

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 465**

51 Int. Cl.:

B01J 2/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2015 PCT/EP2015/074124**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16066462**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2015 E 15781365 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3212318**

54 Título: **Aparato y método de recubrimiento**

30 Prioridad:

30.10.2014 GB 201419308
18.05.2015 GB 201508472

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2021

73 Titular/es:

ASTON UNIVERSITY (100.0%)
Aston Triangle
Birmingham West Midlands B4 7ET, GB

72 Inventor/es:

MOHAMMED, AFZAL-UR-RAHMAN;
DAHMAH, EMAN;
AHMED, JITEEN y
DREW, THOMAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 805 465 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y método de recubrimiento

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato y un proceso para recubrir partículas portadoras con partículas huéspedes.

10 Antecedentes de la invención

Se conoce el recubrimiento de las partículas portadoras (núcleo/huésped) con partículas huéspedes finas para modificar las propiedades físicas o químicas de la partícula portadora y/o huésped.

15 Mediante el uso de dispositivos que producen fuerzas de alta cizalla, mecánicas y de compactación sobre las partículas, es posible aumentar la adhesión de las partículas huéspedes finas a las partículas portadoras en la medida en que se incrustan en la superficie de la partícula portadora. Estos dispositivos primero deben desaglomerar las partículas huéspedes finas, luego mezclar las partículas huéspedes y las partículas portadoras y finalmente adherir las partículas huéspedes a la partícula portadora con fuerzas de alta cizalla, mecánicas y de compactación.

20 Los primeros dispositivos (como el molino de alta cizalla Mechanofusion y el impactador seco Hybridizer) eran capaces de producir las altas fuerzas necesarias, pero a menudo causaban el desgaste o incluso la fractura de las partículas portadoras. Asimismo, generaban calor y, por lo tanto, no eran adecuadas para su uso con partículas termolábiles.

25 El documento US 6197369B divulga un reactor rotativo de lecho fluidizado que tiene un tambor interno que contiene las partículas que se hace girar para forzar las partículas hacia la pared interna del tambor interno. El tambor interno está contenido dentro de una carcasa que tiene una entrada de aire. El aire fluye radialmente hacia adentro desde la carcasa hacia el tambor interno a través de ranuras en la pared interna del tambor y cuando el flujo de aire iguala la fuerza centrífuga, las partículas se fluidizan. Las fuerzas mecánicas y de cizalla en este dispositivo son inferiores a las
30 de los dispositivos anteriores y, por lo tanto, se reduce la adhesión de las partículas huéspedes a la partícula portadora. Asimismo, el tamaño de partícula es limitado porque las partículas no deben ser demasiado pequeñas como para pasar a través de las ranuras (o a través de una malla sobre las ranuras) en la pared interior del tambor.

35 El recubrimiento de impacto asistido magnéticamente permite el uso de una alta fuerza de cizalla con una generación de calor mínima, pero tiene la desventaja de que se deben agregar partículas magnéticas y posteriormente eliminarlas de las partículas recubiertas, lo que conlleva un riesgo significativo de contaminación.

40 El documento EP 2289614 A1 muestra un aparato de recubrimiento con un tambor cilíndrico motorizado, el documento JPH 0663376 muestra un aparato de recubrimiento con un tambor rotativo poligonal.

45 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un aparato y un proceso que puedan usarse para aplicar fuerzas de alta cizalla, mecánicas y de compactación para efectuar una fuerte adhesión de partículas huéspedes a una partícula portadora con un desgaste reducido de partículas portadoras, que sean adecuados para partículas termolábiles y que eviten el riesgo de contaminación de las partículas recubiertas resultantes.

Sumario de la invención

50 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un aparato para recubrir partículas portadoras con partículas huéspedes, comprendiendo el aparato:

- un recipiente de procesamiento cilíndrico giratorio alrededor de su eje y que tiene paredes no perforadas que definen una cámara para recibir dichas partículas;
- extendiéndose un eje hueco dentro de dicha cámara al menos parcialmente a lo largo del eje del recipiente de procesamiento cilíndrico, definiendo el eje hueco una trayectoria de flujo de gas conectada a una entrada de gas, en donde el eje hueco comprende una o más ranuras que se extienden axialmente o una o más filas de aberturas que se extienden axialmente que permiten la comunicación fluida entre la trayectoria del flujo de gas y la cámara;
- y

60 un motor de accionamiento adaptado para girar el recipiente de procesamiento cilíndrico a una velocidad de entre 100 y 4000 rpm. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para recubrir partículas portadoras con partículas huéspedes, comprendiendo el proceso:

- proporcionar un aparato de acuerdo con el primer aspecto;
- añadir las partículas portadoras y las partículas huéspedes a la cámara definida por el recipiente de procesamiento cilíndrico; girar el recipiente de procesamiento cilíndrico sobre su eje a una velocidad de entre 100 y 4000 rpm; hacer fluir gas desde la entrada de gas a lo largo de la trayectoria de flujo de gas en el eje hueco y hacia la cámara a través de una o más ranuras que se extienden axialmente o una o más filas de

aberturas que se extienden axialmente.

5 Cuando está en uso, el recipiente de procesamiento cilíndrico que contiene las partículas se gira alrededor de su eje de tal manera que la colisión de las partículas contra la superficie interna de las paredes sólidas (no perforadas) del
 10 recipiente de procesamiento (como resultado de la fuerza centrífuga) provoca la ruptura de cualquier partícula huésped aglomerada y luego permite la exposición y adhesión de las partículas huéspedes a las partículas portadoras. La provisión de un eje hueco que se extiende axialmente hueco con una o más ranuras/filas de aberturas que se extienden axialmente permite que el gas emane en una dirección radialmente hacia afuera. El flujo de gas dirigido radialmente hacia afuera coincide con y, por lo tanto, refuerza la fuerza centrífuga (y por lo tanto aumenta la fuerza de colisión que a su vez aumenta la desaglomeración, exposición y adhesión). Puesto que la ranura o fila de aberturas se extiende axialmente, el flujo de aire radialmente hacia afuera forma al menos una lámina o "cuchilla" de gas que se extiende axialmente, lo que aumenta las fuerzas de cizalla sobre las partículas. Por consiguiente, el aparato permite una fuerte adhesión de las partículas huéspedes a las partículas portadoras sin una generación de calor significativa y sin ningún riesgo de contaminación.

15 A continuación se expondrán características opcionales de la invención. Estas son aplicables individualmente o en cualquier combinación con cualquier aspecto de la invención.

20 En algunas realizaciones, la una o más ranuras pueden ser una o más ranuras espaciadas circunferencialmente que se extienden axial o helicoidalmente, y el proceso comprende hacer fluir gas desde la entrada de gas a lo largo de la trayectoria de flujo de gas en el eje hueco y hacia la cámara a través de las ranuras espaciadas circunferencialmente que se extienden axial o helicoidalmente.

25 En algunas realizaciones, las aberturas en la o en cada fila pueden estar dispuestas en una fila alineada axialmente y que se extiende axialmente o en una fila que se extiende helicoidalmente y el proceso comprende hacer fluir gas desde la entrada de gas a lo largo de la trayectoria del flujo de gas en el eje hueco y dentro de la cámara a través de la fila alineada axialmente y que se extiende axialmente o en una fila que se extiende helicoidalmente.

30 Las aberturas en la fila o una o más de las filas pueden bloquearse selectivamente. Esto puede usarse para modificar la extensión axial de la lámina/cuchilla de gas, por ejemplo, bloqueando las aberturas en uno o ambos extremos de la fila y/o para modificar las características de flujo del flujo de gas en la lámina/cuchilla, por ejemplo, bloqueando las aberturas alternativas en la fila.

35 Cualquiera o todas las aberturas en la fila o una o más de las filas pueden ser de tamaño ajustable. Por ejemplo, las aberturas pueden ser circulares y pueden tener un diámetro ajustable. Esto permite enfocar el flujo de gas en la cámara para ajustar la presión y la propagación del gas que entra en la cámara. Por ejemplo, las aberturas con un diámetro reducido darán como resultado un mayor flujo de aire y una lámina/cuchilla de gas más laminar que aumentará la fuerza de cizalla en la cámara. Las aberturas de mayor diámetro darán como resultado una presión de gas reducida y una lámina/cuchilla de gas más divergente que disminuirá la fuerza de cizalla en la cámara. La capacidad de variar la fuerza de cizalla en la cámara permite que el aparato se use para una amplia gama de diferentes materiales con diferente cohesión y diferentes características de desgaste.

45 Una o más de las aberturas posicionadas hacia uno o ambos extremos axiales de la fila o una o más de las filas pueden incluir un director de flujo para inclinar el flujo de gas dentro de la cámara hacia los extremos axiales de la cámara. Esto garantiza que la lámina/cuchilla de gas sea efectiva en toda la cámara y que no haya espacio muerto en los extremos axiales.

50 Puede haber una pluralidad de (por ejemplo, cuatro) ranuras/filas de aberturas espaciadas circunferencialmente. Preferiblemente, las ranuras/filas de aberturas están espaciadas uniformemente alrededor de la circunferencia del eje hueco. Por consiguiente, el método puede comprender hacer fluir gas desde la entrada de gas a lo largo de la trayectoria del flujo de gas en el eje hueco y hacia la cámara a través de la pluralidad de ranuras/filas de aberturas espaciadas circunferencialmente (opcionalmente espaciadas uniformemente).

55 Donde hay una pluralidad de ranuras o filas, una o más de las ranuras o filas pueden estar bloqueadas selectivamente. Esto permite controlar la resistencia del gas que fluye desde el eje hueco dentro de la cámara. Donde se requiere la fuerza de cizalla máxima dentro de la cámara, todas menos una de las ranuras/filas se bloquean para que la presión del gas que fluye a través de la ranura/fila abierta sea maximizada. Donde se requiere la fuerza de cizalla mínima dentro de la cámara, todas las ranuras/filas se pueden desbloquear para minimizar la presión del gas que fluye a través de cada ranura/fila. Como se apreciará fácilmente, se pueden obtener fuerzas de cizalla intermedias bloqueando algunas, por ejemplo, una o dos de las ranuras/filas.

60 En algunas realizaciones, el eje hueco y, por lo tanto, la trayectoria del flujo de gas se extiende a lo largo de toda la longitud del eje del recipiente de procesamiento cilíndrico.

65 En algunas realizaciones, la trayectoria del flujo de gas está en comunicación fluida con una salida de gas, la salida de gas y la entrada de gas provistas en los extremos axiales opuestos del recipiente de procesamiento cilíndrico,

extendiéndose la trayectoria del flujo de gas entre ellas. Las salidas de gas son ajustables para controlar la presión de gas dentro de la cámara.

5 En algunas realizaciones, el aparato comprende además un motor de accionamiento para impulsar la rotación del recipiente de procesamiento cilíndrico. El motor de accionamiento puede cooperar con y rotar un cubo fijado a un extremo axial del recipiente de procesamiento cilíndrico, pasando el eje hueco a través del centro axial del cubo.

10 En las realizaciones preferidas, el motor de accionamiento está adaptado para girar el recipiente de procesamiento cilíndrico a una velocidad de entre 800 y 4000 rpm. En estas realizaciones, el proceso comprende rotar el recipiente de procesamiento cilíndrico a una velocidad entre 800 y 4000 rpm.

15 El término "paredes sólidas" está destinado a referirse a paredes que no están perforadas de modo que el gas que pasa a la cámara desde la trayectoria del flujo de gas no pueda pasar a través de las paredes del recipiente de procesamiento. En algunas realizaciones, las paredes del recipiente de procesamiento cilíndrico pueden estar formadas de metal o material plástico, por ejemplo, politetrafluoroetileno (PTFE) o acrílico (opcionalmente cilindro acrílico con recubrimiento de carbono). La superficie interna de las paredes del recipiente de procesamiento cilíndrico es preferiblemente lisa.

20 En algunas realizaciones, el eje hueco puede estar formado de metal, por ejemplo, acero inoxidable o aluminio.

En algunas realizaciones, el aparato comprende adicionalmente un sensor de temperatura, por ejemplo, un sensor de control por infrarrojos, para controlar la temperatura en la cámara.

25 En algunas realizaciones, el aparato comprende además un emisor electromagnético para emitir luz láser, energía infrarroja o energía de microondas y el método comprende calentar la cámara utilizando radiación electromagnética tal como luz láser, energía infrarroja o energía de microondas.

30 En algunas realizaciones, el aparato comprende además un sistema de regulación de presión para regular la presión dentro de la cámara. El sistema de regulación incluye un sensor de presión que controla la presión dentro de la cámara para garantizar que no se acumule presión de gas que afecte negativamente a la fluidización de las partículas huéspedes y portadoras. El sensor de temperatura, el sistema de regulación de presión y un sensor de rotación en el motor de accionamiento pueden adaptarse para proporcionar retroalimentación a un sistema informático, por ejemplo, un sistema informático que ejecuta el software LabVIEW.

35 En algunas realizaciones, el aparato comprende además una fuente de gas conectada a la entrada de gas. La fuente de gas puede ser una fuente de nitrógeno. La fuente de gas puede adaptarse para proporcionar gas a una presión de hasta 552 kPa (80 psi), por ejemplo, entre 138-552 kPa (20-80 psi) en la entrada de gas. Esto proporciona un flujo de gas de entre 3000-12000 cm³/s. En algunas realizaciones, el aparato comprende además un calentador de gas para calentar gas desde la fuente de gas antes de su introducción en la cámara.

40 En estas realizaciones, el proceso comprende el flujo de gas (por ejemplo, nitrógeno) opcionalmente a una presión de hasta 552 kPa (80 psi), por ejemplo, entre 138-552 kPa (20-80 psi) desde la entrada de gas a lo largo de la trayectoria de flujo de gas en el eje hueco y dentro del cámara a través de una o más ranuras que se extienden axialmente o una o más filas de aberturas que se extienden axialmente. El uso de nitrógeno evita cualquier interacción u oxidación del gas con las partículas. El gas (por ejemplo, nitrógeno) puede calentarse antes de su flujo a lo largo de la trayectoria del flujo de gas.

50 En algunas realizaciones, el método comprende además introducir un disolvente, por ejemplo, agua, un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, etanol) o un disolvente inorgánico en la cámara.

En realizaciones preferidas del proceso, las partículas portadoras tienen un tamaño de partícula al menos 4 veces el de las partículas huéspedes (cuando se mide utilizando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser que mide el volumen de partículas).

55 En algunas realizaciones, las partículas huéspedes o partícula portadora pueden ser una especie farmacéuticamente activa, por ejemplo, un AINE como el ibuprofeno o un fármaco respiratorio como la teofilina. En algunas realizaciones, las partículas huéspedes o partícula portadora pueden ser una partícula portadora polimérica tal como celulosa microcristalina (MCC).

60 En algunas realizaciones, las partículas huéspedes y portadoras pueden tener la misma identidad química pero con diferentes tamaños de partículas, por ejemplo, las partículas portadoras tienen un tamaño de partículas al menos 4 veces el de las partículas huéspedes (cuando se mide utilizando un analizador de tamaño de partículas de difracción láser que mide el volumen de partículas). Se ha descubierto que esto mejora la fluidez del material a medida que las partículas huéspedes más finas se adhieren a la superficie de las partículas portadoras más grandes.

65

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones de la invención se describirán ahora a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

- 5 La figura 1 muestra una representación esquemática de una primera realización del aparato según el primer aspecto de la presente invención;
- La Figura 2 muestra la velocidad de disolución para mezclas físicas e híbridos de MCC/ibuprofeno;
- 10 Las Figuras 3 y 4 muestran la dependencia de la concentración de la velocidad de disolución para los híbridos de MCC/ibuprofeno;
- Las Figuras 5A y B muestran fotografías de MEB (microscopía electrónica de barrido) de partículas huéspedes de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) adheridas a la superficie de una partícula portadora de teofilina;
- 15 La Figura 6 muestra la distribución del tamaño de partícula para mezclas físicas e híbridos de MCC/ibuprofeno;
- La Figura 7 muestra los espectros de FTIR para mezclas físicas e híbridos de MCC/ibuprofeno;
- 20 La Figura 8 muestra la velocidad de disolución para diversas mezclas físicas e híbridos de polímero/ibuprofeno;
- La Figura 9 muestra la velocidad de disolución para diversas mezclas físicas e híbridos de polímero/teofilina; y
- La Figura 10 muestra imágenes de microscopía confocal de MCC recubiertas con partículas de rodamina.

25

Descripción detallada y características opcionales adicionales de la invención

30 La figura 1 muestra una primera realización de un aparato 1 para recubrir partículas portadoras con partículas huéspedes. El aparato comprende un recipiente de procesamiento cilíndrico 2 formado de acrílico y que tiene paredes interiores lisas. El recipiente 2 es giratorio alrededor de su eje y tiene paredes sólidas que definen una cámara 3 que tiene un volumen de alrededor de 500 cm³. Un eje hueco 4 formado de acero inoxidable se extiende dentro de la cámara 3 a lo largo del eje del recipiente 2. El eje hueco define una trayectoria del flujo de gas conectada a una entrada de gas 5 ubicada en un extremo axial 6 del recipiente 2 y conectada a una salida de gas 7 en el extremo axial opuesto 8 del recipiente 2.

35

El eje hueco 4 comprende cuatro filas de aberturas 9 alineadas axialmente espaciadas circunferencialmente alrededor del eje. Las aberturas 9 se extienden desde la trayectoria del flujo de gas dentro del eje hueco 4 dentro de la cámara 3.

40 Las filas de aberturas se pueden bloquear selectivamente para que, durante el procesamiento, una, dos o tres filas pueden estar bloqueadas.

45 Las aberturas 9 tienen un diámetro ajustable para enfocar el flujo de gas en la cámara 3 y las aberturas 9' hacia los extremos axiales del eje hueco 4 incluyen un respectivo director de flujo (no mostrado) que forma un ángulo del flujo de gas hacia los extremos axiales de la cámara 3.

50 El aparato 1 comprende además un motor de accionamiento 10 para accionar la rotación del recipiente 2. El motor de accionamiento 10 está unido a un cubo 11 fijado al extremo axial 6 del recipiente 2 adyacente a la entrada de gas 5 a través de una cinta 12. El eje hueco 4 pasa a través del centro axial del cubo 11.

El motor de accionamiento 10 está adaptado para girar el recipiente 2 y el cubo 11 a través de la cinta 12 a una velocidad de hasta 4000 rpm. El motor de accionamiento incluye un sensor de rotación (no mostrado) para controlar y mantener la velocidad de rotación del eje hueco 4.

55 El aparato 1 comprende además un sensor de temperatura infrarrojo 13 montado externamente de la cámara para controlar la temperatura dentro de la cámara.

60 El aparato 1 comprende además un sistema regulador de presión 14 para regular la presión dentro de la cámara para asegurar que no se acumule presión dentro de la cámara 3.

El sensor de rotación, el sensor de temperatura 13 y el sistema de regulación de presión 14 proporcionan retroalimentación a un sistema informático (no mostrado) que ejecuta el software LabVIEW.

65 El aparato 1 comprende además una fuente de nitrógeno 15 conectada a la entrada de gas 5. La fuente de gas 15 está adaptada para proporcionar nitrógeno a una presión de hasta 552 KPa (80 psi), por ejemplo, entre 138-552 kPa (20-80 psi) en la entrada de gas 5.

Para usar el aparato 1, las partículas portadoras y las partículas huéspedes se colocan dentro de la cámara 3 del recipiente 2. Estas se introducen en cualquier extremo de la cámara antes de que el eje hueco se ajuste y selle a la cámara (utilizando juntas de acero inoxidable).

5 Las partículas portadoras tienen un tamaño de partícula de al menos 4 veces el de las partículas huéspedes (cuando se mide utilizando un analizador de tamaño de partículas de difracción láser que mide el volumen de partículas). Preferiblemente, hay 5 veces el número de partículas huéspedes con respecto al número de partículas portadoras. La entrada de gas 5 está conectada al suministro de gas nitrógeno 15.

10 El recipiente 2 gira a una velocidad de hasta 4000 rpm mediante el motor de accionamiento 10 y la cinta 12 que hacen girar el cubo 11 que está fijado al extremo axial 6 del recipiente 2.

15 A medida que el recipiente 2 gira, las partículas se someten a fuerzas centrífugas que las fuerzan hacia la superficie interior lisa de las paredes del recipiente 2.

El nitrógeno de la fuente de nitrógeno 15 fluye hacia la entrada de gas 5 y a través del eje hueco 4 a lo largo de la trayectoria del flujo de gas. El resto del gas pasa a la cámara 3 a través de las cuatro filas de aberturas 9.

20 El gas que pasa a través de las aberturas 9 emanará en una dirección radial hacia afuera que coincidirá con la fuerza centrífuga y, por lo tanto, aumentará la fuerza de colisión de las partículas contra la superficie interna de las paredes sólidas del recipiente. Esto, a su vez, aumentará la fuerza con la que las partículas huéspedes se incrustan en las partículas portadoras y, por lo tanto, aumentará la adhesión entre las dos partículas.

25 Como las aberturas 9 están en fila que se extienden axialmente a lo largo del eje hueco 4, el aire que sale del eje hueco 4 formará "cuchillas de aire" que se extienden axialmente que aumentan las fuerzas de cizalla aplicadas a las partículas y, por lo tanto, aumentan aún más la adhesión entre las partículas.

30 La experimentación utilizando diversas partículas portadoras y huéspedes se ha llevado a cabo como se describe a continuación.

Ejemplo 1 - Estudios sobre el híbrido de MCC/Ibuprofeno

35 La celulosa microcristalina (MCC) es uno de los excipientes más utilizados en las formulaciones de fármacos, en particular, en formulaciones de dosificación oral.

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ampliamente utilizado para aliviar el dolor y reducir la fiebre y la inflamación.

40 Velocidad de disolución

Se preparó una mezcla física de MCC e ibuprofeno (10 % p/p/ de ibuprofeno) como muestra de control. Las partículas se mezclaron físicamente mediante una mezcla vigorosa a mano durante 5 minutos.

45 Se produjo un híbrido de MCC/ibuprofeno utilizando el aparato/proceso de la presente invención. Se añadieron a la cámara del recipiente de procesamiento cilíndrico partículas portadoras de MCC (tamaño de partícula de 180-250 micrómetros) y partículas huéspedes de ibuprofeno (en forma de un polvo fino - tamaño de partícula de 38-53 micrómetros) y el recipiente se hizo girar a una velocidad de 1500 rpm durante 60 minutos con una presión de nitrógeno de 276 kPa (40 psi).

50 La velocidad de disolución del ibuprofeno en polvo solo, la mezcla física de MCC/ibuprofeno (FI-IBU-MCC) y el híbrido de MCC/ibuprofeno se determinaron utilizando el método de canastilla de USP a 50 rpm medido en tampón fosfato a pH 7,2 y 37 °C. Los resultados se muestran en la Figura 2.

55 Se puede ver que la mezcla física tiene una velocidad de disolución más lenta que el polvo de ibuprofeno, pero se logró una disolución de más del 90 % en 30 minutos. A los 30 minutos, la disolución del híbrido de MCC/IBU fue de solo alrededor del 70 %.

60 La liberación lenta del híbrido en comparación con la mezcla física se atribuye a la fuerte adhesión de las partículas huéspedes de ibuprofeno a las partículas portadoras de MCC.

Dependencia de la concentración

65 A continuación, se midió la dependencia de la concentración de la velocidad de disolución (utilizando el método descrito anteriormente) y los resultados se muestran en las Figuras 3 y 4.

La velocidad de disolución del ibuprofeno se reduce con el aumento de la concentración, posiblemente como resultado del aumento de partículas huéspedes de ibuprofeno en cada partícula portadora de MCC.

Estudio de desgaste

5 Los experimentos se llevaron a cabo utilizando técnicas de difracción láser para determinar el grado de desgaste de las partículas portadoras utilizando el aparato y el proceso de la presente invención. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y en la Figura 6.

Ingrediente / o % de IBU en MCC	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	VMD (µm)
MCC (180-250 µm)	41,75 ± 3,88	119,69 ± 4,52	160,28 ± 1,76	112,1 ± 4,38
MCC (250-355 µm)	76,59 ± 28,51	130,88 ± 2,18	164,66 ± 0,77	124,57 ± 3,53
IBU (38-53 µm)	6,54 ± 0,66	22,88 ± 1,07	47,78 ± 1,89	25,4 ± 1,24
5 % de IBU (HIB)	68,53 ± 33,40	130,14 ± 1,03	164,38 ± 0,32	122,11 ± 2,98
5 % de IBU (FI)	51,39 ± 32,05	130,05 ± 1,28	164,41 ± 0,39	120,97 ± 3,26
10 % de IBU (HIB)	46,79 ± 5,68	130,97 ± 3,1	164,72 ± 2,12	122,71 ± 3,29
10 % de IBU (FI)	29,38 ± 10,11	126,32 ± 1,29	163,09 ± 1,29	115,11 ± 4,47
20 % de IBU (250-355) (HIB)	7,4 ± 0,97	89,66 ± 43,94	157,90 ± 4,59	84,66 ± 14,13
20 % de IBU (250-355) (FI)	5,38 ± 0,14	28,86 ± 6,31	140,67 ± 17,56	54,26 ± 14,18

10 Tabla 1

El VMD es el diámetro volumétrico medio y los valores X10, X50 y X90 son el tamaño medio de partícula del 10%, 50% y 90 % más pequeño de partículas.

15 Los resultados muestran que las partículas híbridas de MCC/ibuprofeno tienen un valor X10 mayor que la mezcla física correspondiente, lo que sugiere que no hay desgaste de las partículas portadoras.

20 En la Figura 6, para la mezcla física, se muestran dos picos correspondientes a las partículas huéspedes y portadoras. Para el híbrido, un solo pico indica que las partículas finas se han incrustado en las partículas portadoras más grandes.

Estudio infrarrojo

25 La Figura 7 muestra una serie de espectros de FTIR (espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier) que muestran que el pico de carbonilo a 1708,27 cm⁻¹ que surge del estiramiento C=O se reduce en intensidad para las partículas híbridas de MCC/ibuprofeno. Este es el resultado de la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo carbonilo del ibuprofeno y el grupo hidroxilo de MCC.

Ejemplo 2 - Estudios sobre híbridos de polímero/ibuprofeno

30 El ejemplo 1 se repitió utilizando los siguientes polímeros en lugar de MCC: HPMC 100K, Polyox-N-10, MCC-PH-200, Starcap 1500 y Ethocel ST4.

35 La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se usa ampliamente en sistemas de suministro de fármacos controlados, sola o en combinación con otros polímeros hidrófilos como HPC (hidroxipropilcelulosa). El grado utilizado en estos ejemplos fue K100M premium: un polímero de alta viscosidad con una viscosidad que oscila entre 75.000-140.000 mPa.s (solución al 2 % en agua a 20 °C). La sustitución de metoxilo fue del 19-24 %, la sustitución de hidroxipropilo fue del 7-12 %, y el intervalo de tamaño de partícula utilizado en este experimento fue de 180-250 µm.

40 POLYOX® es un polímero de poli(óxido de etileno) no iónico utilizado en aplicaciones de liberación prolongada de tecnologías de bomba osmótica, matrices hidrofílicas, formas de dosificación gastrorretentivas y otros sistemas de administración de fármacos, como las tecnologías transdérmicas y mucoadhesivas. POLYOX-N-10 es una resina soluble en agua con un peso molecular y viscosidad bajos y un intervalo de tamaño de partícula utilizado en este experimento fue 180-250 µm.

45 Starcap 1500 es una formulación de liberación sostenida de almidón de maíz pregelatinizado donde se incluye para evitar el vertido de dosis de formulaciones de liberación controlada hidrófilas. El intervalo de tamaño de partícula utilizado fue 180-250 µm

50 Ethocel ST4 es un éter de celulosa hidrófobo (sustituido con etilo) que tiene aplicaciones como aglutinante de comprimidos, material formador de matriz, y en microencapsulación y microesferas. El grado de sustitución oscila entre 2,25-2,81 y el contenido de etoxi oscila entre 44-52,5 %. En este ejemplo, el intervalo de tamaño de partícula fue de 250-355 µm.

55 MCC Avicel -PH 200 es celulosa microcristalina utilizada en formas de dosificación sólidas tanto para compresión

directa como para granulación húmeda. El intervalo de tamaño de partícula usado en este ejemplo fue 180-250 µm.

Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación y en la Figura 8.

Polímero	% de liberación después de 120 minutos	% de liberación después de 120 minutos	Valor de P utilizando ANOVA de dos vías
	Híbrido/Partículas recubiertas secas	Partículas mezcladas físicamente	
1- HPMC 100K	42,45±3,26	58,17±4,02	P<0,0001
2- POLYOX-N-10	75,61±1,98	104,14±4,86	P<0,0001
3- MCC-PH-200	82,29±5,51	105,59±9,21	P<0,0001
4- Starcap 1500	83,59±6,59	106,41±2,34	P<0,0001
5- Ethocel ST	96,30±9,53	103,53±8,89	P>0,05

Tabla 2

Los resultados muestran que la liberación de ibuprofeno se vio obstaculizada en comparación con la mezcla física en todos los polímeros probados.

Ejemplo 3 - Estudios sobre híbridos poliméricos/teofilina

La teofilina se usa ampliamente en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se usaron los siguientes polímeros portadores: HPMC 100K, Polyox-N-10, MCC-PH-200 y Ethocel ST4.

Se preparó una mezcla física de polímero y teofilina (10 % p/p de teofilina) como muestra de control. Las partículas se mezclaron físicamente mediante una mezcla manual vigorosa durante 5 minutos.

Se produjo un híbrido de polímero/teofilina utilizando el aparato/proceso de la presente invención. Se agregaron partículas portadoras de polímero (tamaño de partícula de 250-355 micrómetros) y partículas huéspedes de teofilina (en forma de un polvo fino - tamaño de partícula de 38-53 micrómetros) a la cámara del recipiente de procesamiento cilíndrico y el recipiente se hizo girar a una velocidad de 1500 rpm durante un tiempo de procesamiento de entre 60 y 180 minutos con una presión de nitrógeno de 413 kPa (60 psi).

La velocidad de disolución del polvo de teofilina solo, la mezcla física de polímero/teofilina y el híbrido de polímero/teofilina se determinaron utilizando el método de canastilla de USP a 50 rpm medido en tampón fosfato a pH 7,2 y 37 °C. Los resultados se muestran en la Tabla 3 y la Figura 9.

Polímero	% de liberación después de 120 minutos	% de liberación después de 120 minutos	Valor de P utilizando ANOVA de dos vías
	Híbrido/Partículas recubiertas secas	Partículas mezcladas físicamente	
1- HPMC 100K	39,91 ± 6,03	54,04±4,80	P<0,0001
2- POLYOX-N-10	72,95±4,45	83,84±0,87	P<0,0001
3- MCC-PH-200	103,51±1,71	100,11±4,89	P>0,05
4- Ehtocel ST4	104,41±1,38	81,37±2,703	P=0,0001

Tabla 3

Ejemplo 4 - Estudios sobre híbridos de dióxido de silicio/ibuprofeno

Se produjo un híbrido de dióxido de silicio (Aerosil 200)/ibuprofeno utilizando el aparato/proceso de la presente invención. Se agregaron partículas portadoras de ibuprofeno (tamaño de partícula de 45 micrómetros) y partículas huéspedes de dióxido de silicio (tamaño de partícula de 12 nm) a la cámara del recipiente de procesamiento cilíndrico y el recipiente se hizo girar a una velocidad de 2000 rpm durante un tiempo de procesamiento de entre 2 y 10 minutos con una presión de nitrógeno de 276 kPa (40 psi).

Las características del flujo de polvo se estudiaron midiendo la densidad aparente y el ángulo de reposo (AOR). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

	Densidad aparente	Mejora	AOR	Categoría
Ibuprofeno	0,344±0,01	-	41,93±1,59	Pasable
IBU + mezcla física de Aerosil 200 al 0,5 %	0,353±0,01	2,62 %	37,80±0,30	Regular
IBU + Mezcla híbrida de aerosil al 0,5 %-5 min	0,418±0,01	21,53 %	28,87±0,74	Buena
IBU + Mezcla híbrida de Aerosil al 0,5 %-10 min	0,452±0,01	31,49 %	25,82±0,29	Excelente

Tabla 4

5 Los resultados demuestran un aumento en la densidad aparente sobre el recubrimiento de polvo seco con un aumento del 21,5 % en la densidad aparente después de 5 minutos que se mejoró después de 10 minutos de procesamiento con un aumento del 31,49 %.

10 Los resultados también muestran que las características de flujo mejoran en las partículas híbridas (evidenciado por una disminución en el ángulo de reposo).

Ejemplo 5 - Estudio de microscopía de escaneo láser confocal

15 Para observar la extensión del recubrimiento de las partículas huéspedes sobre la partícula portadora, un estudio que utiliza rodamina B (una sonda fluorescente conocida) como partículas huéspedes y MCC como partículas portadoras.

20 Se produjo un híbrido de MCC/rodamina utilizando el aparato/proceso de la presente invención. Se añadieron a la cámara del recipiente de procesamiento cilíndrico partículas portadoras de MCC (tamaño de partícula de 300 micrómetros) y partículas huéspedes de rodamina B (en forma de un polvo fino - tamaño de partícula de 18 micrómetros) y el recipiente se hizo girar a una velocidad de 2000 rpm durante un tiempo de procesamiento de 20 minutos con una presión de nitrógeno de 310 kPa (45 psi).

25 Luego, se observaron las partículas en un microscopio confocal Leica Microsystem (TCS SP5 II) y se obtuvieron micrografías de fluorescencia de las partículas híbridas utilizando un microscopio confocal equipado con un láser multifotónico ajustable de apilado en z y cámara Retiga 2000R, y filtros de excitación, dicróicos y de emisión apropiados para la observación de fluorescencia de rodamina B.

30 La Figura 10 muestra las imágenes de microscopía confocal para las partículas híbridas. Se puede ver que incluso hay cobertura de las partículas portadoras de MCC con las partículas fluorescentes huéspedes.

Ejemplo 6 - Estudio de MEB

35 En las Figuras 5A y B se muestran fotografías de MEB de partículas huéspedes de HPMC adheridas a la superficie de una partícula portadora de teofilina.

Estas fotografías muestran que la superficie de las partículas portadoras de teofilina en el híbrido teofilina/HPMC (Figura 5B) están recubiertas con partículas huéspedes de HPMC, mientras que las partículas portadoras de teofilina en la mezcla física (Figura 5A) no transportan partículas de HPMC.

40 Si bien la invención se ha descrito junto con las realizaciones a modo de ejemplo descritas anteriormente, para los expertos en la materia serán evidentes varias modificaciones y variaciones equivalentes cuando reciban la presente divulgación. Por consiguiente, las realizaciones a modo de ejemplo expuestas anteriormente de la invención se consideran como ilustrativas y no limitantes.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (1) para recubrir partículas portadoras con partículas huéspedes, comprendiendo el aparato:
 - 5 un recipiente de procesamiento cilíndrico (2) giratorio alrededor de su eje y que tiene paredes no perforadas que definen una cámara (3) para recibir dichas partículas;
 - un eje hueco (4) que se extiende dentro de dicha cámara (3) al menos parcialmente a lo largo del eje del recipiente de procesamiento cilíndrico (2), definiendo el eje hueco (4) una trayectoria de flujo de gas conectada a una entrada de gas (5),
 - 10 en donde el eje hueco (4) comprende una o más ranuras (9) que se extienden axialmente o una o más filas de aberturas (9) que se extienden axialmente que permiten la comunicación fluida entre la trayectoria del flujo de gas y la cámara (3); y un motor de accionamiento (10) adaptado para rotar el recipiente de procesamiento cilíndrico (2) a una velocidad de entre 100 y 4000 rpm.
- 15 2. Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la una o más ranuras (9) es/son una o más ranuras (9) espaciadas circunferencialmente que se extienden axial o helicoidalmente.
 3. Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde las aberturas (9) en la o cada fila están dispuestas en una fila alineada axialmente y que se extiende axialmente o en una fila que se extiende helicoidalmente.
 - 20 4. Aparato (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una pluralidad de ranuras/filas de aberturas (9) espaciadas circunferencialmente espaciadas uniformemente alrededor de la circunferencia del eje hueco (4).
 - 25 5. Aparato (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el eje hueco (4) y la trayectoria del flujo de gas se extienden a lo largo de toda la longitud del eje del recipiente de procesamiento cilíndrico (2) hacia una salida de gas (7).
 - 30 6. Aparato (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un sensor de temperatura (13) o un monitor de presión (14).
 7. Aparato (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un emisor electromagnético para proporcionar radiación electromagnética a la cámara (3).
- 35 8. Un proceso para recubrir partículas portadoras con partículas huéspedes, comprendiendo el proceso:
 - proporcionar un aparato (1) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;
 - añadir las partículas portadoras y las partículas huéspedes a la cámara (3) definida por el recipiente de procesamiento cilíndrico (2);
 - 40 girar el recipiente de procesamiento cilíndrico (2) alrededor de su eje a una velocidad de entre 100 - 4000 rpm;
 - hacer fluir gas desde la entrada de gas (5) a lo largo de la trayectoria del flujo de gas en el eje hueco (4) y dentro de la cámara (3) a través de una o más ranuras (9) que se extienden axialmente o una o más filas de aberturas (9) que se extienden axialmente.
- 45 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la una o más ranuras (9) son una o más ranuras (9) espaciadas circunferencialmente que se extienden axial o helicoidalmente, y el proceso comprende hacer fluir gas desde la entrada de gas (5) a lo largo de la trayectoria del flujo de gas en el eje hueco (4) y dentro de la cámara (3) a través de las ranuras (9) espaciadas circunferencialmente que se extienden axial o helicoidalmente.
- 50 10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, que comprende además hacer fluir nitrógeno a una presión de hasta 552 kPa (80 psi) desde la entrada de gas (5) a lo largo de la trayectoria del flujo de gas en el eje hueco (4) y dentro de la cámara (3) a través de una o más ranuras (9) que se extienden axialmente o una o más filas de aberturas (9) que se extienden axialmente.
- 55 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende calentar el nitrógeno antes de la entrada de gas (5).
12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 que comprende calentar las partículas portadoras y las partículas huéspedes dentro de la cámara (3) utilizando radiación electromagnética.
- 60 13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 que comprende agregar un disolvente a la cámara (3).
14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que las partículas portadoras tienen un tamaño de partícula de al menos 4 veces el de las partículas huéspedes.
- 65

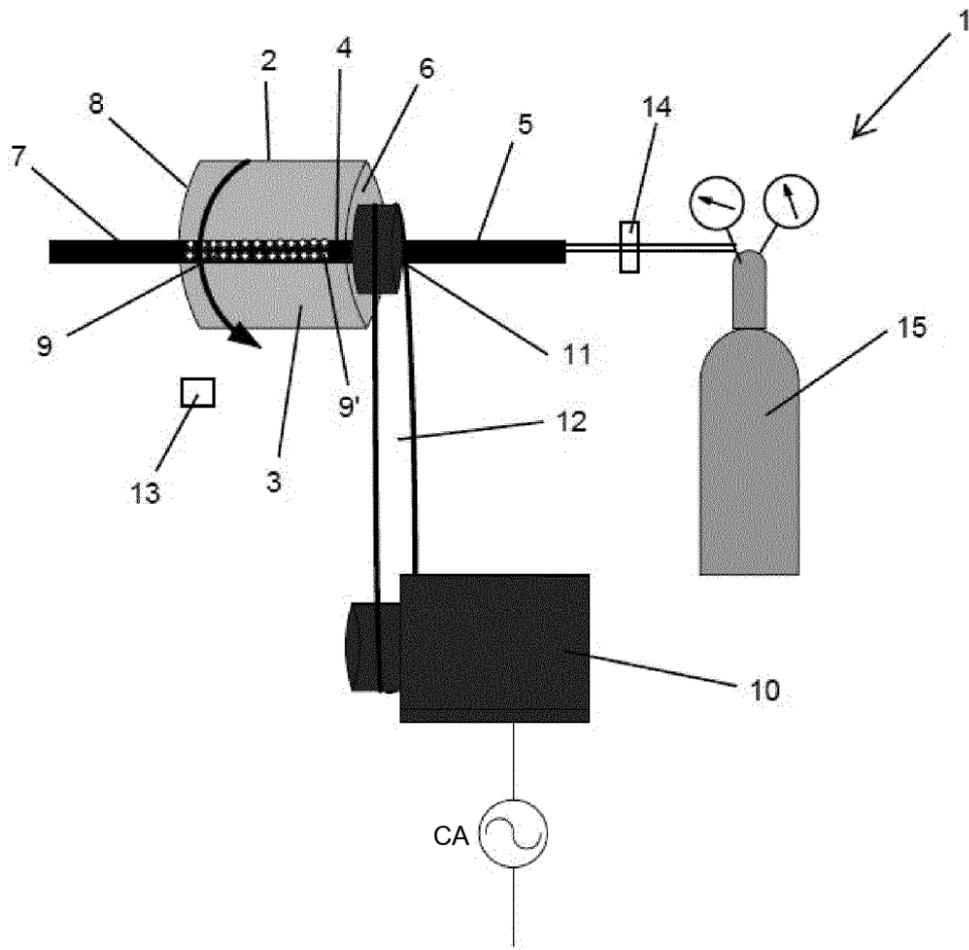


Figura 1

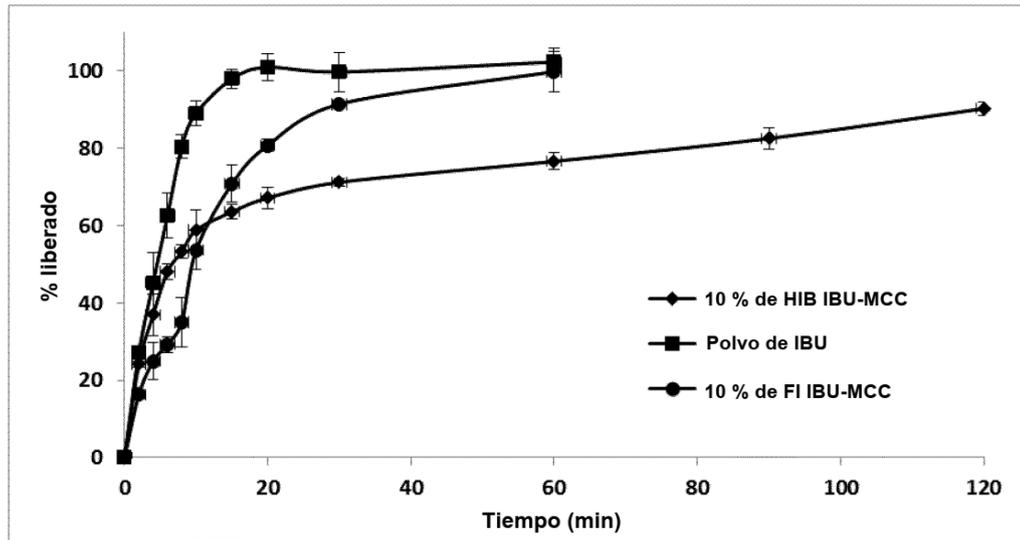


Figura 2

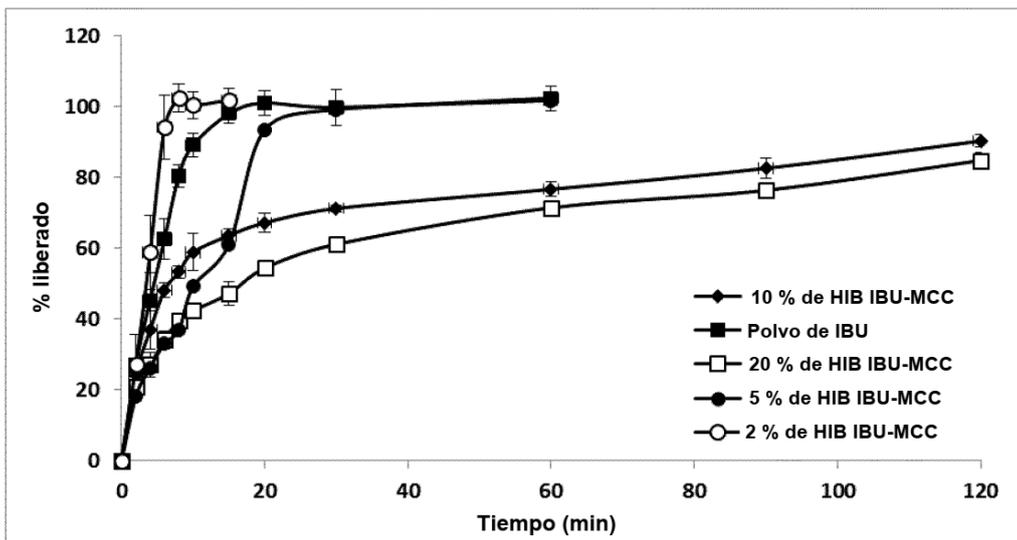


Figura 3

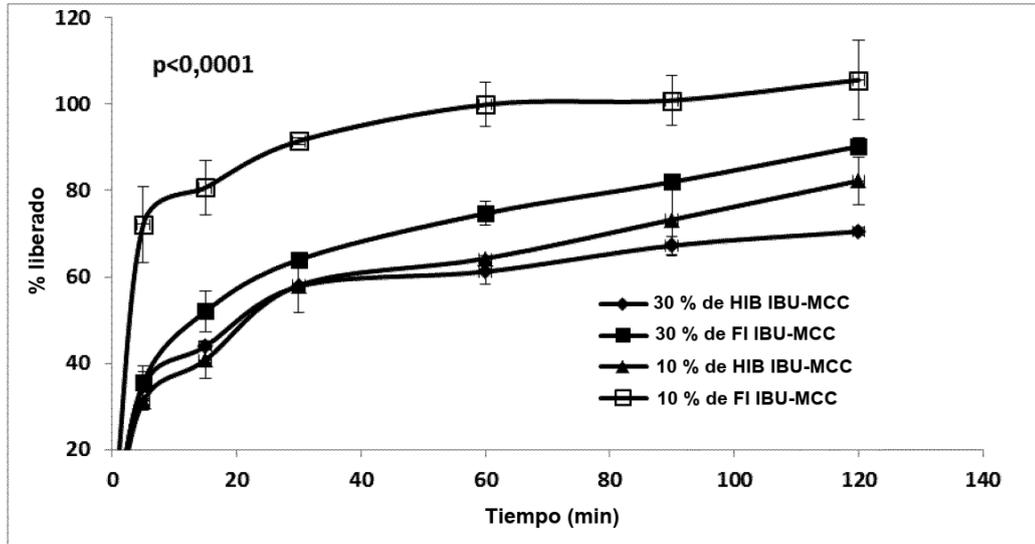


Figura 4

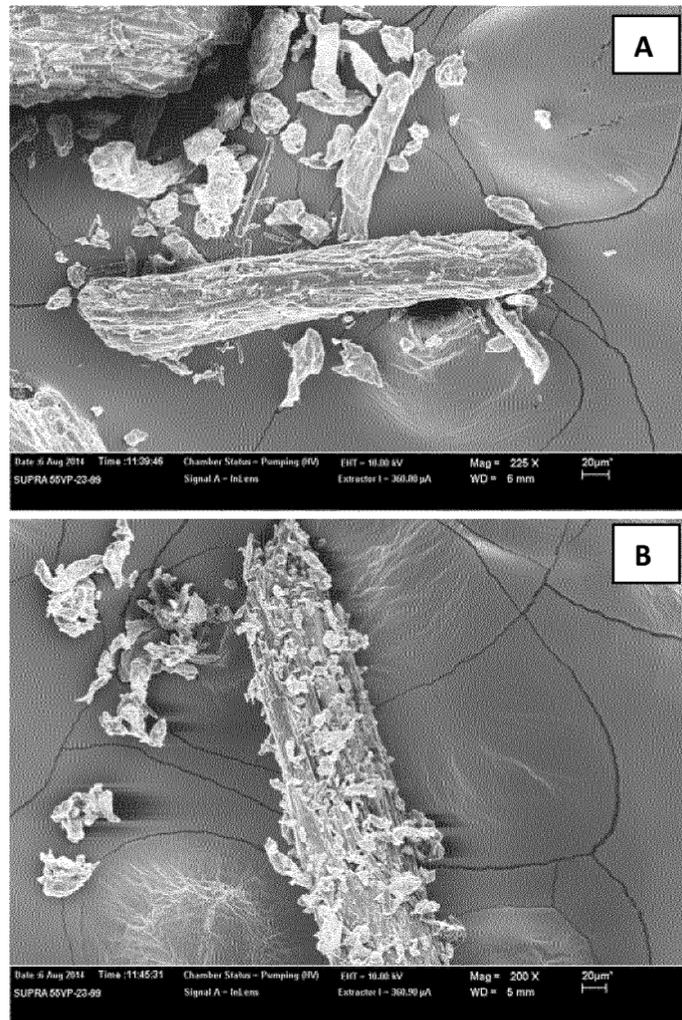


Figura 5

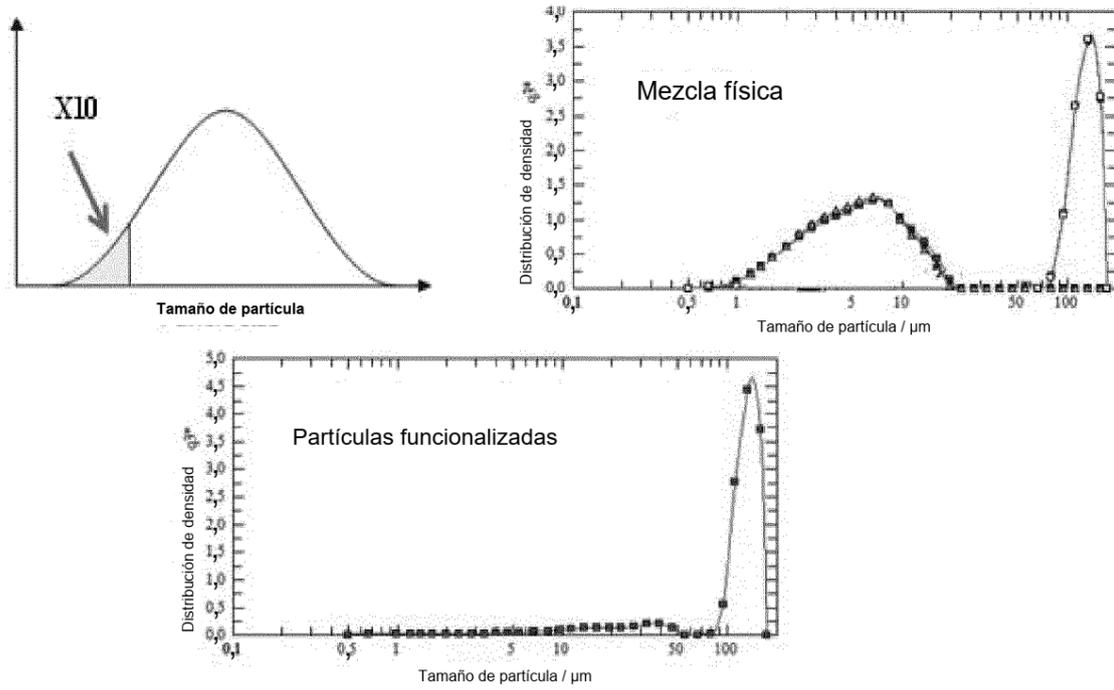


Figura 6

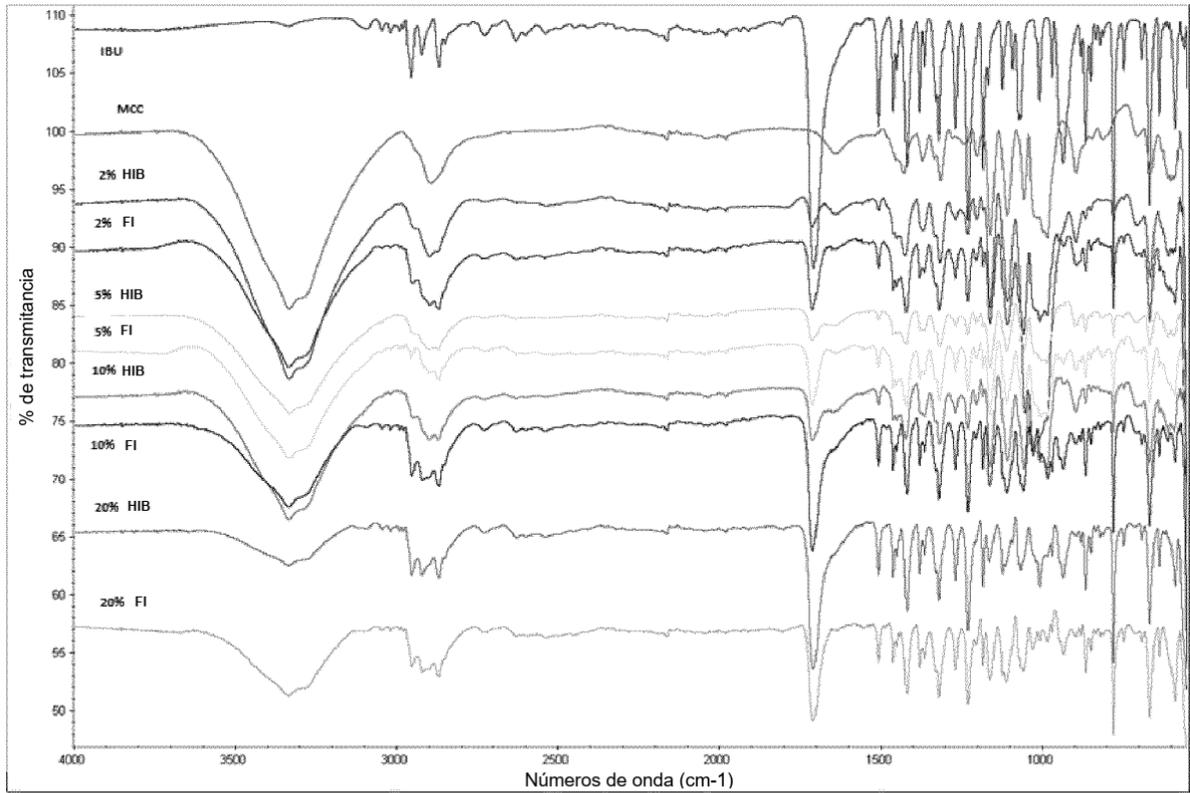


Figura 7

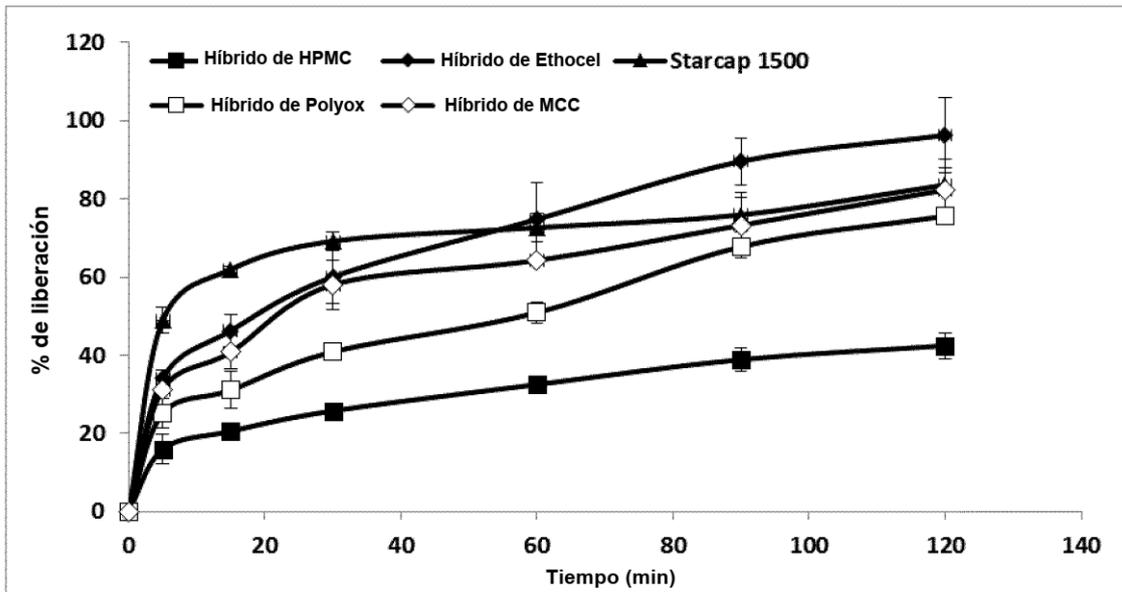


Figura 8

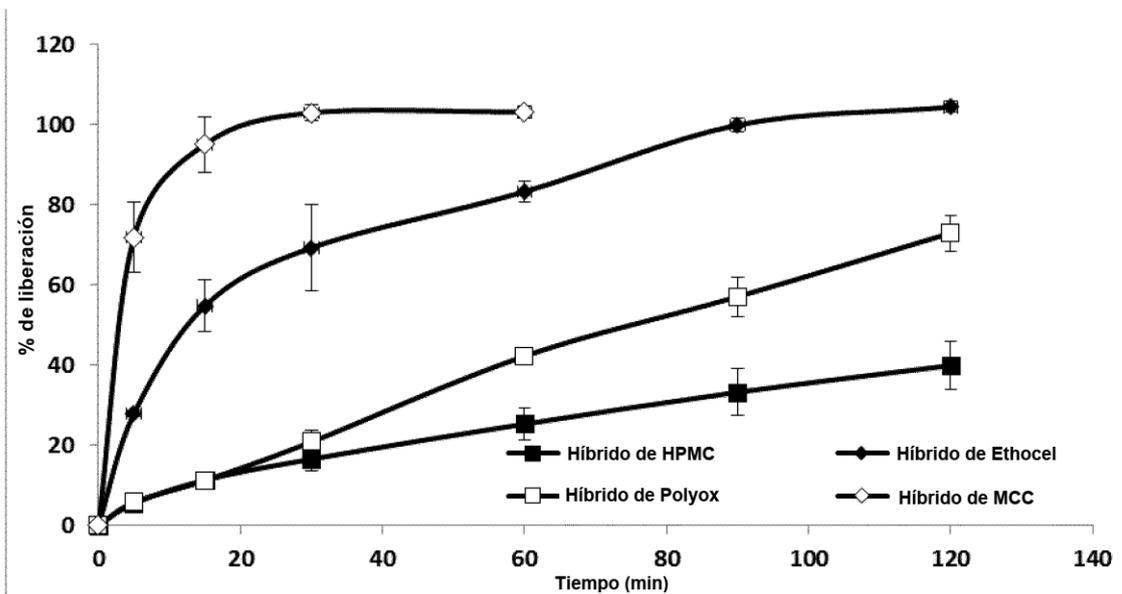


Figura 9

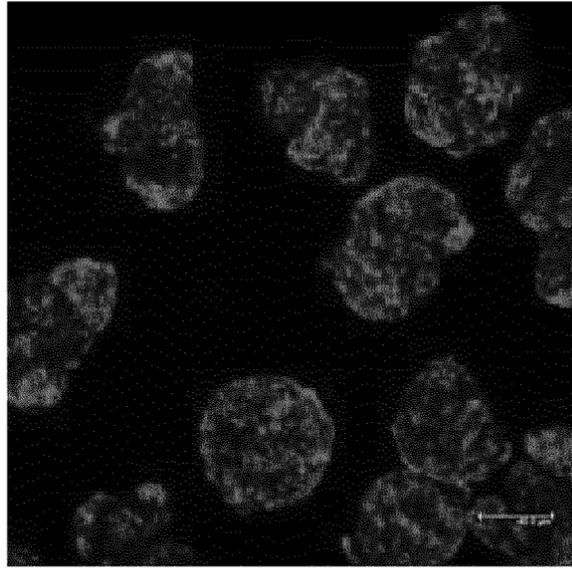


Figura 10