

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 176**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/00</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/60</b>	(2006.01)
<b>B29C 31/00</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/10</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/38</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/40</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/64</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/76</b>	(2006.01)
<b>B29C 47/82</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2007 E 07726821 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1996164**

54 Título: **Procedimiento mejorado para producir una dispersión sólida de un principio activo**

30 Prioridad:

**10.03.2006 EP 06004999**  
**10.03.2006 US 781398 P**

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

**11.10.2013**

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG**  
**(100.0%)**  
**Max-Planck-Ring 2a**  
**65205 Wiesbaden , DE**

72 Inventor/es:

**KESSLER, THOMAS;**  
**BREITENBACH, JÖRG;**  
**SCHMIDT, CHRISTOPH;**  
**DEGENHARDT, MATTHIAS;**  
**ROSENBERG, JÖRG;**  
**KRULL, HARALD y**  
**BERNDL, GUNTHER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 425 176 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**

Procedimiento mejorado para producir una dispersión sólida de un principio activo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo que comprende alimentar el principio activo y un agente de formación de matriz a una extrusora, fundir las sustancias que se alimentan a la extrusora y formar un producto extruido uniforme.

10 Desde hace tiempo se conoce un procedimiento continuo para producir formas farmacéuticas sólidas, incluyendo productos de disolución sólida, e implica convertir una masa fundida de aglutinante polimérico que contiene principios activos en la forma farmacológica requerida mediante moldeo por inyección o extrusión y conformación posterior (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-240 904, EP-A-240 906 y EP-A-337 256). Se obtienen resultados satisfactorios en este procedimiento cuando el principio activo tiene un punto de fusión bajo y/o una solubilidad alta en el aglutinante polimérico fundido. Los principios activos que tienen un punto de fusión bajo se licuan al entrar en contacto con la masa fundida de aglutinante polimérico y el principio activo licuado puede dispersarse con facilidad en la masa fundida de aglutinante polimérico. De manera alternativa, los principios activos que tienen una solubilidad alta en el aglutinante polimérico fundido se disuelven fácilmente en la masa fundida de aglutinante polimérico.

15 Los problemas se presentan cuando el principio activo tiene un punto de fusión alto y/o una solubilidad limitada en el aglutinante polimérico fundido. Una dispersión adecuada del principio activo puede requerir temperaturas elevadas del cilindro de la extrusora, un tiempo de mezclado relativamente largo y/o cizallamiento alto con el fin de llevar a cabo el mezclado suficiente del principio activo con la masa fundida de aglutinante polimérico. Esto puede dar como resultado sobrecalentamiento local y daño al producto, especialmente cuando se usa un principio activo sensible al cizallamiento y a la temperatura. Una desventaja adicional de la necesidad de temperaturas elevadas del cilindro de la extrusora son los costes elevados de energía.

20 Además, el documento EP 0 580 860 B2 describe un procedimiento para producir una dispersión sólida de un fármaco disuelto en un polímero, en el que se emplea una extrusora de doble tornillo equipada con medios de paleta o bloques de amasado. Tales bloques de amasado consisten, por ejemplo, en levas de disco dispuestas desplazadas en forma de una escalera en espiral. La sustancia se comprime a través de un espacio ahusado estrecho entre las levas de disco y el alojamiento de la extrusora. Durante el paso a través de la extrusora, el material se somete de este modo a altos esfuerzos cortantes locales, que pueden conducir a una degradación excesiva del principio activo y/o del polímero. El cizallamiento también puede provocar un desgaste excesivo del equipo de extrusión.

25 El documento DE 197 21 467 A1 describe un procedimiento para la producción continua de preparaciones particuladas, sólidas de sustancias bioactivas, en el que las sustancias bioactivas se dispersan de manera homogénea en una matriz de adyuvantes termoplásticos, en una extrusora de tornillo que tiene un cilindro de extrusora. La extrusora se divide en una pluralidad de zonas, de manera que el procedimiento comprende, en primer lugar, fundir los adyuvantes de la matriz y mezclar los componentes bioactivos con los adyuvantes de la matriz en una zona que puede calentarse de la extrusora para formar una mezcla, y posteriormente enfriar, pretriturar y finalmente moler la mezcla en una zona de enfriado de la extrusora para formar un polvo.

30 El documento US 2002/0044969 describe un método para incrustar o encapsular de manera continua un componente en una matriz. El método comprende mezclar al menos un material de matriz plastificable con al menos un plastificante y al menos un componente para controlar la velocidad de liberación de un material de encapsulación para obtener una masa plastificada sustancialmente homogénea, reducir el contenido en plastificante de la masa plastificada para obtener una masa plastificada enfriada, mezclar al menos un material de encapsulación con dicha masa plastificada enfriada para obtener una mezcla que puede conformarse y extruir la mezcla que puede conformarse a través de una boquilla para obtener un producto extruido.

35 Además, el documento WO 01/89679 A2 describe un método para la producción continua de un granulado farmacéutico usando un procedimiento de granulación húmeda.

Además, el documento EP 1 685 942 A1 describe un método para la producción continua de masas autoadhesivas libres de disolvente usando una extrusora de doble tornillo.

40 Finalmente, el documento WO 01/34687 A1 describe un método para producir materiales de poliolefina expandida, que tienen un coeficiente específico de conductividad térmica mediante la extrusión de un material polimérico con la adición de un agente de expansión físico, en el que la extrusión se lleva a cabo en una extrusora de doble tornillo con tornillos que rotan en el mismo sentido y de manera interpenetrante.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir una dispersión sólida de un

principio biológicamente activo en un agente de formación de matriz, en particular, en un polímero con capacidades de mezclado y de homogeneización mejoradas. Además, deben evitarse temperaturas elevadas o altos esfuerzos cortantes locales.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio activo en un agente de formación de matriz, en particular, en un polímero en el que se reduce al mínimo la degradación del principio activo y/o el agente de formación de matriz y/o de las sustancias secundarias.

10 La presente invención proporciona un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo que comprende alimentar el principio activo y un agente de formación de matriz a una extrusora, fundir las sustancias que se alimentan a la extrusora y formar un producto extruido uniforme. La extrusora comprende al menos dos árboles de rotación, llevando cada uno de los árboles una pluralidad de elementos de procesamiento dispuestos de forma axial uno detrás del otro. Los elementos de procesamiento definen (i) una sección de alimentación y transporte, (ii) al menos una sección de rosca inversa y (iii) una sección de descarga. La sección de alimentación y transporte se coloca la más alejada aguas arriba, cerca de la tolva de la extrusora, la al menos una sección de rosca inversa se coloca aguas abajo de la sección de alimentación y transporte y la sección de descarga se coloca la más alejada aguas abajo, cerca de la abertura de descarga de la extrusora. El término "aguas abajo" tal como se usa en el presente documento, se refiere al sentido en el que se transporta el material en la extrusora.

20 Según la invención, el cilindro de la extrusora comprende diversas zonas de calentamiento, en las que la parte del cilindro aguas arriba del primer elemento de mezclado o primer elemento de rosca inversa se mantiene a una temperatura más baja que la parte del cilindro aguas abajo del primer elemento de mezclado o primer elemento de rosca inversa. Se ha encontrado que esta distribución de temperatura conduce a un producto extruido homogéneo, suave y transparente que, en particular, no se ha dañado por temperaturas demasiado elevadas para el principio activo.

25 Los elementos de procesamiento pueden conformarse de forma separada. Éstos pueden encadenarse uno detrás del otro a lo largo del árbol de la extrusora. Sin embargo, también es posible que los elementos de procesamiento se conformen de manera integral. En este caso, la estructura superficial del elemento conforma dichos elementos de procesamiento.

30 Según la invención, los elementos de procesamiento que definen la sección de rosca inversa comprenden al menos un elemento de rosca inversa basado en un elemento de tipo tornillo que tiene un sentido de transporte opuesto al sentido de transporte general de la extrusora. Se prevé que "un elemento de rosca inversa basado un elemento de tipo tornillo" signifique un elemento cuya forma básica es la de un elemento de tornillo. Un elemento de este tipo difiere de los elementos de amasado o elementos de amasado modificados conocidos de manera convencional. En particular, un elemento de amasado permite un flujo potenciado del producto extruido entre sus crestas periféricas (es decir, su borde externo) y el cilindro o la pared interna de la extrusora. Un elemento de rosca inversa basado en un elemento de tipo tornillo según la invención sólo permite que una pequeña cantidad del producto extruido fluya entre el borde del tornillo y el cilindro o la pared interna de la extrusora. En un ejemplo de un elemento de amasado convencional, los huecos entre el extremo del elemento más cercano a la superficie de la pared interna son mayores que el espacio entre el extremo de los elementos de rosca inversa según la presente invención más cercanos a la superficie de la pared interna.

40 El al menos un elemento de rosca inversa tiene un tornillo con una rosca inversa con respecto a los elementos de tipo tornillo que pueden disponerse en la sección de alimentación y transporte que definen el sentido de transporte general de la extrusora.

45 Además, el elemento de rosca inversa puede no tener preferiblemente un área de superficie plana con una normal paralela y opuesta al sentido de transporte general. En particular, los elementos de rosca inversa pueden no tener ninguna cara perpendicular al sentido de transporte general. Por tanto, también difiere de los elementos de amasado con respecto a la orientación de las superficies. Además, el elemento de rosca inversa no tiene caras de empalme que sean perpendiculares al sentido de transporte general.

50 El elemento de rosca inversa sirve para crear contrapresión suficiente para permitir un grado deseado de mezclado y/u homogeneización. Está diseñado para guardar el material transportado en la extrusora. Por tanto también puede denominarse elemento de contrapresión. El elemento de rosca inversa puede derivarse de un tornillo de rosca inversa, de modo que transportan el material en un sentido opuesto en relación al sentido de transporte general de la extrusora. Los elementos de rosca inversa pueden formarse de forma separada de los otros elementos de procesamiento o de manera integral con otros elementos de procesamiento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el al menos un elemento de rosca inversa permite un grado suficiente de mezclado u homogeneización. Además, puede elegirse una temperatura relativamente baja del cilindro de la extrusora sin deteriorar la calidad del producto extruido.

5 Según una realización, los elementos de procesamiento que definen una sección de rosca inversa comprenden al menos dos elementos de rosca inversa al menos un elemento de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto entre dichos dos elementos de rosca inversa. En particular, el paso de tornillo de los elementos de rosca inversa está en un intervalo de desde -0,5 veces hasta -1,5 veces, preferiblemente de desde -0,8 veces hasta -1,2 veces, el paso de tornillo de los elementos de tipo tornillo de la sección de alimentación y transporte y/o el/los elemento(s) de tipo tornillo dispuesto(s) entre los dos elementos de rosca inversa. Preferiblemente, el paso de tornillo de los elementos de rosca inversa es el mismo que el paso de tornillo de los elementos de tipo tornillo de la sección de alimentación y transporte y/o del/de los elemento(s) de tipo tornillo dispuesto(s) entre los dos elementos de rosca inversa. Por tanto, la diferencia entre los elementos de tipo tornillo y los elementos de rosca inversa puede ser sólo el sentido de rotación del tornillo.

15 El/los elemento(s) de tipo tornillo dispuesto(s) entre los dos elementos de rosca inversa y los elementos de tipo tornillo de la sección de alimentación y transporte pueden ser diferentes. Sin embargo, preferiblemente, son idénticos. Los elementos de rosca inversa pueden ser idénticos a los elementos de tipo tornillo no sólo con respecto al valor absoluto del paso de tornillo, sino que también con respecto a la geometría de las superficies que entran en contacto con el producto extruido.

20 Según una realización, los elementos de procesamiento que definen una sección de rosca inversa comprenden al menos tres elementos de rosca inversa, en los que al menos un elemento de tipo tornillo de rosca positiva está dispuesto entre los respectivos elementos de rosca inversa sucesivos. Por tanto, en la sección de rosca inversa, un elemento de rosca inversa va seguido por un, al menos un, elemento de tipo tornillo de rosca positiva que va seguido por un elemento de rosca inversa que de nuevo va seguido por al menos un elemento de tipo tornillo de rosca positiva que va seguido por el tercer elemento de rosca inversa. La longitud del/de los elemento(s) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre el segundo y el tercer elemento de rosca inversa está en un intervalo de desde 1 hasta 15 veces, preferiblemente desde 1,5 veces hasta 5 veces, la longitud del/de los elemento(s) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre el primer y el segundo elemento de rosca inversa. Preferiblemente, la longitud del/de los elemento(s) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre el segundo y el tercer elemento de rosca inversa es dos veces la del/de los elemento(s) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre el segundo y el tercer elemento de rosca inversa.

Según otra realización, los elementos de procesamiento que definen la sección de rosca inversa comprenden al menos cuatro elementos de rosca inversa, en los que al menos un elemento de tipo tornillo de rosca positiva está dispuesto entre los respectivos elementos de rosca inversa sucesivos, y en los que la longitud del/de los elemento(s) de rosca positiva dispuesto(s) entre elementos de rosca inversa sucesivos es la misma.

35 En realizaciones preferidas, los elementos de procesamiento comprenden adicionalmente al menos un elemento de mezclado que se deriva de un elemento de tipo tornillo. Este al menos un elemento de mezclado está dispuesto en la sección de rosca inversa. Por tanto, la sección de rosca inversa que comprende un elemento de mezclado de este tipo también puede denominarse sección de mezclado. El/los elemento(s) de mezclado tiene(n) preferiblemente rebajes formados en la rosca de tornillo del elemento de tipo tornillo.

40 Se prevé que un elemento de mezclado "que se deriva de un elemento tipo tornillo" signifique un elemento cuya forma básica es la de un elemento de tornillo, pero que se ha modificado de manera que ejerza un efecto de combinación o de mezclado además de un efecto de transporte. El elemento de tipo tornillo subyacente puede tener un elemento de tornillo de rosca positiva (o de alimentación positiva, "derecha"), puede tener un elemento de tornillo de rosca inversa (alimentación negativa, "izquierda") o una combinación de los mismos. Se cree que el modo de mezclado ejercido mediante los elementos de mezclado es predominantemente distributivo más que un mezclado dispersivo

45 Hasta ahora, los medios de paleta o bloques de amasado se han empleado de forma convencional al amasar y plastificar mezclas farmacéuticas. Estos bloques de amasado consisten en discos de leva que están desplazados mutuamente en un ángulo en un sentido periférico. Los discos de leva tienen caras de empalme que son perpendiculares al sentido de transporte general en la extrusora. Mientras estos bloques de amasado proporcionan un amasado y homogeneización eficaz, se produce cizallamiento alto local en los bordes de los discos de leva. Se considera que este cizallamiento local es perjudicial para el principio activo u otros componentes.

Los elementos de mezclado usados según la invención no tienen caras de empalme que sean perpendiculares al sentido de transporte general.

55 Elementos de mezclado preferidos no tienen un área de superficie plana con una normal paralela y opuesta al

5 sentido de transporte general. En particular, los elementos de mezclado pueden no tener ninguna cara que sea perpendicular al sentido de transporte general. Por tanto, difieren de los elementos de amasado con respecto a la orientación de las superficies. Sin embargo, los elementos de mezclado pueden permitir un flujo potenciado del producto extruido entre su cresta periférica (es decir su borde exterior) y/o dichos rebajes y el cilindro o la pared interna de la extrusora.

Normalmente, el elemento de mezclado usado según la invención tiene rebajes formados en la rosca de tornillo de un elemento de tipo tornillo. Los elementos de mezclado de este tipo se conocen como tales y, por ejemplo, se describen en los documentos WO 2004/009326 A1, US 5.318.358 y US 6.106.142.

10 Un elemento de mezclado preferido tiene una pluralidad de partes de anillo concéntricas formadas mediante ranuras giradas en un elemento de tipo tornillo. Por tanto, el elemento de mezclado tiene una rosca de tornillo continua que se interrumpe sólo mediante ranuras giradas con partes de anillo.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que estos elementos de mezclado permiten un grado suficiente de mezclado u homogeneización con menos degradación del principio activo o formación de otros componentes en comparación con un procedimiento convencional que emplea medios de paleta o bloques de amasado. Además, se puede elegir una temperatura más baja del cilindro de la extrusora obteniendo todavía un producto extruido de la misma calidad. Adicionalmente, se ha encontrado, sorprendentemente, que los elementos de mezclado inventivos proporcionan un mejor efecto de limpieza automática. El efecto de limpieza automática impide que los residuos del material extruido permanezcan en la extrusora durante periodos prolongados de tiempo.

20 La extrusora comprende al menos dos árboles de eje paralelo y, en realizaciones preferidas, es una extrusora de doble tornillo. Los árboles pueden rotar en el mismo sentido o rotar en sentido contrario, pero preferiblemente rotan en el mismo sentido. La extrusora puede comprender más de dos y, por ejemplo, hasta seis árboles. Los elementos de procesamiento dispuestos en árboles adyacentes se engranan con precisión.

25 La sección de alimentación y transporte, así como la sección de descarga permiten un paso suave del material alimentado a la extrusora desde el extremo de alimentación hasta el extremo de descarga de la extrusora. Los elementos de procesamiento empleados en la sección de alimentación y transporte o en la sección de descarga normalmente tienen la forma de un elemento de tornillo sin fin, es decir, un elemento caracterizado por una rosca de tornillo esencialmente continua.

Según un aspecto ventajoso de la invención, los elementos de procesamiento definen

- (i) una sección de alimentación y transporte,
- 30 (ii) una primera sección de mezclado colocada aguas abajo de la sección de alimentación y transporte y
- (iii) una sección de transporte intermedia colocada aguas abajo de la primera sección de mezclado,
- (iv) una sección de rosca inversa (segunda sección de mezclado), colocada aguas abajo de la sección de transporte intermedia, y
- (v) una sección de descarga.
- 35 comprendiendo los elementos de procesamiento que definen la primera sección de mezclado al menos un elemento de mezclado y comprendiendo elementos de procesamiento que definen la sección de rosca inversa al menos un elemento de mezclado y aguas abajo del mismo al menos un elemento de rosca inversa.

40 La longitud de la sección de alimentación y transporte se selecciona de forma adecuada, de manera que el material que se alimenta a la extrusora experimenta un ablandamiento significativo o está casi fundido cuando el material entra en la primera sección de mezclado o sección de rosca inversa si no hay ninguna sección de mezclado dispuesta aguas arriba de la sección de rosca inversa. Preferiblemente, la sección de alimentación y transporte corresponde a desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 40% de la longitud total del árbol. Preferiblemente, la sección de descarga corresponde a desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 30% de la longitud total del árbol.

45 Según un aspecto ventajoso de la invención, se usa una extrusora de doble tornillo. Ésta tiene al menos dos árboles que rotan en el mismo sentido paralelos. En la sección de mezclado o en las secciones de mezclado, los árboles están equipados con elementos de mezclado que se engranan entre sí. La cara de los elementos de mezclado está limitada por arcos circulares que corresponden al diámetro de tornillo exterior, el diámetro central de tornillo y, como máximo, la distancia central de los elementos de mezclado. Los árboles se guían sobre segmentos circulares del alojamiento de la extrusora que son paralelos a los árboles.

50

De manera ventajosa, el elemento de mezclado comprende partes de tornillo entre las partes de anillo que en primer lugar provocan una acumulación de presión que impulsa la sustancia a través del espacio anular entre el alojamiento de la extrusora y las partes de anillo con una acción de cizallamiento y de elongación; después, la presión se reduce nuevamente. La secuencia repetitiva del paso por el espacio de cizallamiento, acumulación de presión, paso por el espacio de cizallamiento, etc., en los elementos de mezclado, provoca una tensión definida en la sustancia y, por tanto, una tensión uniforme, sin aplicar tensión excesiva en particular al principio activo.

Las partes de tornillo entre las partes de anillo de un elemento de mezclado pueden tener la misma rosca de paso. Sin embargo, la rosca de paso de estas partes de tornillo también puede ser diferente. Según una realización ventajosa de la presente invención, las partes de tornillo de al menos un elemento de mezclado en cada árbol tienen, en parte, una rosca de tornillo positiva y, en parte, una rosca de tornillo inversa.

El espacio anular y/o de cizallamiento entre las partes de anillo y los segmentos circulares cóncavos del alojamiento de la extrusora puede tener una altura diferente para producir un efecto de mezclado suficiente para el principio activo en el agente de formación de matriz. Para este fin, la parte de anillo puede corresponder sólo al diámetro central del árbol del tornillo. El espacio anular también puede tener una altura de desde el 10 por ciento hasta el 90 por ciento de la profundidad de la rosca del tornillo. Además, el diámetro de las partes de anillo puede corresponder aproximadamente a la distancia central de dos árboles adyacentes.

Antes de que la sustancia se someta a una tensión durante su paso a través del espacio anular o de cizallamiento, ésta debe transportarse una distancia de transporte determinada mediante una parte de tornillo para acumular la presión requerida. Para este fin, las partes de tornillo ubicadas entre las dos partes de anillo adyacentes por lo general tienen una longitud de al menos  $1/10$ , preferiblemente al menos  $1/5$  del diámetro de tornillo. Las ranuras giradas de las partes de anillo preferiblemente tienen una profundidad de, por ejemplo,  $1/2$  o menos de la profundidad de la rosca. El ángulo de los flancos de las ranuras giradas puede ser, por ejemplo, de 30 a 90 grados. Preferiblemente, las ranuras oblicuas están giradas, en particular en un ángulo de aproximadamente 60 grados con respecto al eje del árbol.

Mediante desbastado en la cresta y flancos del tornillo, el elemento de mezclado puede proporcionarse con partes adicionales. Por tanto, en particular puede proporcionarse una sección de mezclado con una acción de transporte sustancialmente neutra mediante el desbastado.

Tras los espacios anulares, la rosca de tornillo puede continuar en el mismo ángulo de paso. Es decir, las partes de tornillo del elemento de mezclado pueden formar una rosca de tornillo continua además de las interrupciones giradas en el área de las partes de anillo.

Las partes de anillo permiten que se consigan superficies de dispersión adicionales. Además puede obtenerse una ampliación sustancial de la superficie de dispersión si las partes de tornillo entre las partes de anillo están dispuestas en un desplazamiento angular progresivo entre sí con el mismo sentido de rotación, por ejemplo, en un desplazamiento angular en la mitad del ángulo de rosca. Las partes de tornillo desplazadas de forma angular forman caras desplazadas de forma angular de manera escalonada como superficies de dispersión adicionales.

Según una realización de la invención, el elemento de mezclado o los elementos de mezclado usados en los árboles de la extrusora de doble tornillo se describen en el documento WO 2004/009326 A1, que se incorpora en el presente documento a modo de referencia. Las figuras 2 y 5 del documento WO 2004/009326 A1 muestran elementos de mezclado preferidos, usados según la invención. A continuación se describen ejemplos adicionales con referencia a los dibujos adjuntos.

Las dispersiones sólidas fabricadas mediante el procedimiento de la presente invención contienen uno o más principios activos y, opcionalmente, aditivos. Los aditivos pueden usarse para impartir propiedades deseadas a las dispersiones sólidas o para facilitar la fabricación de las mismas. Aunque los principios activos y los aditivos pueden incorporarse en la mezcla extruida en cualquier etapa apropiada del procedimiento, puede preferirse introducir una parte o todos los principios activos o aditivos en la extrusora de forma separada del agente de formación de matriz y/o de otros componentes.

Por tanto, en una realización del procedimiento inventivo, al menos parte del agente de formación de matriz se alimenta a la tolva de la extrusora y al menos un componente seleccionado de

- (i) el resto del agente de formación de matriz,
- (ii) un principio activo,
- (iii) un aditivo, y

(iv) combinaciones de los mismos,

se introduce en la extrusora a través de una abertura en el cilindro de la extrusora en una posición aguas arriba de o en una sección de mezclado o la sección de rosca inversa.

5 Preferiblemente, el al menos un componente se introduce en la extrusora en una posición en o cercana a la unión de la sección de alimentación y transporte y una sección de mezclado o la sección de rosca inversa. El componente puede ser sólido, por ejemplo, pulverizado, pero preferiblemente es líquido o licuado.

Lo más preferiblemente, el al menos un componente comprende un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

10 Las sustancias que se alimentan a la extrusora se funden con el fin de homogeneizar la masa fundida y para dispersar o disolver el principio activo en el polímero de manera eficaz. "Fusión" significa la transición a un estado gomoso o líquido en el que es posible que un componente se incruste de manera homogénea en el otro. Generalmente, la fusión implica un calentamiento por encima del punto de ablandamiento del polímero. Habitualmente, la temperatura de fusión máxima se encuentra en el intervalo de 70 a 250°C, preferiblemente de 80 a 180°C, lo más preferiblemente de 100 a 140°C.

15 El alojamiento de la extrusora se calienta con el fin de formar una masa fundida a partir de las sustancias alimentadas a la extrusora. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también se determinarán por el tipo de extrusora o el tipo de configuración en el interior de la extrusora que se utilice. Una parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora puede proporcionarse mediante elementos de calentamiento, mientras que la fricción y cizallamiento del material en la extrusora también pueden proporcionar a la  
20 mezcla una cantidad sustancial de energía y ayudar en la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

Para obtener una distribución homogénea y un grado de dispersión suficiente del principio activo, la masa fundida que contiene el principio activo se mantiene en el cilindro calentado de la extrusora de masa fundida durante un periodo de tiempo suficiente.

25 En los productos extruidos producidos según la presente invención, uno o más principios activos se dispersan de manera uniforme a lo largo de la totalidad del polímero. Esto abarca sistemas que tienen pequeñas partículas de principio activo, normalmente de menos de 1 µm de diámetro, en la fase de polímero. Estos sistemas no contienen ninguna cantidad significativa de principios activos en su estado cristalino o microcristalino, tal como se demuestra mediante análisis térmicos (DSC) o análisis de difracción por rayos X (WAXS). Normalmente, al menos el 98% en peso de la cantidad total de principios activos se encuentra presente en un estado amorfo.

30 Cuando el producto extruido es química y físicamente uniforme u homogéneo o consiste en una fase (tal como se define según la termodinámica), la dispersión se denomina "disolución sólida". Las disoluciones sólidas de principios activos son sistemas físicos preferidos.

35 El polímero no contiene cantidades significativas de disolventes volátiles. Se prevé que el término "disolvente volátil" abarque agua y cualquier compuesto que sea líquido a temperatura ambiente y que tenga una volatilidad mayor que el agua. Normalmente, la matriz contiene menos del 25%, preferiblemente, menos del 6% y, lo más preferiblemente, menos del 3% en peso de un disolvente volátil.

Los productos extruidos preferidos formados mediante el procedimiento, según la invención, comprenden:

40 desde aproximadamente el 8 hasta el 99,9% en peso (preferiblemente, del 40 al 85% en peso, lo más preferiblemente, del 50 al 70% en peso) del agente de formación de matriz (o cualquier combinación de tales agentes de formación de matriz),

desde aproximadamente el 0,1 hasta el 49% en peso (preferiblemente, del 1 al 30% en peso) de un principio activo o una combinación de principios activos,

desde el 0 hasta el 25% en peso (preferiblemente, del 2 al 15% en peso) de al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y

45 desde el 0 hasta el 25% en peso (preferiblemente, del 0 al 15% en peso) de aditivos.

El agente de formación de matriz puede ser cualquier agente capaz de solidificarse o gelificarse a partir de un estado licuado, por ejemplo, a partir de un estado fundido, para formar una matriz continua. Por supuesto pueden usarse las mezclas de agentes de formación de matriz.

Agentes de formación de matriz útiles se seleccionan de polioles (es decir, alcoholes de azúcar, derivados de alcoholes de azúcar o maltodextrinas), ceras y lípidos.

5 Los alcoholes de azúcar adecuados incluyen manitol, sorbitol, xilitol; los derivados de alcoholes de azúcar incluyen isomaltosa o palatinosa condensada hidrogenada (tal como se describe en el documento DE-A 10262005); agentes de formación de matriz adicionales son maltodextrinas.

Preferiblemente, el agente de formación de matriz incluye un polímero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de polímeros farmacéuticamente aceptables. Habitualmente, los polímeros farmacéuticamente aceptables son solubles en agua o al menos dispersables en agua.

10 Generalmente, el polímero farmacéuticamente aceptable empleado en la invención tiene una Tg de al menos aproximadamente +10°C, preferiblemente de al menos aproximadamente +25°C, lo más preferiblemente, de desde aproximadamente 40°C hasta 180°C. "Tg" significa temperatura de transición vítrea. Los métodos para determinar los valores de Tg de polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª edición, de L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg puede calcularse como la suma ponderada de los valores de Tg para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales i que conforman el polímero, es decir,  $T_g = \sum W_i X_i$  donde W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico y X es el valor de Tg para el homopolímero derivado del monómero i. Los valores de Tg para los homopolímeros se indican en el "Polymer Handbook" 2ª edición, de J. Brandrup y E.H. Immergut, editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

20 Los polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen una Tg tal como se definió anteriormente, permiten la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de intervalos de temperatura habituales, suficientemente estables a la temperatura, por lo que dichas dispersiones sólidas pueden usarse como formas farmacéuticas sin un procesamiento adicional o pueden compactarse para dar comprimidos con sólo una pequeña cantidad de adyuvantes de preparación de comprimidos. Las formas farmacéuticas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, implantes, películas, espumas, supositorios.

25 El polímero farmacéuticamente aceptable comprendido en la composición es un polímero que, cuando se disuelve a 20°C en una disolución acuosa al 2% (p/v) tiene preferiblemente una viscosidad aparente de 1 a 50.000 mPa.s, más preferiblemente, de 1 a 10.000 mPa.s y, lo más preferiblemente, de 5 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo que comprende:

homopolímeros de N-vinil-lactamas, especialmente polivinilpirrolidona (PVP),

30 copolímeros de una N-vinil-lactama y uno o más comonómeros copolimerizables con la misma, seleccionándose los comonómeros de monómeros que contienen nitrógeno y de monómeros que contienen oxígeno; especialmente un copolímero de N-vinil-pirrolidona y un carboxilato de vinilo, siendo ejemplos preferidos un copolímero de N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo o un copolímero de N-vinil-pirrolidona y propionato de vinilo;

35 ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquil-alquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;

copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol (disponibles como Kollicoat® IR de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania);

40 poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular, tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

45 poliacrilatos y polimetacrilatos, tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo) y poli(metacrilatos de hidroxialquilo), poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo);

poliacrilamidas;

polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también denominado "poli(alcohol vinílico) parcialmente saponificado");

poli(alcohol vinílico);

poli(hidroxiácidos), tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polilactida-coglicolida, poli(3-hidroxi butirato) y poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato); o mezclas de uno o más de los mismos.

Entre éstos, se prefieren los homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona, en particular un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Un polímero particularmente preferido es un copolímero del 60% en peso del copolímero de N-vinil-pirrolidona y el 40% en peso del copolímero de acetato de vinilo.

La hidroxipropilcelulosa es otro ejemplo de un polímero particularmente preferido.

Los principios activos usados en el procedimiento, según la presente invención, son agentes biológicamente activos e incluyen aquéllos que ejercen un efecto fisiológico local, así como aquéllos que ejercen un efecto sistémico después de su administración oral. La invención es particularmente útil para compuestos insolubles en agua o escasamente solubles en agua (o lipófilos). Los compuestos se consideran insolubles en agua o escasamente solubles en agua cuando su solubilidad en agua a 25°C es menor que 1 g/100 ml.

Los ejemplos de principios activos adecuados incluyen, pero no se limitan a:

fármacos analgésicos y antiinflamatorios, tales como fentanilo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, fenoprofeno, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol e inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib;

fármacos antiarrítmicos, tales como procainamida, quinidina y verapamilo;

agentes antibacterianos y antiprotozoarios, tales como amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatínica, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefprozilo, cefuroxima axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacino, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacin, ofloxacin, oxacilina, fenoximetilpenicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima y estreptomycin;

anticoagulantes, tales como warfarina;

antidepresivos, tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnaciprán, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridil-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

fármacos antidiabéticos, tales como glibenclamida y metformina;

fármacos antiepilépticos, tales como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida y vigabatrina;

agentes antifúngicos, tales como anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol;

antihistamínicos, tales como astemizol, cinarizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina y terfenadina;

fármacos antihipertensivos, tales como captopril, enalapril, ketanserina, lisinopril, minoxidil, prazosín, ramipril, reserpina, terazosina y telmisartán;

agentes antimuscarínicos, tales como sulfato de atropina e hioscina;

agentes antineoplásicos y antimetabolitos tales como compuestos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; tecanos tales como camptotecina, irinotecán y topotecán; alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindesina, vincristina y vinorelbina; derivados de nucleósidos y antagonistas de ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes alquilantes tales como las mostazas de nitrógeno, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán o las nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lomustina u otros agentes alquilantes, por ejemplo, busulfano, dacarbazina, procarbazona, tiotepa; antibióticos tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomycin y mitomicina; anticuerpos anti-HER 2 tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxina tales como etopósido y tenipósido; inhibidores de farnesil transferasa; derivados de antraquinona tales como mitoxantrona;

## ES 2 425 176 T3

- fármacos antimigrañosos, tales como alniditán, naratriptán y sumatriptán;
- fármacos antiparkinsonianos, tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina;
- agentes antipsicóticos, hipnóticos y tranquilizantes, tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxisperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, pirazetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona y zolpidem;
- 5 agentes contra accidentes cerebrovasculares, tales como lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptinagel, eliprodil y remacemida;
- antitusivos tales como dextrometorfano y levodropropizina;
- 10 antivirales tales como aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivirapina, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- agentes de bloqueo de receptores beta-adrenérgicos tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propanolol;
- 15 agentes inotrópicos cardíacos tales como amrinona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- desinfectantes tales como clorhexidina;
- diuréticos tales como acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida e isosorbida;
- 20 enzimas;
- aceites esenciales tales como anetol, aceite de anís, alcaravea, cardamomo, aceite de *Cassia*, cineol, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolado, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, menta piperita, salvia, menta verde, terpineol y tomillo;
- 25 agentes gastrointestinales tales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel y sulfasalazina;
- hemostáticos tales como ácido aminocaproico;
- 30 agentes reguladores de lípidos tales como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofibrico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- anestésicos locales tales como benzocaína y lignocaína;
- analgésicos opioides tales como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y morfina;
- 35 parasimpaticomiméticos y fármacos contra la demencia tales como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina y lazabemida;
- péptidos y proteínas tales como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimus, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- 40 hormonas sexuales tales como estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestágenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetil-norgestimato, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto-desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxi-progesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestriena, progesterona y acetato de quingestanol;

agentes estimulantes tales como sildenafilo, vardenafilo;

vasodilatadores tales como amlodipino, buflomedilo, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipino, nifedipino, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritritol;

5 sus N-óxidos, sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente al tratar la forma de base del principio activo con los ácidos orgánicos y anorgánicos apropiados.

10 Los principios activos que contienen un protón ácido pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

El término sal de adición también comprende las formas de adición de hidrato y de disolvente que los principios activos pueden formar. Ejemplos de tales formas son hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los principios activos comprenden aquéllos principios activos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido.

15 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que los principios activos pueden presentar. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S y los principios activos que contienen uno o más dobles enlaces pueden tener la configuración E o Z.

20 El término "tensioactivo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a un tensioactivo iónico o no iónico farmacéuticamente aceptable. La incorporación de tensioactivos se prefiere especialmente para las matrices que contienen principios activos escasamente solubles en agua. El tensioactivo puede efectuar un emulsionamiento instantáneo del principio activo liberado de la forma farmacéutica y/o impedir la precipitación del principio activo en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal.

Los tensioactivos preferidos se seleccionan de:

25 alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); alquilaril éteres de polioxietileno, por ejemplo, nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4) u octilfenil éter de polioxietileno (3);

ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ejemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300 o dioleato de PEG-300;

30 monoésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, por ejemplo, monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®);

ésteres de ácidos grasos de sacarosa, por ejemplo, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa o dilaurato de sacarosa;

monoésteres de ácidos grasos de sorbitano, tales como monolaurato de sorbitano (Span® 20), monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano (Span® 40) o estearato de sorbitano,

35 derivados de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo, tri-ricinoleato de polioxietilenglicerol o aceite de ricino de polioxilo 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol tales como aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40; BASF Corp.) o aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60; BASF Corp.); o

40 copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno o polioxietileno-polipropilenglicol tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388 o Poloxamer® 407 (BASF Corp.); o

45 monoésteres de ácidos grasos de sorbitano-polioxietileno (20), por ejemplo, monooleato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 80), monoestearato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 60), monopalmitato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 40), monolaurato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 20), o de mezclas de uno o más de los mismos.

Diversos aditivos pueden incluirse en la masa fundida, por ejemplo, reguladores de flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, cargas, disgregantes o plastificantes, estabilizadores o conservantes.

5 Otros aditivos diversos pueden usarse, por ejemplo, colorantes tales como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxidos de hierro o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizadores tales como antioxidantes, fotoestabilizadores, eliminadores de radicales y estabilizadores contra el ataque microbiano.

Estos aditivos pueden incorporarse en la mezcla del principio activo y el polímero en cualquier etapa apropiada del procedimiento. Sin embargo, para facilidad de manejo es conveniente incluir tales aditivos en una mezcla en polvo del agente de formación de matriz y el principio activo que está alimentándose a la extrusora.

10 El producto extruido que sale de la extrusora oscila de pastoso a viscoso. Antes de dejar que el producto extruido solidifique, el producto extruido puede conformarse directamente en prácticamente cualquier forma deseada. El moldeo del producto extruido puede llevarse a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos que rotan en sentido contrario con depresiones mutuamente coincidentes en sus superficies. Una amplia gama de formas de comprimido puede lograrse usando rodillos con formas diferentes de depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones en su superficie, pueden obtenerse películas. Alternativamente, el producto extruido se moldea en la forma deseada mediante moldeo por inyección. Alternativamente, el producto extruido se somete a extrusión de perfiles y se corta en trozos, o bien antes (corte en caliente) o bien después de la solidificación (corte en frío).

15 Adicionalmente, pueden formarse espumas si el producto extruido contiene un propelente tal como un gas, por ejemplo, dióxido de carbono o un compuesto volátil, por ejemplo, un hidrocarburo de bajo peso molecular, o un compuesto que puede descomponerse térmicamente en un gas. El propelente se disuelve en el producto extruido bajo condiciones de presión relativamente elevada dentro de la extrusora y, cuando el producto extruido emerge de la boquilla de la extrusora, la presión se libera repentinamente. Por tanto, la solubilidad del propelente se disminuye y/o se vaporiza el propelente de modo que se forma una espuma.

20 Opcionalmente, el producto de dispersión sólido resultante se muele o tritura para dar gránulos. Entonces, los gránulos pueden compactarse. Compactar significa un procedimiento mediante el cual una masa en polvo que comprende los gránulos se condensa bajo presión elevada para obtener un producto compactado con porosidad baja, por ejemplo un comprimido. La compresión de la masa en polvo se realiza usualmente en una prensa de comprimidos, más específicamente en un troquel de acero entre dos punzones en movimiento.

25 Preferiblemente, se usa al menos un aditivo seleccionado de los reguladores de flujo, disgregantes, agentes de relleno (cargas) y lubricantes en la compactación de los gránulos. Los disgregantes promueven una disgregación rápida del producto compactado en el estómago y mantienen los gránulos que se liberan separados unos de otros. Disgregantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Los agentes de relleno adecuados (también denominados "cargas") se seleccionan de lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), silicatos, en particular, dióxido de silicio, talco, almidón de patata o maíz e isomaltosa.

35 Los reguladores de flujo adecuados se seleccionan de sílice altamente dispersada (Aerosil®), y grasas o ceras animales o vegetales.

Preferiblemente se usa un lubricante en la compactación de los gránulos. Los lubricantes adecuados se seleccionan de polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un PM de desde 1.000 hasta 6.000), estearatos de magnesio y calcio, estearilfumarato de sodio, y similares.

40 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

La figura 1 muestra esquemáticamente una vista en sección de la extrusora que se usó para un ejemplo según el procedimiento según la presente invención;

La figura 2 muestra esquemáticamente una vista en sección de un ejemplo de una extrusora para una realización del procedimiento según la presente invención;

45 La figura 3 muestra esquemáticamente una vista en sección de la extrusora que comprende tornillos que comprenden medios de paleta o bloques de amasado que se usó para un ejemplo según el procedimiento según la presente invención;

La figura 4 muestra esquemáticamente una vista en sección de la extrusora que se usó para un ejemplo según el procedimiento según la presente invención;

50 La figura 5A y la figura 5B muestran una realización preferida de un elemento de mezclador según la presente

invención;

La figura 6A y 6B muestran otra realización preferida de un elemento de mezclado según la presente invención; y

La figura 7A y 7B muestran otra realización preferida de un elemento de mezclado según la presente invención.

5 Como las extrusoras mostradas en las figuras 1 y 4 son generalmente similares, la disposición general de la extrusora se describe con referencia a la figura 1.

La extrusora se conoce *per se*. Se ha usado para producir una dispersión sólida de un principio activo en un agente de formación de matriz. La extrusora comprende un alojamiento o cilindro 1 dividido en varias secciones en un sentido longitudinal. En el lado aguas arriba de la extrusora, se proporciona una abertura 8 para alimentar un polvo P del principio activo y el agente de formación de matriz. Habitualmente, se coloca una tolva en esa abertura, de modo que el polvo P puede alimentarse fácilmente al cilindro 1 de la extrusora. En el sentido X de transporte de la extrusora, es decir, aguas abajo de la abertura 8 se proporciona una abertura 9 adicional para dosificar un componente L adicional, tal como un tensioactivo. Aquí, el tensioactivo se bombea en una forma líquida o licuada, o se dosifica en forma sólida dentro del cilindro 1. Incluso aguas más abajo, se proporciona otra abertura 10 para succionar gas G desde el interior del cilindro 1 al exterior del cilindro 1. El cilindro 1 termina en el sentido X de transporte en una boquilla, donde se expulsa la dispersión.

Además, el cilindro 1 de la extrusora se divide en tres zonas H1, H2 y H3 de calentamiento. La temperatura del cilindro 1 en estas zonas H1, H2 y H3 de calentamiento puede controlarse para controlar la fusión de la dispersión del principio activo y el agente de formación de matriz.

20 Dentro del cilindro 1 de la extrusora, están dispuestos dos árboles 2 paralelos, uno de los cuales se muestra en las vistas en sección de las figuras 1 a 4. Preferiblemente, los árboles 2 rotan en el mismo sentido. Los árboles 2 están equipados con elementos de procesamiento dispuestos axialmente uno detrás del otro. Los elementos de procesamiento están dispuestos dentro del cilindro 1 de la extrusora de modo que las partes radialmente más externas de los elementos de procesamiento son adyacentes a la pared interna del cilindro 1. Únicamente se forma un espacio muy pequeño entre las partes más externas del elemento de procesamiento y la pared interna del cilindro 1. Como las figuras 1 a 4 son únicamente representaciones esquemáticas para mostrar las diferentes zonas de la extrusora en un sentido longitudinal, los árboles 2 con los elementos de procesamiento y el cilindro 1 de la extrusora se muestran separados uno del otro.

El árbol 2 con los elementos de procesamiento se divide en varias secciones. A continuación, se describen estas secciones con respecto a las figuras 1 a 4.

30 La figura 1 muestra una disposición de los elementos de procesamiento para una primera realización del procedimiento según la presente invención. La sección más alejada aguas arriba es una sección A de alimentación y transporte. El lado aguas arriba de esta sección A es adyacente a la abertura 8 para alimentar el polvo P al cilindro 1. En el lado aguas abajo de la sección A, la abertura 9 del cilindro 1 se proporciona para alimentar un tensioactivo al interior del cilindro 1. Los elementos de procesamiento de la sección A de alimentación y transporte se forman por los elementos 3 de tipo tornillo, que forman un tornillo sin fin que tiene el sentido X de alimentación y una rosca de paso uniforme. Por tanto, en la sección A, el polvo P se alimenta a la extrusora 1 y se transporta en el sentido X aguas abajo. Las zonas H1 y H2 de calentamiento de la extrusora 1 se controlan de modo que las sustancias dentro del cilindro 1 comiencen a fundirse al final de la sección A de alimentación y transporte.

40 Aguas abajo de la sección A, está dispuesta una sección R de rosca inversa. La selección R de rosca inversa comprende elementos 14-1, 14-2 y 14-3 de rosca inversa. Entre el elemento 14-4 de rosca inversa y el elemento 14-2 de rosca inversa, está dispuesto un elemento 3 de tipo tornillo que tiene la misma configuración que los elementos 3 de tipo tornillo de la sección A de alimentación y transporte. Entre los elementos 14-2 y 14-3 de rosca inversa, están dispuestos dos elementos 3 de tipo tornillo que también son idénticos a los elementos 3 de tipo tornillo de la sección A de alimentación y transporte. La longitud de los elementos 3 de tipo tornillo entre los elementos 14-2 y 14-3 de rosca inversa es dos veces la del elemento 3 de tipo tornillo entre los elementos 14-1 y 14-2 de rosca inversa. La geometría de los elementos 14-1 a 14-3 de rosca inversa es la misma que la geometría de los elementos 3 de tipo tornillo con la diferencia de que el paso de tornillo tiene el signo algebraico opuesto. Sin embargo, el paso de tornillo de los elementos 14-1 a 14-3 de rosca inversa también puede estar en el intervalo de desde -0,5 veces hasta -1,5 veces, preferiblemente desde -0,8 veces hasta -1,2 veces, el paso de tornillo de los elementos 3 de tipo tornillo de la sección de alimentación y transporte y/o el/los elemento(s) de tipo tonillo dispuesto(s) entre los dos elementos 14-1 a 14-3 de rosca inversa.

Aguas abajo de la sección R de rosca inversa, está dispuesta una sección E de descarga. El árbol 2 de la extrusora en la sección E de descarga está equipado con elementos 3 de tipo tornillo, que son idénticos a los elementos usados en la sección A. En la sección E de descarga la masa fundida sólo se alimenta a la boquilla de la extrusora.

En la práctica se alimenta un polímero y el agente de formación de matriz al interior del cilindro 1 de la extrusora a través de la abertura 8. Se transportan el agente de formación de matriz y el principio activo mediante elementos 3 de tornillo al elemento 14-1 de rosca inversa. Se calientan las zonas H1 y H2 de calentamiento hasta una temperatura de manera que el polímero y el agente de formación de matriz comienzan a fundirse justo antes del elemento 11 de mezclado. También aquí, se alimentan tensioactivos a través de la abertura 9 al interior del cilindro 1. Entonces la masa fundida pasa el elemento 14-1 de rosca inversa y se transporta mediante el elemento de tipo tornillo entre los elementos 14-1 y 14-2 de rosca inversa hasta el segundo elemento 14-2 de rosca inversa. Entonces la masa fundida pasa el elemento 14-2 de rosca inversa y se transporta mediante los elementos de tipo tornillo entre los elementos 14-2 y 14-3 de rosca inversa hasta el tercer elemento 14-3 de rosca inversa. En la sección R de rosca inversa, se realiza el efecto de mezclado y de fundido principal. Tras esto, se transporta el producto extruido uniforme mediante los elementos 3 de tornillo de la sección E de descarga a la boquilla de la extrusora.

La figura 2 muestra otra disposición de los elementos de procesamiento para una segunda realización del procedimiento según la presente invención.

Los elementos de procesamiento de las secciones A y E son los mismos que en la disposición de los elementos de procesamiento mostrados en la figura 1. Sin embargo, la sección A puede ser más corta que la sección A tal como se muestra en la 1, ya que la sección R de rosca inversa de la disposición mostrada en la figura 2 es más larga que la sección R de rosca inversa de la disposición mostrada en la figura 1.

Aguas abajo de la sección A, está dispuesta una sección R de rosca inversa. La sección R de rosca inversa de esta realización comprende un elemento 14-1 de rosca inversa, seguido por elementos 3 de tipo tornillo, que son idénticos al elemento 3 de tipo tornillo dispuesto entre los elementos 14-1 y 14-2 de rosca inversa mostrados en la figura 1. Sigue un elemento 14-2 de rosca inversa, que es idéntico al elemento 14-1 de rosca inversa. Posteriormente, están dispuestos elementos 3 de tipo tornillo, que son idénticos a los elementos 3 de tipo tornillo con respecto a la forma así como a la longitud, dispuestos entre los elementos 14-1 y 14-2 de rosca inversa. Entonces, está dispuesto otro elemento 14-3 de rosca inversa, que es idéntico a los dos primeros elementos 14-1 y 14-2 de rosca inversa. Posteriormente, están dispuestos elementos 3 de tipo tornillo adicionales, que son idénticos en forma y longitud a los elementos 3 de tipo tornillo dispuestos entre los elementos 14-1 y 14-2 de rosca inversa y entre 14-2 y 14-3. Finalmente, un elemento 14-4 de rosca inversa está dispuesto al final de la sección R de rosca inversa, que es idéntico a los elementos 14-1 a 14-3 de rosca inversa anteriores.

Los elementos de rosca inversa usados en las disposiciones mostradas en las figuras 1 y 2 son elementos cuya forma básica es la de un elemento de tornillo. Un elemento de este tipo difiere de los elementos de amasado o elementos de amasado modificados conocidos de manera convencional. En particular, un elemento de amasado permite un flujo potenciado del producto extruido entre sus crestas periféricas (es decir su borde exterior) y el cilindro o la pared interior de la extrusora. Los elementos de rosca inversa basados en un elemento de tipo tornillo según la invención sólo permiten que fluya una pequeña cantidad del producto extruido entre el borde del tornillo y el cilindro o la pared interior de la extrusora.

Además, los elementos de rosca inversa no tienen un área de superficie plana con una normal paralela y opuesta al sentido de transporte general. Además, el elemento de rosca inversa no tiene caras de empalme que sean perpendiculares al sentido de transporte general.

Con respecto a la figura 3, se describe una disposición adicional de los elementos de procesamiento para una tercera realización del procedimiento según la presente invención.

Los elementos de procesamiento de las secciones A y E son los mismos que en la disposición de los elementos de procesamiento mostrados en la figura 1. Sin embargo, la sección A puede ser más corta que la sección A tal como se muestra en la 1.

Aguas abajo de la sección A, está dispuesta una sección B de mezclado. Los elementos de procesamiento en la sección B de mezclado comprenden los denominados medios de paleta o bloques 4 de amasado, que consisten en levas de discos.

En el lado aguas abajo de la sección B de mezclado, se forma una sección C de transporte intermedia. Los elementos de procesamiento de la sección C intermedia son los mismos elementos 3 de tipo tornillo usados en la sección A de alimentación y transporte. Por tanto, la sección C de transporte intermedia sólo transporta la masa fundida desde la sección B de mezclado a la siguiente sección.

Aguas abajo de la sección C de transporte intermedia, está dispuesta una segunda sección D de mezclado o de rosca inversa. En la sección D los elementos de procesamiento son medios de paleta o bloques 5 y 6 de amasado. En el lado aguas abajo del bloque 6 de amasado, se coloca un elemento 7 de rosca inversa. El elemento 7 de rosca inversa sirve para crear contrapresión suficiente para permitir un grado deseado de mezclado y/u homogeneización.

Acumula el material dentro de las secciones B y D de mezclado. El elemento 7 de rosca inversa se deriva de un elemento de tipo tornillo que tiene rosca de paso inversa, de modo que transporta la masa fundida en un sentido opuesto en relación al sentido X de transporte general de la extrusora. El elemento 7 de rosca inversa es idéntico a los elementos 14 de rosca inversa mostrados en las figuras 1 y 2.

- 5 Debe mencionarse que el uso de medios de paleta o bloques 5 y 6 de amasado se conoce *per se*. Sin embargo, el uso de un elemento 7 de rosca inversa en conexión con la disposición de la extrusora mostrada en la figura 3 no se conoce *per se*.

10 Aguas abajo de la segunda sección D de mezclado, está dispuesta una sección E de descarga. El árbol 2 de la extrusora 2 está equipado con elementos 3 de tipo tornillo, que son idénticos a los elementos usados en las secciones A y C. En la sección E de descarga, la masa fundida se alimenta sólo a la boquilla de la extrusora.

Con respecto a las figuras 4, se describe una disposición adicional de los elementos de procesamiento para una cuarta realización del procedimiento según la presente invención.

15 Los elementos de procesamiento de las secciones A, C y E son los mismos que en la disposición de los elementos de procesamiento mostrados en la figura 3. La disposición en la figura 4 difiere de la disposición de la figura 3 en los elementos de procesamiento de las secciones B y D. En la sección B el árbol de la extrusora usado en la cuarta realización está equipado con un elemento 11 de mezclado particular en lugar de los medios de paleta o bloques 4 de amasado de la sección B de la tercera realización. El elemento de mezclado se describe en mayor detalle a continuación con referencia a las figuras 5 a 7. Además, en la segunda sección D de mezclado de la extrusora de la cuarta realización el árbol está equipado con elementos 12, 13 de mezclado particulares en lugar de los medios de paleta o bloques 5 y 6 de amasado de la sección D de la tercera realización. Los elementos 12, 13 se describen de nuevo en mayor detalle a continuación con referencia a las figuras 5 a 7. Los elementos 12, 13 de mezclado pueden ser idénticos al elemento 11 de mezclado de la primera sección B de mezclado. Sin embargo, en la realización mostrada en la figura 5, el elemento de mezclado se divide en las partes 12 y 13, teniendo la parte 12 un sentido de alimentación positiva y teniendo la parte 13 un sentido de alimentación negativa o una rosca inversa.

- 25 Aguas abajo de los elementos 12, 13 de mezclado, está dispuesto un elemento 14 de rosca inversa, que corresponde al elemento 14-1 a 14-3 y 7 de rosca inversa descrito anteriormente.

Debe observarse que la longitud de los bloques 4 de amasado corresponde a la longitud del elemento 11 de mezclado y la longitud de los bloques 5 y 6 de amasado corresponde a la longitud de los elementos 12, 13 de mezclado.

- 30 Aguas abajo de la segunda sección D de mezclado, está dispuesta una sección E de descarga. El árbol 2 de la extrusora está equipado con los elementos 3 de tipo tornillo, que son idénticos a los elementos usados en las secciones A y C. En la sección E de descarga, la masa fundida solamente se alimenta a la boquilla de la extrusora.

35 En la práctica, un polímero y el agente de formación de matriz se alimentan al interior del cilindro 1 de la extrusora a través de la abertura 8. El agente de formación de matriz y el principio activo se transportan por los elementos 3 de tornillo al elemento 11 de mezclado. Las zonas H1 y H2 de calentamiento se calientan hasta una temperatura de modo que el polímero y el agente de formación de matriz comiencen a fundirse justo antes del elemento 11 de mezclado. Aquí también, los tensioactivos se alimentan a través de la abertura 9 al interior del cilindro 1. La masa fundida pasa entonces el elemento 11 de mezclado y se transporta por los elementos 3 de tornillo de la sección C de transporte intermedia a la segunda sección D de mezclado que comprende elementos 12, 13 de mezclado y después el elemento 14 de rosca inversa. Aquí, se realiza el efecto de mezclado y fusión principal. Después de esto, el producto extruido uniforme se transporta por los elementos 3 de tornillo de la sección E de descarga a la boquilla de la extrusora.

A continuación, se describen ejemplos de los elementos de mezclado que pueden usarse en las secciones B y D de mezclado con referencia a las figuras 5 a 7.

- 45 En general, los elementos 15, 20 y 24 de mezclado mostrados en las figuras 5 a 7 y que pueden usarse como elementos 11 a 13 de mezclado en los dos árboles 2 tienen un perfil 23 transversal compuesto por tres arcos circulares. Un arco circular tiene un diámetro que corresponde al diámetro de tornillo exterior, otro arco circular tiene un diámetro que corresponde al diámetro del centro del tornillo, y un arco circular adicional tiene un diámetro cuyo radio corresponde a la distancia central de los dos elementos del elemento de mezclado (véase el documento EP-B-0002 131).

Además, los elementos 15, 20 y 24 de mezclado comprenden una perforación 22 que tiene salientes para acoplarse con las ranuras del árbol 2 de modo que los elementos 15, 20 y 24 de mezclado pueden rotar junto con el árbol 2.

5 Tal como puede observarse a partir de las figuras 5A y 5B, el elemento 15 de mezclado tiene cinco partes 16 de anillo que son concéntricas con el eje del árbol y están dispuestas a una distancia separadas entre sí. Las partes 16 de anillo se obtienen mediante ranuras giradas en el elemento 15 de mezclado. El ángulo de los flancos 18 de las ranuras con respecto al eje del árbol es de aproximadamente 60 grados. La altura de los espacios 19 anulares entre las partes 16 de anillo y la pared interna del cilindro 1 de la extrusora es aproximadamente la profundidad de la rosca, es decir, la diferencia entre el diámetro central y el diámetro de tornillo exterior. Por tanto, el diámetro de las partes 8 de anillo corresponde al diámetro central del tornillo.

10 En el elemento 15 de mezclado, puede formarse una rosca de tornillo continua, que se interrumpe sólo por las ranuras giradas con las partes 16 de anillo. Por el contrario, las partes de tornillo del elemento 15 de mezclado entre las partes 16 de anillo también pueden disponerse en un desplazamiento angular progresivo entre sí con el mismo sentido de rotación.

15 Las secciones 17a, 17b, 17c, 17d de tornillo entre la parte 16 de anillo del elemento 15 de mezclado en la realización mostrada en las figuras 5A y 5B tienen el mismo paso de tornillo. El elemento 15 de mezclado mostrado en las figuras 5A y 5B puede usarse en particular como un elemento 11 de mezclado en la sección B de mezclado, tal como se muestra en la figura 5.

20 Un ejemplo adicional de un elemento 20 de mezclado se muestra en las figuras 6A y 6B. El elemento 20 de mezclado difiere del elemento 15 de mezclado en las secciones 21a, 21b, 21c, 21d de tornillo entre las partes 16 de anillo. Las secciones 21a y 21b de tornillo pueden corresponder a 17a y 17b del elemento 15 de mezclado. Sin embargo, las secciones 21c y 21d de tornillo del elemento 20 de mezclado difieren de las secciones 17c y 17d de tornillo del elemento 15 de mezclado. Concretamente, las secciones 21c y 21d de tornillo tienen un tornillo de rosca inversa, de modo que estas secciones 21c y 21d transportan la masa fundida en un sentido opuesto con respecto al sentido X de transporte general de la extrusora y el sentido de transporte de las secciones 21a y 21b de tornillo.

25 Las secciones 21a y 21b de tornillo pueden formarse de manera integral con las secciones 21c y 21d de tornillo, tal como se muestra en las figuras 6A y 6B. Sin embargo, también pueden proporcionarse dos elementos de mezclado, comprendiendo uno las secciones 21a y 21b de tornillo y comprendiendo el otro las secciones 21c y 21d de tornillo. El elemento 20 de mezclado puede corresponder a los elementos 12, 13 de mezclado de la segunda sección D de mezclado mostrada en la figura 5.

30 Un ejemplo adicional de un elemento 24 de mezclado se muestra en las figuras 7A y 7B. En lo que se refiere a las secciones 26a, 26b, 26c y 26d de tornillo, el elemento 24 de mezclado es similar al elemento 20 de mezclado mostrado en las figuras 6A y 6B. La sección 26a y 26b de tornillo tiene una rosca de tornillo positiva y la sección 26c y 26d de tornillo tiene una rosca de tornillo negativa o tornillo de rosca inversa.

35 Además, el elemento 24 de mezclado difiere de los elementos 20 y 15 de mezclado en el espacio 27 anular entre las partes 25 de anillo y el cilindro 1 de la extrusora. En el ejemplo del elemento 24 de mezclado, la altura de los espacios 27 anulares es aproximadamente la mitad de la profundidad de la rosca, es decir, la mitad de la diferencia entre el diámetro central y el diámetro de tornillo exterior. Por tanto, el diámetro de las partes 8 de anillo corresponde aproximadamente a la distancia central de los dos árboles entre sí. El diámetro más grande de las partes 25 de anillo con respecto al diámetro de las partes 16 de anillo de los elementos 20 y 15 de mezclado proporciona una barrera para la masa fundida. Se ha encontrado que tal barrera es ventajosa si se usa el elemento 24 de mezclado como los elementos 12, 13 de mezclado en la segunda sección D de mezclado, tal como se muestra en la figura 5.

40 La barrera proporciona una zona de compactación dentro de la extrusora en la que la presión del producto extruido se eleva en el lado de suministro de sustancia.

Lo siguiente proporciona ejemplos en los que la misma dispersión sólida de un principio activo en un polímero se ha producido mediante, en primer lugar, la extrusora con la disposición de tornillo mostrada en la figura 3 como un ejemplo comparativo y, en segundo lugar, la extrusora con la disposición de tornillo mostrada en la figura 5.

45 **Ejemplo 1**

Se preparó un producto extruido a partir de los componentes facilitados en la tabla 1.

Tabla 1 Composición de productos extruidos

	Formulación
Ibuprofeno 25 USP (principio activo)	40% en peso
Kollidon Typ CL (polímero)	5% en peso
Povidona Typ K30 (polímero)	23,8% en peso
Carbonato de sodio	20% en peso
Isomaltosa Typ PF	10,2% en peso
Aerosil Typ 200 (deslizante)	1,0% en peso

5 Se mezclaron meticulosamente los principios activos, el polímero y el deslizante y se alimentó el polvo resultante a una extrusora de doble tornillo (ZSK-40, fabricada por Werner & Pfleiderer, Alemania). La configuración de tornillo comprendía elementos de rosca inversa además de elementos de transporte y se muestra en la figura 1. Durante el procedimiento de extrusión, se fundió la mezcla en polvo. Se aplicó vacío a la mezcla en el último tercio de la extrusora. Los parámetros del procedimiento se detallan en la tabla 2. Después de la etapa de extrusión, se formó el material en una calandria y se enfrió para revelar una banda de producto extruido en forma de lenteja.

Tabla 2 Parámetros de procedimiento

	Formulación
Velocidad de flujo de la extrusora [kg/h]	17,0
Velocidad de tornillo [rpm]	100
Vacío [mbar]	150
Temperatura	
cilindro 1 [°C]	25
cilindro 2+3 [°C]	80
cilindro 4-6 [°C]	130

10

Las propiedades del producto extruido fueron aceptables, lo que significa que el producto extruido podía conformarse mediante calandrado.

**Ejemplo 2**

Se preparó un producto extruido a partir de los componentes facilitados por la tabla 3.

15

Tabla 3 Composición de productos extruidos

	Formulación 1	Formulación 2
Lopinavir (principio activo)	24,00%	23,49%
Ritonavir (principio activo)	6,00%	5,87%

(continuación)

	Formulación 1	Formulación 2
Copovidona (polímero)	63,00%	61,66%
Mezcla emulsionante	6,0%	8,0%
Aerosil 200 (deslizante)	1,00%	0,98%

5 Se mezclaron meticulosamente los principios activos, el polímero y el deslizante y se alimentó el polvo resultante a una extrusora de doble tornillo (ZSK-40, fabricada por Werner & Pfleiderer, Alemania). La configuración de tornillo comprendía bloques de amasado además de elementos de transporte y se muestra en la figura 3. Los emulsionantes se alimentaron a la extrusora por medio de una bomba de dosificación de líquidos. Los emulsionantes se añadieron en una posición inmediatamente antes de que el material en la extrusora alcanzara la primera sección de bloque de amasado. Durante el procedimiento de extrusión, se combinaron los emulsionantes líquidos con el polvo y se fundió la mezcla. Se aplicó vacío a la mezcla en el último tercio de la extrusora. Los parámetros del procedimiento se detallan en la tabla 4. Después de la etapa de extrusión, se formó el material en una calandria y se enfrió para revelar una banda de producto extruido en forma de lenteja.

Tabla 4 Parámetros de procedimiento

	Formulación 1	Formulación 2
Velocidad de alimentación		
Polvo [g/h]	15,7	15,7
Líquido [g/h]	1,0	1,36
Velocidad de tornillo [rpm]	100	120
Vacío [mbar]	350	200
Temperatura		
cilindro 1 [°C]	20	20
cilindro 2+3 [°C]	80	80
cilindro 4-6 [°C]	100	100
cabeza de boquilla [°C]	125	125
boquilla [°C]	125	125
Par de torsión [% de potencia de motor]	35	35
Aspecto del producto extruido	Suave, transparente	Suave, transparente
Temperatura del producto extruido [°C]	125	127 - 128

15 Los resultados de pruebas analíticas para los productos extruidos se facilitan en la tabla 5. El contenido en lopinavir/ritonavir y el contenido de un producto de degradación de ritonavir principal se determinaron mediante HPLC. Se determinó el contenido en agua mediante valoración de Karl-Fischer, y se llevaron a cabo pruebas para determinar la cristalinidad mediante DSC

Tabla 5 Resultados analíticos de productos extruidos

	Formulación 1	Formulación 2
Cristalinidad	Ninguna	Ninguna
Lopinavir	102,3%	101,5%
Ritonavir	97,5%	97,0%
Producto de degradación de ritonavir	0,28%	0,37%
Cantidad relativa de producto de degradación de ritonavir/ritonavir	0,287%	0,381%
Contenido en agua	1,1%	0,8%

**Ejemplo 3**

5 Se repitió el ejemplo 2. Sin embargo, se diseñaron los tornillos de diferente manera: en lugar de bloques de amasado, comprendían elementos de mezclado. La configuración de este tornillo se representa en la figura 4. Los bloques de amasado en el tornillo ZSK 40-54 (figura 3) se reemplazan por los elementos de mezclado, siendo ambas zonas de mezclado de longitud equivalente. La sección B de mezclado comprende un elemento 15 de mezclado según la figura 5; la sección D de mezclado comprende un elemento 20 de mezclado según la figura 6. Los parámetros de procedimiento se facilitan en la tabla 6, los resultados analíticos se facilitan en la tabla 7.

10

Tabla 6 Parámetros de procedimiento

	Formulación 1	Formulación 2
Velocidad de alimentación		
Polvo [g/h]	15,7	15,7
Líquido [g/h]	1,0	1,36
Velocidad de tornillo [rpm]	100	120
Vacío [mbar]	350	200
Temperatura		
cilindro 1 [°C]	20	20
cilindro 2+3 [°C]	80	80
cilindro 4-6 [°C]	100	100
cabeza de boquilla [°C]	125	125
boquilla [°C]	125	125
Par de torsión [% de potencia de motor]	36	33
Aspecto del producto extruido	Suave, transparente	Suave, transparente
Temperatura del producto extruido [°C]	123 – 124	124

Tabla 7 Resultados analíticos de productos extruidos

	Formulación 1	Formulación 2
Cristalinidad	Ninguna	Ninguna
Lopinavir	102,7%	102,1%
Ritonavir	99,4%	99,7%
Producto de degradación de ritonavir	0,27%	0,36%
Cantidad relativa de producto de degradación de ritonavir/ritonavir	0,272%	0,361%
Contenido de agua	1,3%	0,9%

5 A partir de los resultados en la tabla 5 y la tabla 7, es evidente que la degradación es más pronunciada durante la extrusión con un tornillo que porta bloques de amasado que durante una ejecución con un tornillo que contiene elementos de mezclado.

10 La mayor degradación observada con la formulación 2 con respecto a la formulación 1 puede atribuirse a los parámetros de procedimiento. Para mezclar homogéneamente la mayor cantidad de emulsionante en la combinación en polvo, es necesario aumentar tanto la velocidad del tornillo como la temperatura de extrusión (tablas 4 y 6). El mayor aporte de energía no sólo conduce al producto extruido homogéneo deseado, sino también a un aumento en la degradación. Puesto que un aumento en la velocidad de tornillo habitualmente está acompañada por algún atrapamiento de aire en el producto extruido, se aumentó el vacío para la formulación 2. Un aumento de vacío aumenta a su vez el aporte de energía, contribuyendo de ese modo a un mezclado potenciado. Otra consecuencia es un menor contenido de agua del producto.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo que comprende alimentar el principio activo y un agente de formación de matriz a una extrusora y formar un producto extruido uniforme, en el que la extrusora comprende al menos dos árboles (2) de rotación, llevando cada uno de los árboles (2) una pluralidad de elementos de procesamiento dispuestos axialmente uno detrás del otro, definiendo los elementos de procesamiento
- (i) una sección (A) de alimentación y transporte
- (ii) al menos una sección (R; D) de rosca inversa, y
- (iii) una sección (E) de descarga,
- 10 en el que los elementos de procesamiento que definen la sección (R; D) de rosca inversa comprenden al menos dos elementos (14) de rosca inversa y al menos un elemento (3) de tipo tornillo de rosca positiva, dispuesto entre dichos dos elementos (14) de rosca inversa; y
- en el que dichos al menos dos elementos (14) de rosca inversa se basan cada uno en un elemento de tipo tornillo que tiene un sentido de transporte opuesto al sentido de transporte general de la extrusora,
- 15 caracterizado porque
- el paso de tornillo de dichos al menos dos elementos (14) de rosca inversa está en un intervalo de desde (-0,8) veces hasta (-1,2) veces el paso de tornillo del/de los elemento(s) (3) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre los al menos dos elementos (14) de rosca inversa.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los elementos de procesamiento que definen la sección (R; D) de rosca inversa comprenden al menos tres elementos (14-1 a 14-3) de rosca inversa, en el que al menos un elemento (3) de tipo tornillo de rosca positiva está dispuesto entre los respectivos elementos (14) de rosca inversa sucesivos.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la longitud del/de los elemento(s) (3) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre el segundo y el tercer elemento (14-2, 14-3) de rosca inversa está en un intervalo de desde 1 hasta 15 veces la longitud del/de los elemento(s) (3) de tipo tornillo de rosca positiva dispuesto(s) entre el primer y el segundo elemento (14-1, 14-2) de rosca inversa.
- 30 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los elementos de procesamiento que definen la sección (R; D) de rosca inversa comprenden al menos cuatro elementos (14-1 a 14-4) de rosca inversa, en el que al menos un elemento de tipo tornillo de rosca positiva está dispuesto entre los respectivos elementos de rosca inversa sucesivos, y en el que los elementos (3) de tipo tornillo de rosca positiva dispuestos entre elementos de rosca inversa sucesivos tienen la misma longitud.
- 35 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los elementos de procesamiento comprenden adicionalmente al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado que se deriva de un elemento de tipo tornillo, en el que el/los elemento(s) (11, 12, 13) de mezclado tiene(n) rebajes formados en la rosca de tornillo del elemento de tipo tornillo.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que al menos un elemento (14) de rosca inversa se coloca aguas abajo del/de los elemento(s) (11, 12, 13) de mezclado.
- 40 7. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, en el que al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado tiene una pluralidad de partes (16; 25) de anillo concéntricas formadas mediante ranuras giradas en el elemento de tipo tornillo, en el que el elemento (11, 12, 13) de mezclado tiene una rosca de tornillo continua, que se interrumpe sólo mediante ranuras giradas con partes (16; 25) de anillo.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado no tiene un área de superficie plana con una normal que sea paralela y opuesta al sentido de transporte general.
- 45 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado no tiene una cara que sea perpendicular al sentido de transporte general.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado no tiene caras de empalme que sean perpendiculares al sentido de transporte general.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que los elementos de procesamiento definen

- 5 (i) una sección (A) de alimentación y transporte,  
(ii) una primera sección (B) de mezclado,  
(iii) una sección (D) de rosca inversa, y  
(iv) una sección (E) de descarga,

10 en el que los elementos de procesamiento que definen la primera sección (B) de mezclado comprenden al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado y los elementos de procesamiento que definen la sección (D) de rosca inversa comprenden al menos un elemento (11, 12, 13) de mezclado y aguas abajo del mismo al menos un elemento (14) de rosca inversa.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos parte del agente de formación de matriz se alimenta a una tolva de la extrusora y al menos un componente seleccionado de

- 15 (i) el resto del agente de formación de matriz,  
(ii) un principio activo,  
(iii) un aditivo, y  
(iv) combinaciones de los mismos,

20 se introduce en la extrusora a través de una abertura (8) en el cilindro (1) de extrusora en una posición aguas arriba de, o en, una sección (B) de mezclado o una sección (R; D) de rosca inversa

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que al menos un componente se introduce en la extrusora en una posición en, o cerca de, la unión de la sección de alimentación y transporte y una sección (B) de mezclado o una sección (R; D) de rosca inversa.

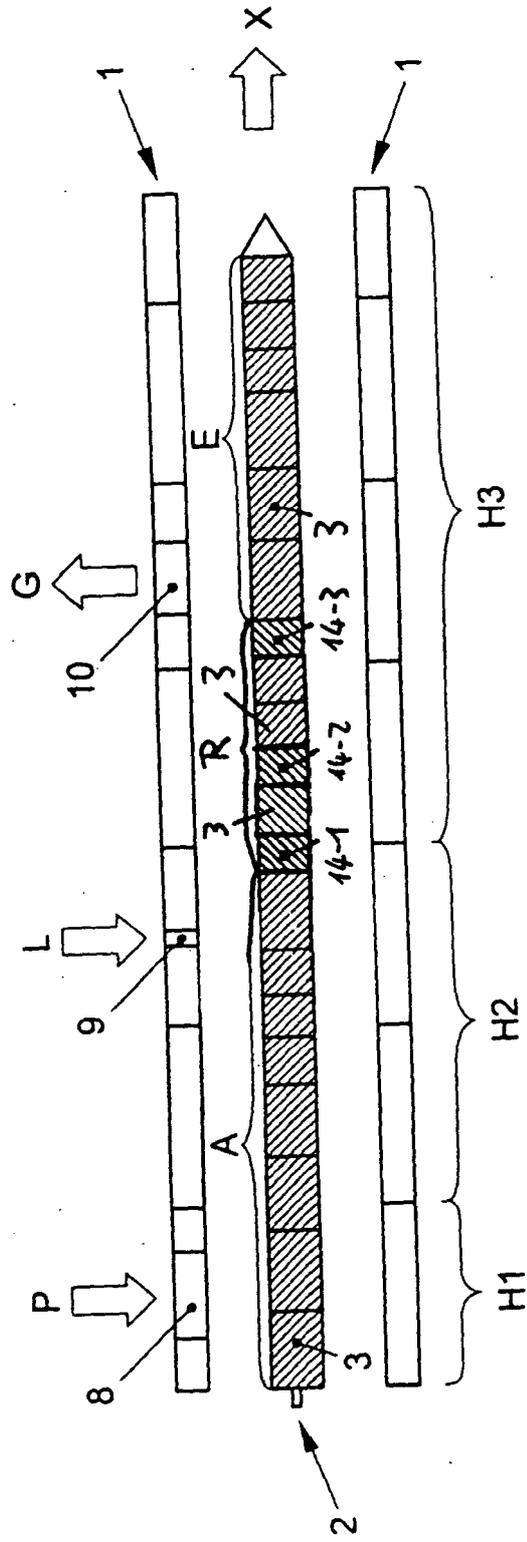


FIG. 1

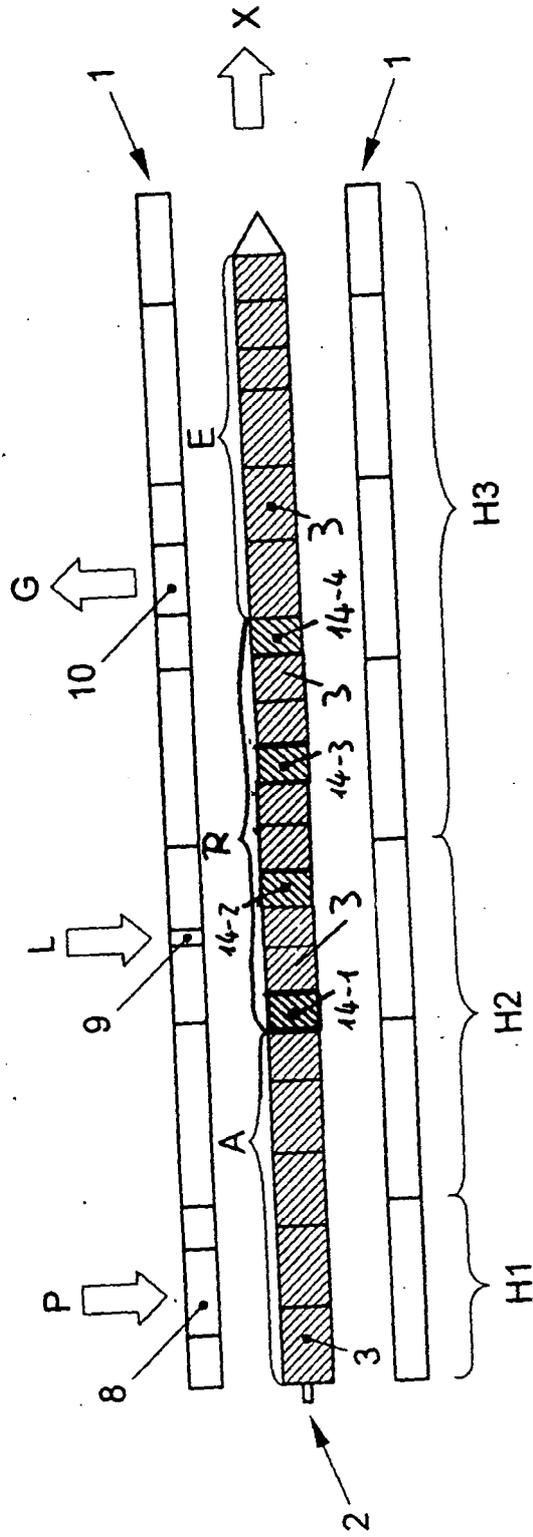


FIG. 2

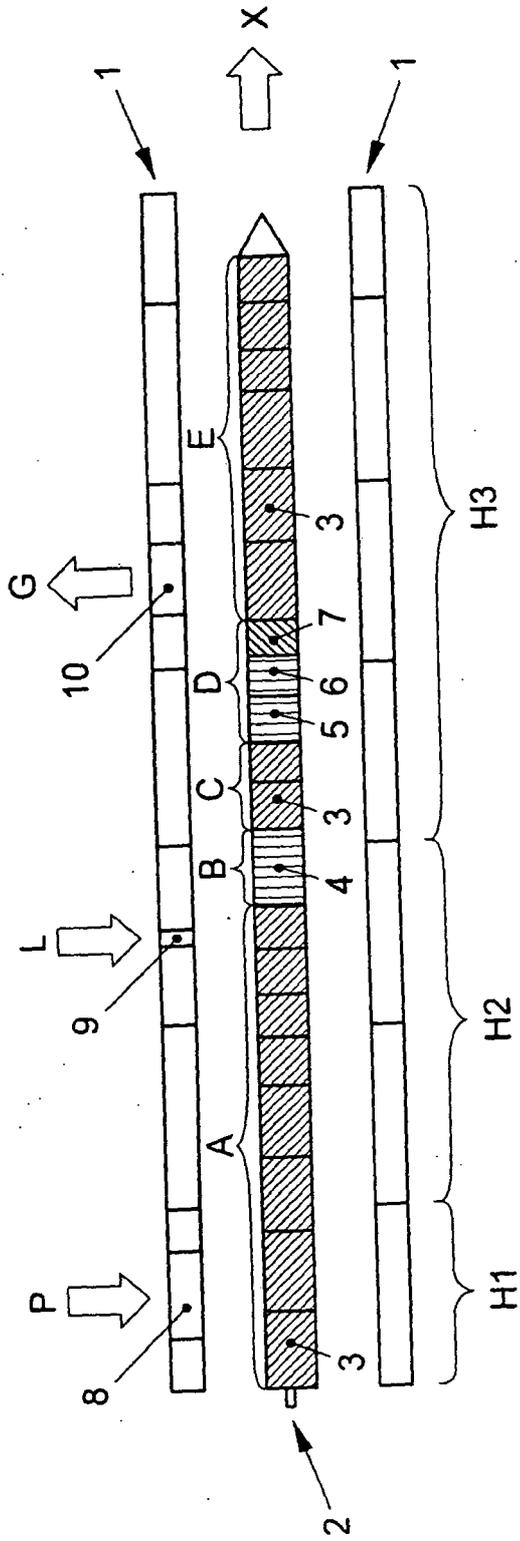


FIG. 3

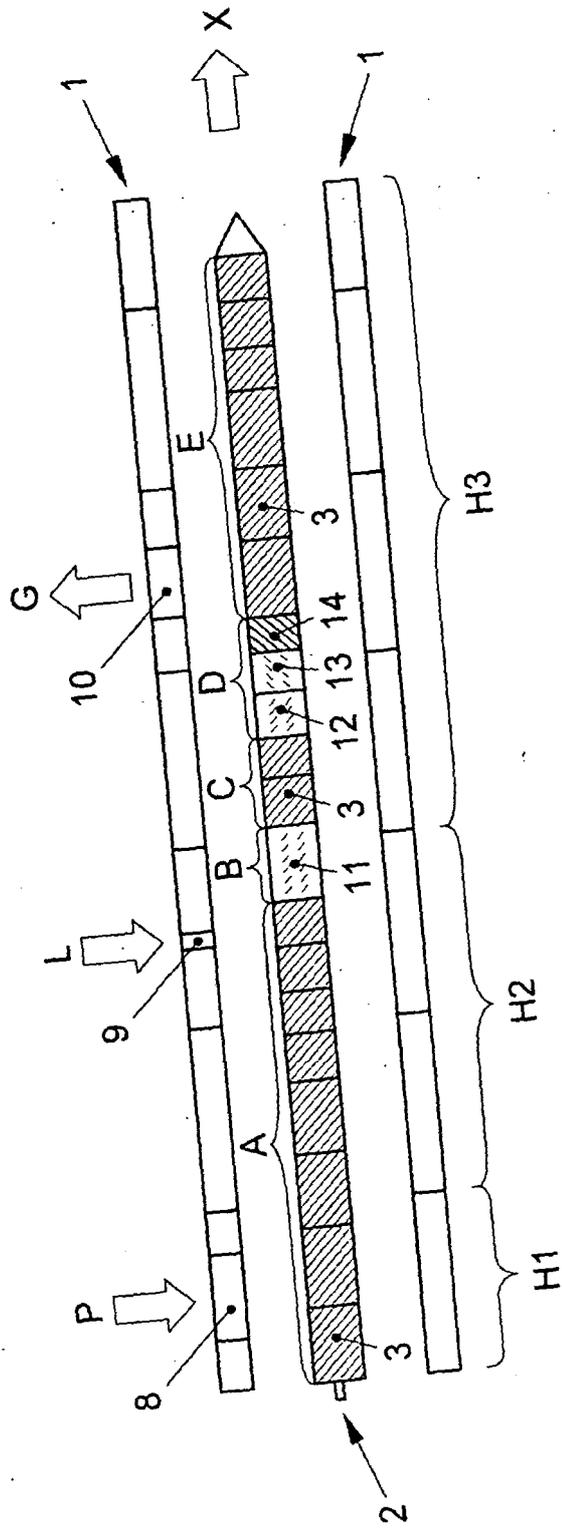


FIG. 4

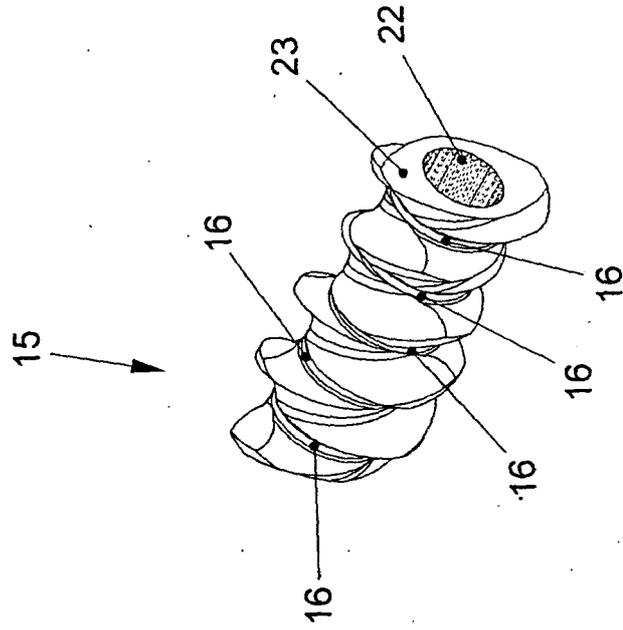


FIG. 5B

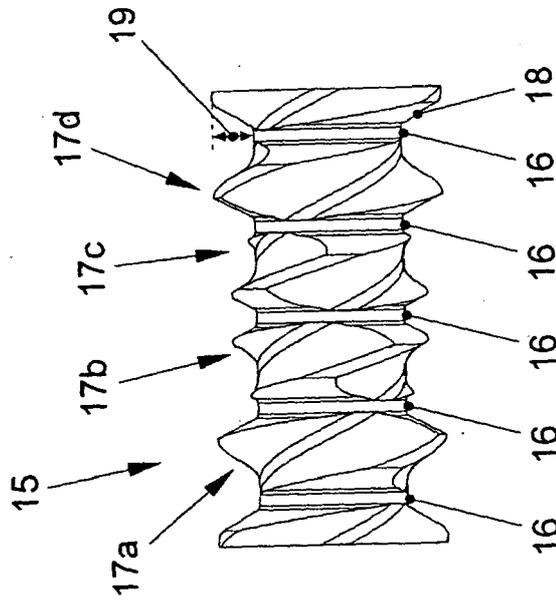


FIG. 5A

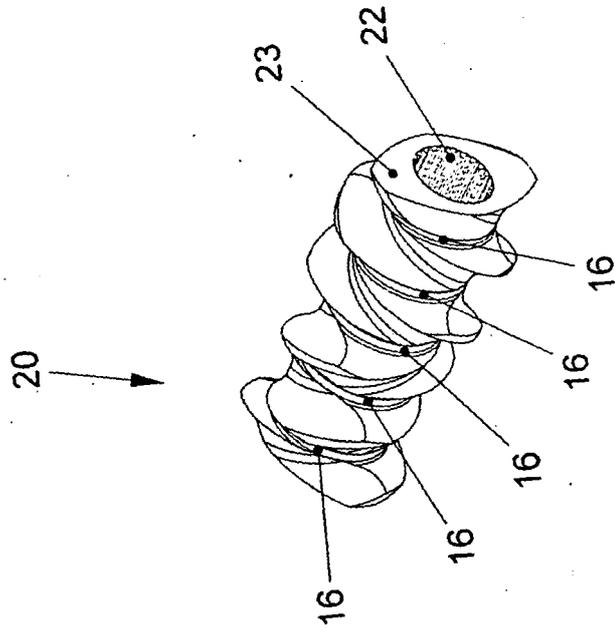


FIG. 6B

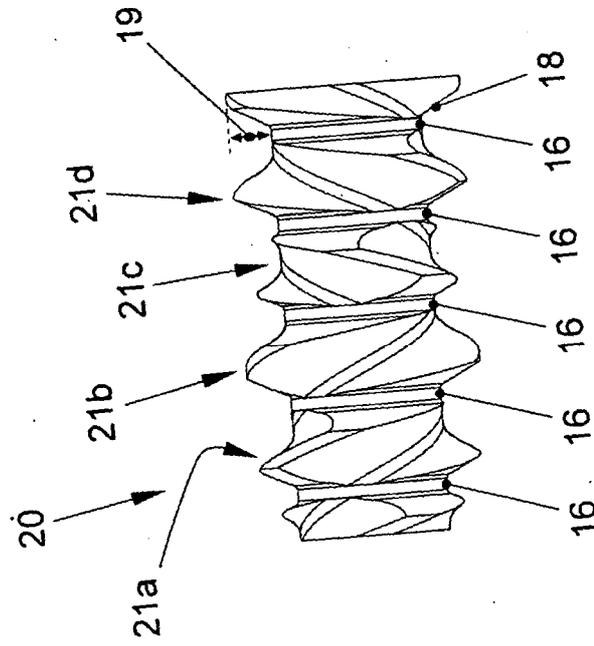


FIG. 6A

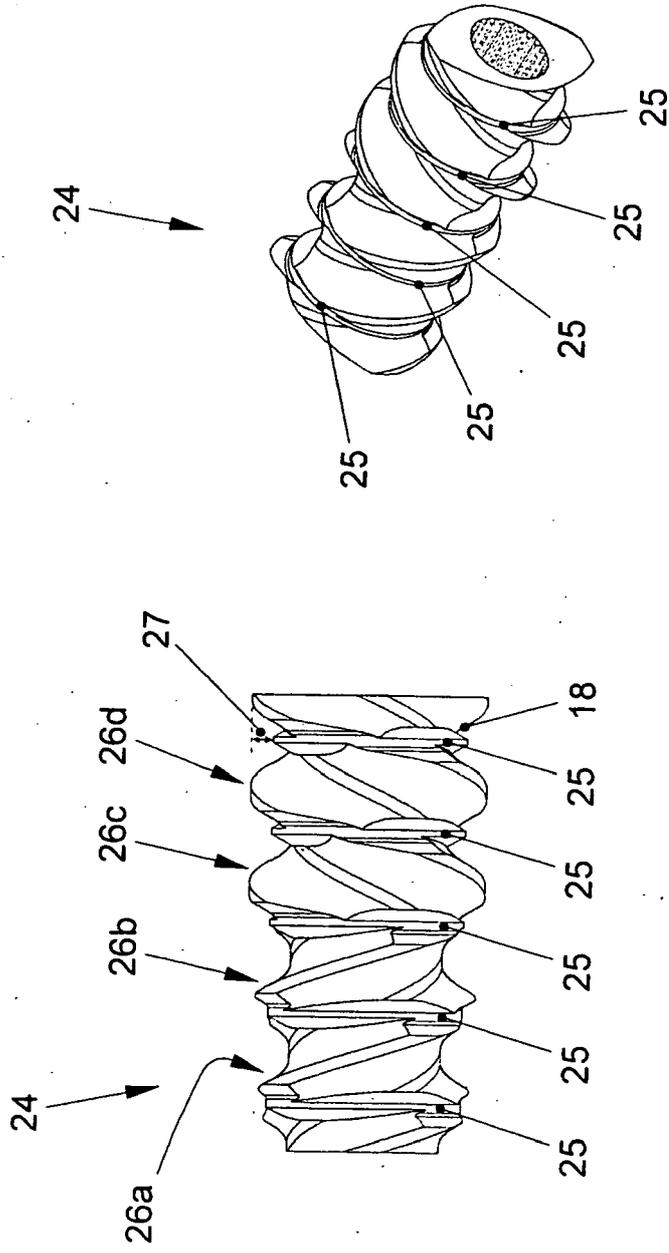


FIG. 7B

FIG. 7A