

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 227**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2011 PCT/EP2011/000432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11095314**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2011 E 11704532 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2531176**

54 Título: **Preparación de una composición farmacéutica en polvo mediante una extrusora**

30 Prioridad:

03.02.2010 EP 10001095

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

23.03.2017

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

**Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

HAUPTS, MARCEL

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 606 227 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

Preparación de una composición farmacéutica en polvo mediante una extrusora

5 La invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica en polvo que comprende un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico o una sustancia farmacológicamente activa, opcionalmente junto con un tercer constituyente, preferiblemente otro excipiente farmacéutico, comprendiendo el método el paso de extrudir una mezcla del excipiente farmacéutico y el componente farmacéutico en una extrusora con un perfil de temperaturas que permite que una masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora y salga de la misma en forma de polvo. El polvo es particularmente útil en la producción de formas de dosificación farmacéutica que comprenden al menos una sustancia farmacológicamente activa. La invención también se refiere a un método para la producción de formas de dosificación farmacéutica, tales como pastillas.

15 Muchas formas de dosificación farmacéutica requieren una distribución homogénea de todos los excipientes. La distribución homogénea de excipientes es necesaria para mantener la calidad del producto, no sólo con respecto al contenido inalterable de fármaco, sino también con respecto a propiedades inalterables basadas en la presencia de cantidades específicas de excipientes, como la estabilidad de almacenamiento, procesabilidad, disgregación, perfil de liberación y similares.

20 Normalmente, se consigue una distribución homogénea de excipientes mezclando éstos vigorosamente antes de formar la forma de dosificación, por ejemplo mediante granulación posterior o compresión directa. La mezcla de excipientes en mezcladora es el método generalmente elegido para los excipientes sólidos. Sin embargo, si uno o más excipientes son líquidos o pastosos, la mezcla es más difícil de lograr, en especial si la compatibilidad de los excipientes es limitada, por ejemplo porque un excipiente es hidrófilo y el otro es hidrófobo.

25 Si las cantidades individuales de cada excipiente a mezclar entre sí son sustancialmente diferentes, surgen problemas particulares. Por ejemplo, es bastante difícil distribuir homogéneamente pequeñas cantidades de líquidos hidrófobos, por ejemplo un 0,5% en peso, en una mezcla sólida de excipientes hidrófilos.

30 Por ejemplo, el α -tocoferol, que es un líquido oleoso hidrófobo a temperatura ambiente, se utiliza mucho como antioxidante en formas de dosificación farmacéutica. Es conocido el método de utilizar α -tocoferol como una pre-mezcla con otros excipientes farmacéuticos para distribuir mejor la cantidad relativamente pequeña (por ejemplo del 0,1 al 0,2% en peso) de α -tocoferol en la forma de dosificación total. Existen pre-mezclas de α -tocoferol hidrófobo con polietilenglicol hidrófilo comerciales. Estos productos se fabrican normalmente mediante solidificación por pulverización. Una masa fundida de polietilenglicol se homogeneiza con α -tocoferol y se pulveriza dentro de una torre de secado refrigerada por gas de nitrógeno, recogándose después las partículas solidificadas. La tecnología de solidificación por pulverización es muy laboriosa y costosa.

35 El documento GB-A 1.147.210 se refiere a un proceso para fabricar un producto activo de vitamina seco, que puede fluir libremente, finamente dividido y liposoluble, que comprende (1) preparar una solución coloidal de material coloide no gelificante, dispersable en agua fría, y agua; (2) dispersar en dicha solución coloidal una composición activa de vitamina insoluble en agua y liposoluble para formar una primera dispersión; (3) dispersar esta última en un medio de dispersión líquido inmiscible con agua para formar una segunda dispersión; (4) extraer el agua de esta última a una temperatura de -10 a 0°C con un agente de extracción de agua hasta que pequeñas gotas de la primera dispersión se solidifican formando partículas; (5) separar éstas del medio de dispersión y el agente de extracción de agua a una temperatura de -10 a 0°C; y (6) eliminar la humedad residual de las partículas sólidas.

45 El documento US 4.603.143 describe la preparación de polvos activos de vitamina estables que fluyen libremente utilizando materiales especiales que contienen silicio y que se encuentran predominantemente en forma de aglomerados esencialmente discretos.

50 El documento US 4.892.889 se refiere a un proceso para producir un polvo de vitamina directamente comprimible utilizando un secador por pulverización convencional. El polvo resultante está formado por una vitamina soluble en agua, un carbohidrato soluble en agua y una gelatina con un índice de bloom entre 30 y 300.

Los documentos US 6.261.599 y US 2004/0081694 describen formas de dosificación orales de analgésico opioide de liberación prolongada que comprenden múltiples micropartículas producidas por técnicas de extrusión en fusión. El material extrudido sale de la extrusora en forma de cordón extrudido.

El documento DE 195 22 899 describe un método para la sinterización continua de un granulado para la producción de artículos comprimidos, en particular para formulaciones de fármacos en pastillas. Ninguno de los componentes se funde en la extrusora y no se extrude ningún cordón.

5 La EP-A 0 043 254 describe una composición farmacéutica con liberación retardada de un material activo y un procedimiento para producirla. Un material activo en una forma finamente dividida se mezcla tanto con un componente lipídico o lipoide de alto punto de fusión finamente dividido como con un componente lipídico o lipoide de bajo punto de fusión finamente dividido. La mezcla resultante se lleva a una temperatura superior al punto de fusión del componente de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del componente de alto punto de fusión y, después de la fusión del componente de bajo punto de fusión, la mezcla se deja enfriar hasta
10 una temperatura inferior al punto de fusión del mismo y a continuación se procesa para obtener una composición farmacéutica acabada de liberación retardada controlada y que es segura, fácil y económica de producir.

15 El documento EP-A 229 652 indica que determinados compuestos ácidos estabilizan la potencia de los compuestos de vitamina E cuando se procesan en forma de partículas secas que fluyen libremente. Una composición de potencia estabilizada en forma de partículas secas que fluyen libremente está formada por vitamina E incorporada en un vehículo cuya potencia ha sido estabilizada con una cantidad efectiva de un compuesto ácido determinado. Estos compuestos ácidos estabilizadores de la potencia son hidroxiácidos o aminoácidos, como ácido cítrico, ácido ascórbico, metionina y cisteína.

20 La EP-A 641 195 se refiere a un método continuo para producir composiciones farmacéuticas retardadas mediante un proceso de extrusión. Una mezcla de un material activo y componentes de lípido o lipoide de bajo y alto punto de fusión se introducen mediante un transportador de husillo de extrusora en una extrusora precalentada y se lleva a una temperatura que es como máximo 4°C superior a la temperatura de fusión del componente de bajo punto de fusión, a una presión entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 kPa (N/m²). La masa se extrude a través de una placa de boquillas con un diámetro de boquilla entre
25 aproximadamente 1,2 y aproximadamente 4 mm y a continuación se enfría y, si así se desea, se granula.

La WO 95/17174 describe un proceso para producir una composición laxante ingerible de sabor neutro revistiendo sulfosuccinato de dioctilo con un material seleccionado de entre el grupo consistente en grasas C₁₄₋₁₈, ácidos grasos C₁₆₋₂₀, poliésteres de sacarosa, grasas C₁₄₋₁₈ y ceras, polímeros sensibles al pH, gomas alimenticias y combinaciones de los mismos. Preferentemente se aplican dos revestimientos diferentes sucesivos sobre el sulfosuccinato de dioctilo mediante pasos que incluyen revestimiento en lecho fluidizado, solidificación por pulverización, temple por pulverización o secado por pulverización.
30

La WO 96/03979 se refiere a un aparato y un método para preparar formas sólidas de liberación controlada del ingrediente activo de acuerdo con las técnicas de secado por pulverización y solidificación por pulverización mediante un atomizador que utiliza las vibraciones mecánicas de elementos metálicos o boquillas resonantes
35 para obtener gotas muy pequeñas con una longitud de pulverización muy corta.

La WO 98/35655 describe un método para separar físicamente al menos dos sustancias activas A y B en formas de medicamento sólido, donde se aplica un proceso de fusión y una sustancia activa A se entremezcla homogéneamente con los o él constituyente de lípido o lipoide de mayor punto de fusión, y la mezcla así obtenida se granula o divide finamente de otro modo.

40 La WO 2009/135680 se refiere a un proceso para preparar un polvo que incluye los pasos de proporcionar al menos un primer componente que está en forma líquida o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente, proporcionar al menos un segundo componente que tiene un punto de fusión o punto/intervalo de fusión entre una temperatura por encima de la temperatura ambiente y una temperatura por debajo de la temperatura de degradación de dicho primer componente, formar una mezcla líquida homogénea que
45 comprende dicho o dichos primeros componentes y dicho o dichos segundos componentes por agitación y calentamiento o manteniendo la mezcla a una temperatura dentro del intervalo entre una temperatura por encima del punto de fusión o el punto/intervalo de fusión de dicho segundo componente y por debajo de la temperatura de degradación de dicho primer componente, transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de solidificación por pulverización mediante al menos una unidad de transferencia, adaptada para mantener la
50 mezcla en su forma líquida durante la transferencia, solidificar por pulverización dicha mezcla y aislar el polvo obtenido después de la solidificación por pulverización.

Sin embargo, los procedimientos establecidos arriba mencionados no son satisfactorios en todos los aspectos. En general, con algunos procedimientos sólo se pueden emplear grandes cantidades de excipientes. Otros procedimientos son bastante laboriosos y requieren equipos sofisticados. Existe una demanda de métodos
55 simples y efectivos para incorporar de forma continua y homogénea excipientes farmacéuticos incompatibles en cantidades esencialmente diferentes dentro de composiciones farmacéuticas.

Un objeto de la invención es proporcionar métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas en polvo que comprendan una mezcla homogénea de al menos dos excipientes farmacéuticos y que tengan ventajas en relación con los métodos del estado anterior de la técnica. La producción de las composiciones farmacéuticas en polvo se debe desarrollar fácilmente con equipos estándar, debe ser posible de modo continuo y debe abarcar únicamente una cantidad limitada de pasos de método.

Este objeto se logra mediante la materia de las reivindicaciones.

La invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica en polvo que comprende un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico o una sustancia farmacológicamente activa (fármaco), de forma especialmente preferente α -tocoferol; opcionalmente junto con un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico; comprendiendo el método el paso de extrudir una mezcla del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico o la sustancia farmacológicamente activa (fármaco), de forma especialmente preferente α -tocoferol, en una extrusora con un perfil de temperaturas que permite que una masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora y salga de la misma en forma de polvo.

Sorprendentemente se ha comprobado que excipientes y componentes farmacéuticamente incompatibles, respectivamente, por ejemplo un excipiente farmacéutico hidrófilo, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico hidrófobo, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, se pueden mezclar homogéneamente entre sí y convertir en una composición farmacéutica en polvo en un único proceso de extrusión, normalmente sin necesidad de molienda posterior del material que sale de la extrusora.

Mediante el método según la invención se pueden obtener composiciones farmacéuticas en polvo mezcladas homogéneamente incluso si la cantidad del excipiente y del componente difieren sustancialmente entre sí, por ejemplo cuando el excipiente farmacéutico está presente en una cantidad de un 99% en peso o más y el componente farmacéutico está presente en una cantidad de un 1% en peso o menos, refiriéndose ambos porcentajes al peso total de la composición farmacéutica en polvo. La presente invención proporciona un proceso simple que se puede llevar a la práctica con equipos convencionales de formación de pastillas.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica en polvo que comprende un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol; comprendiendo el método el paso de

b) extrudir una mezcla del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en una extrusora con un perfil de temperaturas que permite que una masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora y salga de la misma en forma de polvo.

En una realización preferente, la mezcla comprende un tercer constituyente, preferiblemente otro excipiente farmacéutico, esto es un excipiente farmacéutico adicional.

Para los fines de la especificación, una "composición farmacéutica" es cualquier composición adaptada para ser administrada a un animal, típicamente para la administración oral a un ser humano.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol.

Para los fines de la especificación, el concepto "componente farmacéutico" abarca tanto sustancias farmacológicamente activas (fármacos) como excipientes farmacéuticos. Por tanto, preferentemente, el componente farmacéutico se selecciona entre sustancias farmacológicamente activas y excipientes farmacéuticos.

Los especialistas conocen excipientes farmacéuticos (véase, por ejemplo, R.C. Rowe y col., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press; 6ª edición 2009; E.-M. Hoepfner y colaboradores, Fiedler - Encyclopedia of Excipients, Editio Cantor, 6ª edición 2008).

Para los fines de la especificación, un "excipiente farmacéutico" preferentemente se debe considerar como cualquier sustancia farmacológicamente inactiva utilizada normalmente como vehículo para los ingredientes activos de una medicación. El excipiente farmacéutico puede tener un efecto fisiológico, por ejemplo una vitamina, pero no un efecto farmacológico, como un fármaco. Ejemplos típicos de excipientes farmacéuticos incluyen antiadherentes, aglutinantes, materiales de revestimiento, disgregantes, materiales de carga, diluyentes, aromatizantes, colorantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, conservantes, adsorbentes, edulcorantes y similares. Cualquiera de los excipientes arriba indicados se puede dividir en subgrupos. Por ejemplo, los conservantes se pueden dividir en antioxidantes, tampones, sustancias antimicrobianas y similares; mientras que los aglutinantes se pueden dividir en aglutinantes en solución y aglutinantes en seco.

5

10 Varios excipientes presentan simultáneamente propiedades diferentes, de modo que pueden servir para diferentes propósitos. Por ejemplo, el polietilenglicol puede emplearse como aglutinante, plastificante y similares.

Los especialistas también conocen sustancias farmacológicamente activas. A este respecto se puede remitir por ejemplo al sistema de clasificación Anatómico Terapéutico Químico (ATC) de la OMS.

15 En una realización preferente, el componente farmacéutico es una sustancia farmacológicamente activa (fármaco). En este caso, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención ya incluye la sustancia farmacológicamente activa.

En otra realización preferente, el componente farmacéutico es un segundo excipiente farmacéutico. En este caso, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende al menos dos excipientes farmacéuticos, en concreto el excipiente farmacéutico arriba indicado (= primer excipiente farmacéutico) y el componente farmacéutico (= segundo excipiente farmacéutico).

20

Cuando el componente farmacéutico es una sustancia farmacológicamente activa, ésta se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en hormonas y compuestos relacionados, como estrógenos, progestágenos, andrógenos, antiestrógenos, antiprogéstágenos, antiandrógenos; y analgésicos, como opioides, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en tramadol, tapentadol, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina; y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

25

Cuando el componente farmacéutico es un segundo excipiente farmacéutico, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención no debe incluir necesariamente una sustancia farmacológicamente activa (fármaco). Más bien, la composición farmacéutica puede consistir exclusivamente en dos o más excipientes farmacéuticos. En este caso, la composición farmacéutica está adaptada preferentemente para ser procesada adicionalmente con el fin de obtener una forma de dosificación farmacéutica mediante la adición de una sustancia farmacológicamente activa y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos. Por tanto, en una realización preferente, la composición farmacéutica puede ser considerada como un producto intermedio en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica, no conteniendo dicho producto intermedio todavía la sustancia farmacológicamente activa de la forma de dosificación farmacéutica.

30

35

Cuando la mezcla comprende un tercer constituyente además del excipiente farmacéutico y el componente farmacéutico, dicho tercer constituyente preferentemente es un excipiente farmacéutico adicional, de forma especialmente preferente un polímero, de forma todavía más preferente un óxido de polialquileno, de forma particularmente preferente un óxido de polietileno con un peso molecular promedio en peso de al menos 1 millón g/mol, y de forma totalmente preferente un óxido de polietileno con un peso molecular promedio en peso de al menos 4 millones g/mol. Sorprendentemente se ha comprobado que la presencia del tercer constituyente puede mejorar las propiedades de la composición farmacéutica en polvo, como las propiedades de fluencia, supresión de adherencia y similares. En particular, la presencia del tercer constituyente puede hacer que la composición farmacéutica se deshaga en forma de un polvo que puede fluir libremente cuando sale de la extrusora, sin una tendencia pronunciada de las partículas de polvo a adherirse entre sí y a formar agregados o copos.

40

45

En una realización preferente, la composición farmacéutica esencialmente es un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, pero no contiene ningún otro ingrediente, es decir, ni excipientes farmacéuticos adicionales ni sustancias farmacológicamente activas. En otra realización preferente, la composición farmacéutica esencialmente es un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y un tercer constituyente, preferentemente un excipiente farmacéutico adicional, de forma especialmente preferente un polímero y de forma todavía más preferente un óxido de polietileno, pero no contiene ningún otro ingrediente, es decir, ni excipientes farmacéuticos adicionales ni sustancias farmacológicamente activas.

50

55

- La composición farmacéutica está en polvo. Un "polvo" se define normalmente como un conjunto de partículas secas dispersas en aire. Para los fines de la especificación, "en polvo" significa preferentemente que la composición farmacéutica es un sólido seco a granel consistente en una gran cantidad de partículas finas o muy finas que pueden fluir libremente cuando se agitan o inclinan, es decir, que no están pegadas entre sí.
- 5 Preferentemente, la textura es suave al tacto. En una realización preferente, el polvo puede fluir libremente. No obstante, en otra realización preferente, el concepto "en polvo" de acuerdo con la invención también abarca una multitud de partículas relativamente grandes, es decir, cualquier material particulado, como una multitud de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 2 cm.
- 10 El tamaño de partícula (tamaño de grano) del polvo no está limitado. En una realización preferente, al menos un 90% en peso del polvo que ha salido de la extrusora pasa por un tamiz con un tamaño de 4,75 mm, 3,35 mm, 2,81 mm, 2,38 mm o 2,00 mm; de forma especialmente preferente 1,68 mm, 1,40 mm, 1,20 mm, 1,00 mm o 0,853 mm; de forma todavía más preferente 0,710 mm, 0,599 mm, 0,500 mm, 0,422 mm o 0,354 mm; de forma incluso más preferente 0,297 mm, 0,251 mm, 0,211 mm, 0,178 mm o 0,152 mm; de forma totalmente preferente 0,125 mm, 0,104 mm, 0,089 mm, 0,075 mm o 0,066 mm; y en particular 0,053 mm, 0,044 mm o 0,037 mm.
- 15 En una realización preferente, el polvo puede fluir libremente y preferiblemente tiene un tamaño de partícula medio de como máximo 100 μm , de forma especialmente preferente como máximo 90 μm , de forma todavía más preferente como máximo 80 μm , de forma incluso más preferente como máximo 70 μm , de forma totalmente preferente como máximo 60 μm y en particular como máximo 50 μm . Los especialistas conocen métodos para determinar el tamaño de partícula medio de un polvo. Un método adecuado es por ejemplo difusión de láser luminoso o análisis granulométrico.
- 20 De acuerdo con la invención es posible, aunque no necesario, moler adicionalmente el polvo que ha salido de la extrusora de modo que el tamaño de partícula y la distribución granulométrica de la composición farmacéutica en polvo final no corresponden al tamaño de partícula y la distribución granulométrica del polvo que ha salido de la extrusora.
- 25 El tamaño de partícula (tamaño de grano) de la composición farmacéutica en polvo tampoco está limitado. En una realización preferente, al menos un 90% en peso de la composición farmacéutica en polvo pasa por un tamiz con un tamaño de 4,75 mm, 3,35 mm, 2,81 mm, 2,38 mm o 2,00 mm; de forma especialmente preferente 1,68 mm, 1,40 mm, 1,20 mm, 1,00 mm o 0,853 mm; de forma todavía más preferente 0,710 mm, 0,599 mm, 0,500 mm, 0,422 mm o 0,354 mm; de forma incluso más preferente 0,297 mm, 0,251 mm, 0,211 mm, 0,178 mm o 0,152 mm; de forma totalmente preferente 0,125 mm, 0,104 mm, 0,089 mm, 0,075 mm o 0,066 mm; y en particular 0,053 mm, 0,044 mm o 0,037 mm. En una realización particularmente preferente, al menos un 90% en peso de la composición farmacéutica en polvo pasa por un tamiz con un tamaño de 1,00 mm, 0,95 mm, 0,90 mm o 0,85 mm.
- 30 En el paso (b) del método según la invención se extrude una mezcla del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, opcionalmente junto con un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico.
- 35 Normalmente, la extrusión se considera proceso utilizado para crear objetos con un perfil de sección transversal fijo. Un material es empujado o arrastrado a través de una matriz con la sección transversal deseada. Dos ventajas principales de este proceso con respecto a otros procesos de fabricación son su capacidad para crear secciones transversales muy complejas y procesar materiales que son frágiles, ya que el material sólo es sometido a fuerzas de compresión y cizalladura. Además, forma piezas terminadas con un excelente acabado superficial.
- 40 Sin embargo, para los fines de la invención, la extrusión se lleva a cabo de forma inusual, en concreto de modo que el producto, esto es la mezcla extrudida, es un polvo. Esto se puede lograr adaptando cuidadosamente los parámetros de extrusión, por ejemplo la geometría del husillo, la temperatura de extrusión, la velocidad del husillo, el rendimiento, la presión y similares. Preferentemente, la extrusora no está equipada con una matriz de extrusión, de modo que la presión ejercida sobre la mezcla dentro de la extrusora es comparativamente baja. Preferentemente, la extrusora no está equipada con una matriz de extrusión ni con un adaptador (por ejemplo un tubo en Y).
- 45 Para los fines de la especificación, el concepto "mezcla extrudida" se refiere a cualquier material que salga de la extrusora, por ejemplo un cordón extrudido o un polvo.
- 50

5 Preferentemente, la presión justo delante de la salida (orificio de salida) de la extrusora no sobrepasa 25 bar o 20 bar, de forma especialmente preferente 15 bar o 10 bar, de forma todavía más preferente 8,0 bar o 6,0 bar, de forma incluso más preferente 5,0 bar o 4,0 bar, de forma totalmente preferente 3,0 bar o 2,0 bar, y en particular 1,5 bar o 1,0 bar. La presión justo delante de la salida de la extrusora se puede medir por medios convencionales y muchas extrusoras comerciales ya están equipadas con un manómetro respectivo en la posición apropiada. No obstante, en una realización preferente no es posible medir ninguna presión y la extrusión se lleva a cabo bajo condiciones que imparten la menor presión posible, preferiblemente como máximo 1,0 bar, de forma especialmente preferente como máximo 0,8 bar, de forma todavía más preferente como máximo 0,6 bar, de forma incluso más preferente como máximo 0,4 bar, de forma totalmente preferente como máximo 0,2 bar y en particular como máximo 0,1 bar.

10 Preferentemente, el diseño de los elementos de husillo y las condiciones de extrusión se ajustan para asegurar que la masa extrudida, en particular después de su solidificación, no esté compactada o, si la compactación no se puede evitar por completo, que el grado de compactación sea lo más bajo posible. Los especialistas saben cómo ajustar estas condiciones de extrusión suave, por ejemplo regulando la velocidad del husillo.

15 Preferentemente, la extrusora tiene un diámetro interior de 10 mm a 100 mm, de forma especialmente preferente de 12 mm a 90 mm, de forma todavía más preferente de 14 mm a 80 mm, de forma totalmente preferente de 15 mm a 70 mm y en particular de 15 mm a 60 mm. En una realización preferente, la extrusora tiene un diámetro interior de 18 ± 10 mm, de forma especialmente preferente 18 ± 8 mm, de forma todavía más preferente 18 ± 6 mm, de forma incluso más preferente 18 ± 4 mm, de forma totalmente preferente 18 ± 2 mm y en particular 18 ± 1 mm. En otra realización preferente, la extrusora tiene un diámetro interior de 27 ± 10 mm, de forma especialmente preferente 27 ± 8 mm, de forma todavía más preferente 27 ± 6 mm, de forma incluso más preferente 27 ± 4 mm, de forma totalmente preferente 27 ± 2 mm y en particular 27 ± 1 mm. En otra realización preferente, la extrusora tiene un diámetro interior de 50 ± 10 mm, de forma especialmente preferente 50 ± 8 mm, de forma todavía más preferente 50 ± 6 mm, de forma incluso más preferente 50 ± 4 mm, de forma totalmente preferente 50 ± 2 mm y en particular 50 ± 1 mm.

25 Preferentemente, la extrusora tiene una longitud de 30 cm a 250 cm, de forma especialmente preferente de 40 cm a 240 cm, de forma todavía más preferente de 50 cm a 230 cm, de forma totalmente preferente de 60 cm a 220 cm y en particular de 70 cm a 210 cm.

30 En una realización preferente, la relación entre la longitud de la extrusora en mm y el diámetro de la extrusora en mm está dentro del intervalo de 25 ± 15 , de forma especialmente preferente 25 ± 10 , de forma todavía más preferente 25 ± 8 , de forma incluso más preferente 25 ± 6 , de forma totalmente preferente 25 ± 4 y en particular 25 ± 2 .

35 En otra realización preferente, la relación entre la longitud de la extrusora en mm y el diámetro de la extrusora en mm está dentro del intervalo de 30 ± 15 , de forma especialmente preferente 30 ± 10 , de forma todavía más preferente 30 ± 8 , de forma incluso más preferente 30 ± 6 , de forma totalmente preferente 30 ± 4 y en particular 30 ± 2 .

40 En otra realización preferente más, la relación entre la longitud de la extrusora en mm y el diámetro de la extrusora en mm está dentro del intervalo de 40 ± 15 , de forma especialmente preferente 40 ± 10 , de forma todavía más preferente 40 ± 8 , de forma incluso más preferente 40 ± 6 , de forma totalmente preferente 40 ± 4 y en particular 40 ± 2 .

45 Preferentemente, la geometría del husillo está adaptada de modo que sobre el material solidificado dentro de la extrusora se ejerce un impacto suficiente para obtener una composición farmacéutica en polvo a la salida de la extrusora. Por tanto, los parámetros de extrusión del método de acuerdo con la invención son diferentes a los parámetros de extrusión de métodos convencionales, en los que generalmente se desea producir un cordón de extrusión no en polvo con un excelente acabado superficial suave.

50 Normalmente, la geometría del husillo se puede modificar variando los elementos de husillo por los que está compuesto éste. Habitualmente, las extrusoras de husillo convencionales están equipadas con un eje de extrusión adaptado para portar un número de elementos de husillo. Dependiendo del diseño de la extrusora y del diseño de los elementos de husillo individuales, el eje de extrusión puede portar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 o más elementos de husillo idénticos o diferentes. En las extrusoras de husillo doble (que giran en sentidos opuestos o que giran en el mismo sentido), el diseño de los elementos de husillo individuales debe ser de tal modo que sea posible una rotación en sentidos opuestos o una rotación en el mismo sentido alrededor de los dos ejes de extrusión paralelos.

Preferentemente, cada husillo está equipado con (compuesto por) al menos 5, de forma especialmente preferente al menos 10, de forma totalmente preferente al menos 15 y en particular al menos 20 elementos de husillo iguales o diferentes.

5 Los fabricantes de extrusoras de husillo normalmente comercializan bastantes elementos de extrusión diferentes que pueden ser empleados en sus extrusoras dependiendo de los requisitos individuales de la técnica de extrusión. Ejemplos de elementos de husillo comerciales incluyen elementos de transporte de husillo, elementos de amasado, elementos en blanco y similares. Los especialistas conocen elementos de husillo típicos.

10 Cada elemento de husillo sirve para un fin particular y los especialistas saben qué elemento de husillo elegir para cumplir un propósito particular.

15 Por ejemplo, un objetivo principal de los elementos de transporte de husillo es realizar el transporte del material extrudido dentro de la extrusora desde la entrada hasta la salida y, opcionalmente, impartir la presión necesaria delante de la matriz de extrusión. Los elementos de transporte de husillo se pueden dividir normalmente en subtipos que difieren por su número de vueltas (roscas) por longitud estándar. Por ejemplo, un elemento de transporte de husillo que tiene dos vueltas (roscas) a lo largo de una longitud de por ejemplo 100 mm se diferencia de un elemento de transporte de husillo que tiene tres vueltas (roscas) a lo largo de la misma longitud.

20 En cambio, un objetivo principal de los elementos de amasado es realizar un mezclado vigoroso de los constituyentes del material extrudido esencialmente sin transporte. Los elementos de amasado también se pueden dividir normalmente en subtipos que difieren en su diseño y en el ángulo relativo de las amasadoras. Por ejemplo, un elemento de amasado que tiene dos amasadoras consecutivas desplazadas 90° alrededor del eje de extrusión es diferente a un elemento de amasado que tiene dos amasadoras consecutivas desplazadas 60° alrededor del eje de extrusión.

25 El diseño de los husillos de extrusión en el método de acuerdo con la invención no está sometido a ninguna limitación particular. No obstante, preferentemente, cada husillo de extrusión está equipado con (compuesto por) múltiples elementos de husillo. Preferentemente, cada husillo de extrusión comprende al menos dos tipos diferentes de elementos de husillo, de forma especialmente preferente al menos tres tipos diferentes, de forma todavía más preferente al menos cuatro tipos diferentes, considerando que cada tipo de elemento de husillo puede estar representado por un único elemento de husillo o por múltiples elementos de husillo (es decir, del mismo tipo). Los elementos de husillo del mismo tipo pueden estar situados uno cerca del otro o en un orden y secuencia alternante, regular o irregular, con elementos de husillo de otro u otros tipos, respectivamente.

30 La Figura 1A es una ilustración esquemática de un elemento de transporte de husillo que tiene dos vueltas (roscas) a lo largo de su longitud (paso). La Figura 1B es una ilustración esquemática de un elemento de transporte de husillo que tiene dos vueltas (roscas) a lo largo de su longitud (paso). La Figura 1C es una ilustración esquemática de un elemento de transporte de husillo que tiene tres vueltas (roscas) a lo largo de su longitud (paso). La longitud de los elementos de transporte de husillo representados en las Figuras 1A a 1C es idéntica.

35 La Figura 2 muestra diferentes elementos de husillo A), B) y C) en vistas longitudinales (i) y en sección transversal (ii). Estos husillos son adecuados para extrusoras de husillo doble con rotación en el mismo sentido. A) es un husillo bilobular de paso cuadrado, B) es un husillo que tiene el mismo paso con paletas con un espesor $D/16$ y un desplazamiento de 22,5° y C) es un husillo que también tiene el mismo paso con paletas con un espesor $D/8$ y un desplazamiento de 45°.

La Figura 3 muestra diferentes diseños de husillo, A), B) y C), en los que el paso está definido como la distancia axial para una revolución de vuelo de husillo expresada como distancia absoluta (mm), como relación con el diámetro del husillo (D) o como ángulo de paso de hélice (grados).

45 En una realización preferente, cada husillo de extrusión comprende al menos un elemento de husillo con un paso (distancia axial desde una revolución de paso de husillo expresada como relación con el diámetro de husillo (D)) dentro del intervalo de $1,25 \pm 1,0 D$, de forma especialmente preferente $1,25 \pm 0,75 D$, de forma todavía más preferente $0,5 \pm 0,4 D$, $1,0 \pm 0,5 D$ o $1,75 \pm 0,5 D$, de forma incluso más preferente $0,5 \pm 0,3 D$, $1,0 \pm 0,4 D$ o $1,75 \pm 0,4 D$ y de forma totalmente preferente $0,5 \pm 0,25 D$, $1,0 \pm 0,25 D$ o $1,75 \pm 0,25 D$.

50 La Figura 4 muestra dos husillos paralelos con diferentes diseños de husillo A), B) y C), que se diferencian por su paso. La Figura 4 A) muestra un paso de husillo alto (= $1,5 D$ a $2 D$), la Figura 4 b) muestra un paso de husillo medio (= $1 D$) y la Figura 4 c) muestra un paso de husillo bajo (= $0,245 D$ a $0,75 D$). El paso de husillo alto tiene el mayor desplazamiento volumétrico, la velocidad de transporte más alta, el menor grado de llenado y alimentación, ventilación. El paso de husillo medio tiene un desplazamiento volumétrico intermedio y una

5 velocidad de transporte moderada. Aumenta el grado de llenado aguas abajo de los husillos de paso alto y provoca una compresión después de la alimentación. El transporte de la masa fundida es intermedio. El paso de husillo bajo tiene el menor desplazamiento volumétrico y la velocidad de transporte más baja. Aumenta el grado de llenado aguas abajo de los husillos de paso medio. Puede producir un grado de llenado máximo sin presión aguas abajo, transferencia de calor, bombeo.

La Figura 5 muestra una vista en perspectiva de un elemento de amasado (elemento de mezcla) típico. Los elementos de amasado se caracterizan normalmente por su dirección de transporte, el ángulo de desplazamiento escalonado, la anchura de los discos de amasado, la cantidad de discos de amasado y la cantidad de vuelos.

10 En una realización preferente del método según la invención, cada husillo de extrusión está equipado con (compuesto por) al menos dos tipos diferentes de elementos de transporte de husillo que se diferencian, opcionalmente entre otras cosas, por el número de vueltas (roscas) por longitud estándar, mientras que, al menos en una parte del husillo de extrusión, el tipo de elementos de transporte de husillo que tiene la menor cantidad de vueltas (roscas) está situado aguas arriba con respecto a los elementos de transporte de husillo que tienen la mayor cantidad de vueltas (roscas).

15 En otra realización preferente del método según la invención, cada husillo de extrusión está equipado con (compuesto por) al menos dos tipos diferentes de elementos de transporte de husillo que se diferencian, opcionalmente entre otras cosas, por su volumen de cámara por longitud estándar, mientras que, al menos en una parte del husillo de extrusión, el tipo de elementos de transporte de husillo que tiene el menor volumen de cámara está situado aguas arriba con respecto a los elementos de transporte de husillo que tienen el mayor volumen de cámara. Para los fines de la especificación, el volumen de cámara se considera el espacio entre los elementos de husillo y la pared de la extrusora, es decir, el espacio hueco interior que guía la masa extrudida a través de la extrusora.

25 Preferentemente, cada husillo de extrusión está equipado con (compuesto por) al menos dos tipos diferentes de elementos de transporte de husillo (a) y (b), mientras que cada elemento de transporte de husillo está representado por uno o más elementos individuales. En una realización preferente, la cantidad de vueltas (roscas) por longitud estándar de los elementos (b) es mayor que la cantidad de vueltas (roscas) de los elementos (a). En otra realización preferente, el volumen de cámara por longitud estándar de los elementos (b) es mayor que el volumen de cámara de los elementos (a). En otra realización preferente más, el paso de los elementos (b) es mayor que el paso de los elementos (a). En otra realización preferente, el desplazamiento volumétrico de los elementos (b) es mayor que el desplazamiento volumétrico de los elementos (a). Preferentemente, una secuencia de cuatro elementos consecutivos, que se seleccionan independientemente entre elementos de transporte de husillo de tipo (a) y elementos de transporte de husillo de tipo (b), forma una parte del husillo de extrusión. En la siguiente tabla se resumen las realizaciones preferentes A¹ a A¹⁴ en relación con la posición de estos elementos de husillo a lo largo del eje de extrusión de dicha parte desde un punto aguas arriba hasta un punto aguas abajo:

	aguas arriba → aguas abajo			
A ¹	(a)	(a)	(a)	(b)
A ²	(a)	(a)	(b)	(a)
A ³	(a)	(b)	(a)	(a)
A ⁴	(b)	(a)	(a)	(a)
A ⁵	(a)	(a)	(b)	(b)
A ⁶	(a)	(b)	(a)	(b)
A ⁷	(a)	(b)	(b)	(a)
A ⁸	(b)	(a)	(a)	(b)
A ⁹	(b)	(a)	(b)	(a)
A ¹⁰	(b)	(b)	(a)	(a)
A ¹¹	(b)	(b)	(b)	(a)
A ¹²	(b)	(b)	(a)	(b)
A ¹³	(b)	(a)	(b)	(b)
A ¹⁴	(a)	(b)	(b)	(b)

40 En una realización preferente, la longitud del husillo de extrusión corresponde a la longitud de la extrusora, de modo que el husillo de extrusión completo está montado en el bloque de extrusora. En otra realización preferente, la longitud del husillo de extrusión es tal que sobresale del bloque de extrusora, normalmente varios centímetros, por ejemplo aproximadamente 2,5, 5 o 7,5 cm.

5 El método de acuerdo con la invención incluye la extrusión de una mezcla del excipiente farmacéutico y el componente farmacéutico en una extrusora con un perfil de temperaturas que permite que una masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora y salga de la misma en forma de polvo. Por tanto, cuando la extrusora es una extrusora de husillo, su eje o sus ejes de extrusión, respectivamente, incluyen una parte aguas arriba que sirve para extrudir la mezcla todavía no solidificada y una parte aguas abajo que sirve para extrudir la mezcla solidificada.

10 En una realización preferente del método según la invención, los elementos de husillo que forman dicha parte aguas abajo del husillo de extrusión comprenden elementos de husillo que imparten un impacto mecánico relativamente alto sobre la mezcla solidificada para producir una composición farmacéutica en polvo. Por tanto, en lo que respecta al diseño de los elementos de extrusión en esta parte aguas abajo, las condiciones de extrusión son relativamente duras.

15 Preferentemente, en paralelo al perfil de temperaturas en la extrusora que permite que la masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora y salga de ésta en forma de polvo, está previsto un perfil de husillo de extrusión que aumenta el impacto mecánico ejercido por los elementos de extrusión, lo que contribuye más a que el material extrudido salga de la extrusora en forma de polvo.

20 La extrusora está equipada preferentemente con al menos dos elementos de calentamiento ajustables a diferentes temperaturas independientemente entre sí. Preferentemente, la extrusora comprende al menos tres, de forma especialmente preferente al menos cuatro, de forma todavía más preferente al menos cinco, de forma incluso más preferente al menos seis, de forma totalmente preferente al menos siete y en particular al menos ocho de estos elementos de calentamiento ajustables a diferentes temperaturas independientemente entre sí.

Estos elementos de calentamiento permiten ajustar el perfil de temperaturas deseado dentro de la extrusora.

25 Preferentemente, la extrusora está equipada con al menos cuatro elementos de calentamiento consecutivos H_1 , H_2 , H_3 y H_4 , que se ajustan a las temperaturas correspondientes T_1 , T_2 , T_3 y T_4 , respectivamente. H_1 está situado aguas arriba con respecto a H_2 a H_4 , H_2 está situado aguas arriba con respecto a H_3 y H_4 y H_3 está situado aguas arriba con respecto a H_4 . A continuación se resumen realizaciones preferentes de la relación T_1 a T_4 : $T_1 = T_2 = T_3 = T_4$; $T_1 > T_2 = T_3 = T_4$; $T_1 = T_2 > T_3 = T_4$; $T_1 = T_2 = T_3 > T_4$; $T_1 < T_2 = T_3 = T_4$; $T_1 = T_2 < T_3 = T_4$; $T_1 = T_2 = T_3 < T_4$; $T_1 > T_2 > T_3 = T_4$; $T_1 > T_2 = T_3 > T_4$; $T_1 = T_2 > T_3 > T_4$; $T_1 < T_2 < T_3 = T_4$; $T_1 < T_2 = T_3 < T_4$; $T_1 = T_2 < T_3 < T_4$; $T_1 > T_2 > T_3 > T_4$; o $T_1 < T_2 < T_3 < T_4$.

30 Preferentemente, en el paso (b) del método según la invención, la extrusión se lleva a cabo con una extrusora de husillo, preferentemente una extrusora de husillo doble, cuyos husillos giran en sentidos opuestos o en el mismo sentido. También es posible realizar la extrusión con una extrusora de engranajes planetarios (extrusora de cilindros planetarios). Los especialistas conocen extrusoras adecuadas comerciales. Por ejemplo, Leistritz comercializa una extrusora de husillo doble adecuada de tipo ZSE 18PH 40D.

35 No obstante, los especialistas reconocerán que lo esencial del método de acuerdo con la invención se puede conseguir también con medios equivalentes empleados habitualmente para procesar masas viscosas o altamente viscosas, incluyendo el procesamiento normalmente calentamiento, mezcla, enfriamiento, cizalladura y/o similares. Ejemplos de medios adecuados incluyen enfriadores de rodillo o enfriadores de barril, bandas enfriadoras, granuladores, instalaciones de revestimiento, etc.

40 Durante el proceso de extrusión, el material extrudido se transporta normalmente a lo largo del eje longitudinal de la extrusora desde la entrada (punto de alimentación) hasta la salida. El movimiento del material se efectúa normalmente mediante la rotación de los husillos y mediante la entrada de nuevo material de partida por la entrada de la extrusora. Para los fines de la especificación, dos lugares a lo largo del eje longitudinal de la extrusora se pueden calificar como "aguas arriba" o "aguas abajo" con respecto a la dirección de extrusión. El lugar aguas arriba está más cerca de la entrada de la extrusora que el lugar aguas abajo, y viceversa, el lugar aguas abajo está más cerca de la salida de la extrusora que el lugar aguas arriba.

45 El perfil de temperaturas dentro de la extrusora se ajusta para asegurar que una masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora antes de salir de la misma. Por tanto, de acuerdo con el método de la invención, al menos en un lugar aguas arriba dentro de la extrusora, el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, opcionalmente junto con un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico, están presentes en estado fundido. La fusión se logra normalmente ajustando el perfil de temperaturas de modo que la temperatura de la mezcla (material extrudido) sea lo suficientemente alta en dicho lugar aguas arriba.

- 5 Esto no significa necesariamente que la temperatura de la mezcla (material extrudido) en la extrusora en dicho lugar aguas arriba deba estar por encima de los puntos/intervalos de fusión tanto del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, como del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y del un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico, opcionalmente presente. Dependiendo de la naturaleza y la cantidad de los excipientes puede bastar con que la temperatura esté por encima del punto/intervalo de fusión de solo uno de los dos o tres ingredientes, de tal modo que éste forme una masa fundida líquida en la que está(n) disuelto(s) el otro o los otros ingredientes.
- 10 No obstante, preferentemente, la temperatura de la mezcla (material extrudido) en la extrusora en dicho lugar aguas arriba está por encima de los puntos/intervalos de fusión tanto del excipiente farmacéutico, preferentemente del primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, como del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 15 La masa fundida líquida se puede formar, es decir, generar, dentro de la extrusora calentando inicialmente la mezcla (material extrudido) que tiene una temperatura por debajo de su punto/intervalo de fusión a una temperatura por encima de su punto/intervalo de fusión, de modo que se forma una masa fundida líquida. No obstante, alternativamente, la masa fundida líquida se puede introducir ya en este estado en la extrusora, es decir, la masa fundida líquida del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el
- 20 segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, opcionalmente junto con un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico, se puede formar fuera de la extrusora y después alimentar a la entrada de la extrusora de modo que el material de partida entra en la extrusora ya en estado líquido fundido. Preferentemente, dicho estado líquido se mantiene durante cierto tiempo durante el proceso de extrusión.
- 25 En el curso del proceso de extrusión, y en consecuencia del perfil de temperaturas, se deja que la masa fundida líquida se solidifique en la extrusora. La masa fundida líquida se solidifica, es decir, se endurece formando un material sólido, mediante enfriamiento. Por tanto, de acuerdo con el método de la invención, al menos en un lugar aguas abajo dentro de la extrusora, el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico,
- 30 preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, opcionalmente junto con un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico, están presentes en el estado solidificado, es decir, endurecido. La solidificación se logra normalmente ajustando el perfil de temperaturas de modo que en dicho lugar aguas abajo la temperatura de la mezcla (material extrudido) sea suficientemente baja.
- 35 Esto no significa necesariamente que la temperatura de la mezcla (material extrudido) en la extrusora en dicho lugar aguas abajo deba estar por debajo de los puntos/intervalos de fusión tanto del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, como del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y del tercer constituyente opcionalmente presente. Dependiendo de la naturaleza y la
- 40 cantidad de los excipientes puede bastar con que la temperatura esté por debajo del punto/intervalo de fusión de solo uno de los dos o tres ingredientes, de tal modo que éste se solidifique con el otro ingrediente disuelto en el mismo.
- 45 Preferentemente, cuando la mezcla solidificada sale de la extrusora, tiene una temperatura de al menos 5°C, preferiblemente al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 15°C, de forma todavía más preferente al menos 20°C, de forma incluso más preferente al menos 25°C, de forma totalmente preferente al menos 30°C y en particular al menos 35°C, por debajo del punto/temperatura de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 50 En una realización preferente del método según la invención, en el paso (b) el perfil de temperaturas comprende un gradiente de temperatura de la temperatura T_1 a la temperatura T_2 , en el que $T_1 > T_2$ y donde
- 55 - T_1 está por encima del punto/intervalo de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente; y/o

- T₂ está por debajo del punto/intervalo de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 5 T₁ y T₂ se ajustan preferentemente mediante los elementos de calentamiento de la extrusora. Preferentemente, T₁ y T₂ corresponden a las temperaturas a las que se calientan los elementos de calentamiento.
- Preferentemente,
- T₁ está dentro del intervalo entre 25°C y 115°C, o entre 30°C y 110°C, de forma especialmente preferente entre 35°C y 105°C, o entre 40°C y 100°C, de forma todavía más preferente entre 45°C y 95°C, o entre 50°C y 90°C, de forma incluso más preferente entre 55°C y 85°C, de forma totalmente preferente entre 60°C y 80°C y en particular entre 65°C y 75°C; y/o
 - T₂ está dentro del intervalo entre -20°C y 50°C, de forma especialmente preferente entre -10°C y 40°C, de forma todavía más preferente entre -5°C y 35°C, de forma incluso más preferente entre 0°C y 30°C, de forma totalmente preferente entre 5°C y 25°C, y en particular entre 10°C y 20°C.
- 10
- 15 En una realización preferente, T₁ está al menos 0,5°C o al menos 1,0°C, de forma especialmente preferente al menos 1,5°C o al menos 2,0°C, de forma todavía más preferente al menos 2,5°C o al menos 3,0°C, de forma incluso más preferente al menos 3,5°C o al menos 4,0°C, de forma totalmente preferente al menos 4,5°C o al menos 5,0°C, y en particular al menos 5,5°C o al menos 6,0°C por encima del punto de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 20
- 25 En otra realización preferente, T₁ está al menos 5°C o al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 15°C o al menos 20°C, de forma todavía más preferente al menos 25°C o al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 35°C o al menos 40°C, de forma totalmente preferente al menos 45°C o al menos 50°C, y en particular al menos 55°C o al menos 60°C por encima del punto de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 30
- 35 En una realización preferente, T₂ está al menos 1,0°C o al menos 2,0°C, de forma especialmente preferente al menos 3,0°C o al menos 4,0°C, de forma todavía más preferente al menos 5,0°C o al menos 6,0°C, de forma incluso más preferente al menos 7,0°C o al menos 8,0°C, de forma totalmente preferente al menos 9,0°C o al menos 10°C, y en particular al menos 11°C o al menos 12°C por encima del punto de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 40
- 45 En otra realización preferente, T₂ está al menos 2,5°C o al menos 5,0°C, de forma especialmente preferente al menos 7,5°C o al menos 10°C, de forma todavía más preferente al menos 12,5°C o al menos 15°C, de forma incluso más preferente al menos 17,5°C o al menos 20°C, de forma totalmente preferente al menos 25°C o al menos 30°C, y en particular al menos 35°C o al menos 40°C por debajo del punto de fusión del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y/o del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y/o del tercer constituyente opcionalmente presente.
- 50
- 55 En una realización preferente, el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y el tercer constituyente opcionalmente presente, se introducen en la extrusora en forma de una masa fundida líquida que tiene una temperatura suficientemente alta, preferentemente dentro del intervalo de T₁ \pm 10°C, de forma especialmente preferente T₁ \pm 8,0°C, de forma todavía más preferente T₁ \pm 6,0°C, de forma incluso más preferente T₁ \pm 4,0°C, de forma totalmente preferente T₁ \pm 2,0°C y en particular T₁ \pm 1,0°C.
- 50 Después, la mezcla solidificada sale de la extrusora en forma de polvo. Esto significa que en la extrusora la masa fundida líquida no sólo se endurece formando un material sólido, sino que además se tritura formando un polvo, al menos en cierta medida.

Sorprendentemente se ha comprobado que los impactos mecánicos, en particular las fuerzas de cizalladura dentro de la extrusora, son suficientes para preparar directamente un polvo en un solo paso. Esto tiene la ventaja de que los pasos de trituración posteriores, si existen, se pueden facilitar o incluso omitir por completo. Esto es una ventaja esencial, ya que la trituración provoca un calentamiento, que a su vez puede hacer que el material triturado se vuelva pegajoso.

5

Así, en una realización preferente de acuerdo con la invención, el material que sale de la extrusora no es sometido a ningún paso adicional, en particular a ninguna trituración, de modo que el material que sale de la extrusora es la composición farmacéutica en polvo de acuerdo con la invención.

En una realización preferente, el método según la invención incluye el paso de

- 10 a) mezclar el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, con el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y el tercer constituyente opcionalmente presente, fuera de la extrusora y después introducir la mezcla resultante en la extrusora; o
- 15 introducir el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y el tercer constituyente opcionalmente presente, en la extrusora en puntos de alimentación diferentes, estando situado el punto de alimentación para el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, aguas arriba con respecto al punto de alimentación para el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, o viceversa.
- 20

El paso (a) precede al paso (b), es decir, el paso (b) se realiza una vez completado el paso (a).

- 25 Preferentemente, en el paso (a), el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, se disuelve en el excipiente farmacéutico fundido, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol y/o el tercer constituyente opcionalmente presente, o viceversa.

En otra realización preferente, el método según la invención incluye el o los pasos subsiguientes de

- 30 (c) triturar el polvo; y
(d) opcionalmente, clasificar el polvo.

La trituración se puede llevar a cabo con equipos de trituración convencionales.

- Normalmente, el método de acuerdo con la invención no incluye ningún paso de solidificación por pulverización o secado por pulverización. Sorprendentemente se ha comprobado que con el método según la invención se pueden omitir pasos laboriosos que requieren unos equipos y un control de proceso sofisticados sin deteriorar la calidad del producto. Por tanto, en una realización particularmente preferente, además de la extrusión, el método de la invención no incluye ningún paso independiente de trituración, solidificación por pulverización o secado por pulverización.
- 35

- En una realización preferente, el polvo es una mezcla homogénea del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y el tercer constituyente opcionalmente presente. Para los fines de la especificación, "homogéneo" significa preferentemente que la desviación estándar (DE) como una medida de la uniformidad de mezcla (UM) del polvo es de como máximo un 5,0% DE, de forma especialmente preferente como máximo un 4,5% DE, de forma todavía más preferente como máximo un 4,0% DE, de forma incluso más preferente como máximo un 3,5% DE, de forma totalmente preferente como máximo un 3,0% DE y en particular como máximo un 2,5% DE. Los especialistas conocen métodos para determinar la uniformidad de mezcla de polvos. Por ejemplo, un método adecuado es la espectroscopía infrarroja cercana (NIR), otros métodos se describen en la Eur. Ph.
- 40
- 45

El excipiente farmacéutico y el componente farmacéutico no están sometidos a ninguna limitación particular.

- Preferentemente, el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, es hidrófilo y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, es hidrófobo, o viceversa. Si la composición farmacéutica incluye un tercer constituyente, este preferiblemente también es hidrófilo.
- 50

- Los especialistas saben cómo distinguir sustancias hidrófobas de sustancias hidrófilas. Para los fines de la especificación, las sustancias hidrófilas preferentemente tienen una solubilidad en agua pura a 20°C de al menos 10 g/l, de forma especialmente preferente al menos 50 g/l, de forma todavía más preferente al menos 100 g/l, de forma incluso más preferente al menos 200 g/l, de forma totalmente preferente al menos 300 g/l y en particular al menos 400 g/l. Para los fines de la especificación, las sustancias hidrófobas tienen preferentemente una solubilidad en agua pura a 20°C de como máximo 1 g/l, de forma especialmente preferente como máximo 0,5 g/l, de forma todavía más preferente como máximo 1,0 g/l, de forma incluso más preferente como máximo 0,05 g/l, de forma totalmente preferente como máximo 0,01 g/l y en particular como máximo 0,005 g/l.
- 5
- 10 En una realización preferente, el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, tiene un punto/intervalo de fusión de $60 \pm 30^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente $60 \pm 25^\circ\text{C}$, de forma todavía más preferente $60 \pm 20^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente $60 \pm 15^\circ\text{C}$, de forma totalmente preferente $60 \pm 10^\circ\text{C}$ y en particular $60 \pm 5,0^\circ\text{C}$.
- 15 En una realización preferente, el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, tiene un punto/intervalo de fusión de $2,0 \pm 30^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente $2,0 \pm 25^\circ\text{C}$, de forma todavía más preferente $2,0 \pm 20^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente $2,0 \pm 15^\circ\text{C}$, de forma totalmente preferente $2,0 \pm 10^\circ\text{C}$ y en particular $2,0 \pm 5,0^\circ\text{C}$.
- 20 En una realización preferente, el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, tiene una densidad (a 20°C) dentro del intervalo de $0,950 \pm 0,40 \text{ g/cm}^3$, de forma especialmente preferente $0,950 \pm 0,030 \text{ g/cm}^3$, de forma todavía más preferente $0,950 \pm 0,025 \text{ g/cm}^3$, de forma incluso más preferente $0,950 \pm 0,020 \text{ g/cm}^3$, de forma totalmente preferente $0,950 \pm 0,015 \text{ g/cm}^3$ y en particular $0,950 \pm 0,010 \text{ g/cm}^3$.
- En una realización preferente,
- 25
- el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, es un polímero, de forma especialmente preferente un polímero lineal, de forma todavía más preferente un polímero soluble en agua, de forma incluso más preferente un polialquilenglicol, de forma totalmente preferente un polietilenglicol; y/o
 - el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, es un antioxidante, preferiblemente un componente de tocoferol, de forma especialmente preferente α -tocoferol.
- 30 Para los fines de la especificación, el término "polialquilenglicol" comprende por ejemplo polietilenglicol, polipropilenglicol, mezclas de éstos y copolímeros de los mismos.
- Para los fines de la especificación, "componente de tocoferol" se refiere a un α -tocoferol (vitamina E) y sus derivados, como acetato de tocoferol.
- 35 En una realización preferente, el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, es un polialquilenglicol, preferiblemente un polietilenglicol, que tiene un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de $6.000 \pm 5.000 \text{ g/mol}$, de forma especialmente preferente $6.000 \pm 4.000 \text{ g/mol}$, de forma todavía más preferente $6.000 \pm 3.000 \text{ g/mol}$, de forma incluso más preferente $6.000 \pm 2.000 \text{ g/mol}$, de forma totalmente preferente $6.000 \pm 1.500 \text{ g/mol}$ y en particular $6.000 \pm 1.000 \text{ g/mol}$.
- 40 Preferentemente, la composición farmacéutica no contiene ninguna sustancia farmacológicamente activa (aparte del componente de tocoferol).
- En una realización preferente, la relación en peso relativa entre el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, oscila entre 1.000:1 y 1:1, de forma especialmente preferente entre 900:1 y 5:1, de forma todavía más preferente entre 800:1 y 10:1, de forma incluso más preferente entre 700:1 y 15:1, de forma totalmente preferente entre 600:1 y 20:1 y en particular entre 500:1 y 25:1.
- 45
- En una realización preferente, la relación en peso relativa entre el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, es de como máximo 1.000:1, de forma especialmente preferente como máximo 900:1, de forma todavía más preferente como máximo 800:1, de forma incluso más preferente como máximo 700:1, de forma totalmente preferente como máximo 600:1 y en particular como máximo 500:1.
- 50

En otra realización preferente, la relación en peso relativa entre el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, es de al menos 1:1, de forma especialmente preferente al menos 5:1, de forma todavía más preferente al menos 10:1, de forma incluso más preferente al menos 20:1, de forma totalmente preferente al menos 30:1 y en particular al menos 50:1.

Si la composición farmacéutica incluye un tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico, la relación en peso relativa entre el excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y dicho tercer constituyente, preferentemente otro excipiente farmacéutico, preferiblemente óxido de polietileno, está dentro del intervalo entre 99:1 y 1:5, de forma especialmente preferente entre 50:1 y 1:4, de forma todavía más preferente entre 30:1 y 1:3, de forma incluso más preferente entre 20:1 y 1:2, de forma totalmente preferente entre 15:1 y 1:1 y en particular entre 10:1 y 2:1.

Preferentemente, el contenido del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, en la composición farmacéutica es de al menos un 50% en peso o al menos un 55% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 60% en peso o al menos un 65% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 70% en peso o al menos un 75% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 80% en peso, al menos un 82,5% en peso, al menos un 85% en peso o al menos un 87,5% en peso y en particular al menos un 90% en peso, al menos un 91% en peso, al menos un 92% en peso, al menos un 93% en peso, al menos un 94% en peso, al menos un 95% en peso, al menos un 96% en peso, al menos un 97% en peso, al menos un 98% en peso o al menos un 99% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, el contenido del tercer constituyente opcionalmente preferente, preferiblemente otro excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente óxido de etileno, en la composición farmacéutica es de al menos un 0,1% en peso o al menos un 0,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 0,5% en peso o al menos un 1,0% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 2,0% en peso o al menos un 5,0% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 7,5% en peso, al menos un 10% en peso, al menos un 12,5% en peso o al menos un 15% en peso y en particular al menos un 20% en peso, al menos un 25% en peso, al menos un 30% en peso, al menos un 35% en peso, al menos un 40% en peso, al menos un 45% en peso, al menos un 50% en peso, al menos un 55% en peso, al menos un 60% en peso, o al menos un 65% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica es de como máximo un 50% en peso o como máximo un 45% en peso, de forma especialmente preferente como máximo un 40% en peso o como máximo un 35% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 30% en peso o como máximo un 25% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 20% en peso, como máximo un 17,5% en peso, como máximo un 15% en peso o como máximo un 12,5% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 10% en peso, como máximo un 9,0% en peso, como máximo un 8,0% en peso, como máximo un 7,0% en peso, o como máximo un 6,0% en peso y en particular como máximo un 5,0% en peso, como máximo un 4,0% en peso, como máximo un 3,0% en peso, como máximo un 2,0% en peso, o como máximo un 1,0% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferente, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo, es de como máximo un 10% en peso o como máximo un 9,0% en peso, de forma especialmente preferente como máximo un 8,0% en peso o como máximo un 7,0% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 6,0% en peso o como máximo un 5,0% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 4,5% en peso, como máximo un 4,0% en peso, como máximo un 3,5% en peso o como máximo un 3,0% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 2,5% en peso, como máximo un 2,0% en peso, como máximo un 1,5% en peso, como máximo un 1,0% en peso, o como máximo un 0,75% en peso, y en particular como máximo un como máximo un 0,5% en peso, como máximo un 0,25% en peso, como máximo un 0,1% en peso, como máximo un 0,05% en peso, como máximo un 0,01% en peso, como máximo un 0,005% en peso o como máximo un 0,001% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferente, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica está dentro del intervalo del $5,0 \pm 2,5$ en peso, de forma especialmente preferente el $5,0 \pm 2,0$ % en peso, de forma todavía más preferente el $5,0 \pm 1,5$ % en peso, de forma incluso más preferente el $5,0 \pm 1,0$ en peso, de forma totalmente preferente el $5,0 \pm 0,5$ en peso y en particular el $5,0 \pm 0,25$ en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

5 En otra realización preferente, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica está dentro del intervalo del $4,0 \pm 2,5\%$ en peso, de forma especialmente preferente el $4,0 \pm 2,0\%$ en peso, de forma todavía más preferente el $4,0 \pm 1,5\%$ en peso, de forma incluso más preferente el $4,0 \pm 1,0\%$ en peso, de forma totalmente preferente el $4,0 \pm 0,5\%$ en peso y en particular el $4,0 \pm 0,25\%$ en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

10 En otra realización preferente más, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica está dentro del intervalo del $3,0 \pm 2,5\%$ en peso, de forma especialmente preferente el $3,0 \pm 2,0\%$ en peso, de forma todavía más preferente el $3,0 \pm 1,5\%$ en peso, de forma incluso más preferente el $3,0 \pm 1,0\%$ en peso, de forma totalmente preferente el $3,0 \pm 0,5\%$ en peso y en particular el $3,0 \pm 0,25\%$ en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

15 En otra realización preferente, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica está dentro del intervalo del $2,0 \pm 1,5\%$ en peso, de forma especialmente preferente el $2,0 \pm 1,25\%$ en peso, de forma todavía más preferente el $2,0 \pm 1,0\%$ en peso, de forma incluso más preferente el $2,0 \pm 0,75\%$ en peso, de forma totalmente preferente el $2,0 \pm 0,5\%$ en peso y en particular el $2,0 \pm 0,25\%$ en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

20 En otra realización preferente, el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica está dentro del intervalo del $1,0 \pm 0,8\%$ en peso, de forma especialmente preferente el $1,0 \pm 0,6\%$ en peso, de forma todavía más preferente el $1,0 \pm 0,5\%$ en peso, de forma incluso más preferente el $1,0 \pm 0,4\%$ en peso, de forma totalmente preferente el $1,0 \pm 0,3\%$ en peso y en particular el $1,0 \pm 0,2\%$ en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

25 El método de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo por lotes o en continuo.

30 Preferentemente, el método se lleva a cabo de forma continua y una mezcla del excipiente farmacéutico, preferentemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y el componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, y el tercer constituyente opcionalmente presente, se introduce automáticamente de forma dosificada en la extrusora, preferiblemente en forma de una masa fundida. Los primeros ensayos preliminares revelaron que se puede llevar a cabo una dosificación continua mediante un equipamiento estándar.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la producción de una forma de dosificación farmacéutica que comprende el método de acuerdo con la invención tal como se describe más arriba. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica tiene una resistencia a la rotura de al menos 400 N, de forma especialmente preferente al menos 500 N, de forma todavía más preferente al menos 600 N, de forma incluso más preferente al menos 700 N, de forma totalmente preferente al menos 800 N y en particular al menos 900 N. En el estado anterior de la técnica se conocen formas de dosificación que presentan esta alta resistencia a la rotura. A este respecto se puede hacer referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2005/016313, WO 40 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099, WO 2008/107149 y WO2009/092601.

45 Preferentemente, el método para la producción de una forma de dosificación farmacéutica comprende el paso de formular la composición farmacéutica en polvo que incluye el primer excipiente farmacéutico y el segundo excipiente farmacéutico y el tercer constituyente opcionalmente presente, tal como se describen más arriba, junto con

- una sustancia farmacológicamente activa, preferentemente un opioide, y/o
 - un óxido de polialquileno de alto peso molecular, preferentemente óxido de polietileno, preferiblemente con un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol, de forma especialmente preferente al menos 500.000 g/mol, de forma todavía más preferente al menos 750.000 g/mol, de forma incluso más preferente al menos 1.000.000 g/mol y en particular dentro del intervalo entre 1.000.000 g/mol y 10.000.000 g/mol; y/o
 - un éter de celulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.
- 50

Así, en el método para la producción de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la composición farmacéutica en polvo se emplea preferentemente como un intermedio.

- 5 Preferentemente, la composición farmacéutica en polvo no altera esencialmente la liberación de la sustancia farmacológicamente activa de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, la presencia de la composición farmacéutica en polvo no influye esencialmente en el perfil de liberación *in vitro* de la forma de dosificación farmacéutica. A este respecto, "esencialmente" significa preferentemente un 2%, de forma especialmente preferente un 1%, es decir, la presencia de la composición farmacéutica en polvo no altera el perfil de liberación *in vitro* en más de un 2% en comparación con una forma de dosificación que no contiene la composición farmacéutica en polvo.
- 10 En una realización preferente, la cantidad total del (primer) excipiente farmacéutico contenido en la forma de dosificación farmacéutica procede de la composición farmacéutica en polvo, es decir, preferiblemente no se añade ningún (primer) excipiente farmacéutico adicional en el curso de la producción de la forma de dosificación farmacéutica de la composición farmacéutica en polvo.

- 15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene la composición farmacéutica en una cantidad tal que el contenido del (primer) excipiente farmacéutico está dentro del intervalo entre el 1,0 y el 20% en peso, de forma especialmente preferente entre el 2,0 y el 18% en peso, de forma todavía más preferente entre el 4,0 y el 16% en peso, de forma incluso más preferente entre el 6,0 y el 14% en peso, de forma totalmente preferente entre el 7,0 y el 13% en peso y en particular entre el 8,0 y el 12% en peso, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 20 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica en polvo que comprende un excipiente farmacéutico, preferentemente un primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol, y un componente farmacéutico, preferentemente un segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, ajustándose el perfil de temperaturas en la extrusora de tal modo que la composición salga de la extrusora en forma de un cordón de extrusión cohesivo que después opcionalmente se tritura para obtener un polvo.
- 25

- De acuerdo con esta realización, las zonas de calentamiento de la extrusora se ajustan preferentemente a temperaturas que evitan la solidificación del material extrudido dentro de la extrusora. Preferentemente, la extrusión se realiza a una temperatura ligeramente superior a la temperatura de solidificación, de modo que, después de la extrusora, el material extrudido se solidifica inmediatamente en el curso de su enfriamiento en el aire ambiente. Preferiblemente, la temperatura de extrusión está como máximo 10°C por encima del punto/intervalo de fusión del excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente como máximo 8,0°C, de forma todavía más preferente como máximo 6,0°C, de forma incluso más preferente como máximo 4,0°C, de forma totalmente preferente como máximo 2,0°C y en particular como máximo 1,0°C por encima del punto/intervalo de fusión del excipiente farmacéutico, preferiblemente el primer excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente polialquilenglicol.
- 30
- 35

En una realización preferente, la composición sale de la extrusora en forma de copos. Esto se puede lograr ajustando el perfil de temperaturas y el contenido del componente farmacéutico, preferentemente el segundo excipiente farmacéutico, de forma especialmente preferente α -tocoferol, en la composición farmacéutica.

- 40 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que sin embargo no están concebidos como limitativos de su alcance.

Ejemplo 1:

- 45 En un vaso de precipitados se fundió PEG 6000 (98,8%) a 70°C. Después se añadió α -tocoferol (1,2%) a la masa fundida y se mezcló hasta que se formó una masa fundida homogénea. La masa fundida se introdujo en la zona de calentamiento 3 de una extrusora (Leistritz ZSE 18 HP PH 40-D). Las zonas de calentamiento 2 y 3 de la extrusora se calentaron a 70°C para evitar la solidificación de la masa fundida durante el paso de alimentación. Comenzando por la zona de calentamiento 4, todas las demás zonas de calentamiento de la extrusora se ajustaron a una temperatura de 15°C para asegurar la solidificación de la masa fundida y el transporte del material solidificado dentro de la extrusora:

Zona de calentamiento 1	25°C
Zona de calentamiento 2	70°C
Zona de calentamiento 3	70°C
Zona de calentamiento 4	15°C
Zona de calentamiento 5	15°C
Zona de calentamiento 6	15°C

Zona de calentamiento 7	15°C
Zona de calentamiento 8	15°C
Zona de calentamiento 10	15°C
Zona de calentamiento 11	no se calentó porque no se utilizó una matriz de extrusión
Velocidad de husillo	50 rpm
Configuración de husillo	husillo de cizalladura media
Punto de alimentación de masa fundida	en la zona de calentamiento 3

La masa fundida solidificada se trituró por la rotación de los husillos de la extrusora y la cizalladura resultante. El polvo producido se recogió a la salida de la extrusora.

- 5 Las partículas producidas no tendieron a adherirse entre sí ni a formar aglomerados. Después se molieron adicionalmente con un molinillo de café (Bosch MKM 6000).

Ejemplo 2:

El experimento tal como se describe en el Ejemplo 1 se repitió con seis concentraciones diferentes de α -tocoferol:

Ej.	Contenido de α -tocoferol en la masa fundida	PEG 6000	α -tocoferol
2-1	1,5%	98,5 g	2,5 g
2-2	5,0%	95,0 g	5,0 g
2-3	10,0%	90,0 g	10,0 g
2-4	15,0%	85,0 g	15,0 g
2-5	20,0%	80,0 g	20,0 g
2-6	25,0%	75,0 g	25,0 g

- 10 Además, se midió el contenido relativo de α -tocoferol (%) en la masa fundida, en el producto que salía de la extrusora (producto de extrusión) y en el polvo después de la molienda adicional con el molinillo de café (n = 3):

[% rel]	Masa fundida	Producto de extrusión	Después de molienda
2-1	101,77	102,34	n.d.
2-2	98,76	97,30	n.d.
2-3	100,41	98,03	97,35
2-4	101,45	99,61	94,91

- 15 Bajo las condiciones experimentales elegidas, con contenidos de α -tocoferol hasta un 5% en peso en la masa fundida de PEG 6000, no se requirió molienda y tamizado posteriores. Con contenidos de α -tocoferol por encima del 5% en peso y por debajo del 15% en peso parecía apropiado llevar a cabo una molienda y un tamizado posteriores para obtener tamaños de partícula más finos. Con contenidos de α -tocoferol por encima del 15% en peso se obtenía un granulado en polvo con una marcada tendencia de adherencia. La adición de un 50% de óxido de polietileno (Pm 7 millones) mejoró las propiedades del polvo después de su molienda en un molinillo de café.
- 20

Ejemplo 3:

- Se formó una mezcla homogénea de PEG 6000 y α -tocoferol (14% en peso). La masa fundida se mantuvo durante 100 minutos a una temperatura de 70°C. Cada 20 minutos se introdujo una porción de la masa fundida en la extrusora en el método tal como se describe más arriba. Esto condujo a 6 puntos de ensayo que se sometieron a investigación analítica. Para cada punto de ensayo se midió el contenido relativo de α -tocoferol (%) en la masa fundida, en el producto que salía de la extrusora (producto de extrusión) y en el polvo después de la molienda adicional por medio del molinillo de café (n = 3):
- 25

[% rel]	Masa fundida	Producto de extrusión	Después de molienda
3-1 (0 min)	98,50	98,45	97,48
3-2 (20 min)	98,43	98,50	99,18
3-3 (40 min)	98,30	97,56	98,86

[% rel]	Masa fundida	Producto de extrusión	Después de molienda
3-4 (60 min)	98,36	98,48	98,42
3-5 (80 min)	99,16	98,26	98,30
3-6 (100 min)	98,18	98,56	98,49

Ejemplo 4:

El experimento del Ejemplo 3 se repitió con una concentración de α -tocoferol del 4% en peso:

[% rel]	Masa fundida	Producto de extrusión	Después de molienda
4-1 (0 min)	101,27	101,14	100,58
4-2 (20 min)	101,50	101,81	101,14
4-3 (40 min)	101,86	101,10	101,58
4-4 (60 min)	102,53	102,24	102,51
4-5 (80 min)	102,38	101,85	102,32
4-6 (100 min)	101,29	102,04	100,92

- 5 Los experimentos arriba descritos demuestran que el α -tocoferol no se degrada de forma significativa.

Ejemplo 5:

- 10 En un vaso de precipitados se fundió PEG 6000 (86% en peso) a 70°C. Después se añadió α -tocoferol (14% en peso) a la masa fundida y se mezcló hasta que se formó una masa fundida homogénea. La masa fundida se introdujo en la zona de calentamiento 3 de una extrusora (Leistritz ZSE 18 HP PH 40-D). La masa fundida se transportó por medio de los husillos giratorios de la extrusora a través del perfil de temperaturas ajustado. Finalmente, la masa fundida llegó a la salida de la extrusora, que estaba equipada con una hilera que tenía múltiples orificios (diámetro de orificio 1 mm en cada caso). La masa fundida pasó a través de los orificios a una temperatura ligeramente por encima de la temperatura de solidificación. La extrusora se conectó con un microgranulador y sus cuchillas giratorias cortaron el cordón extrudido. Los gránulos resultantes se recogieron y se molieron por medio de un molinillo de café (Bosch MKM 6000).
- 15

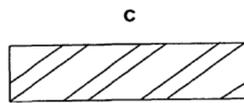
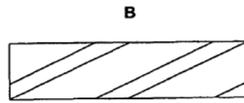
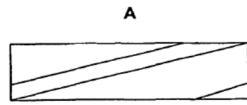
Ejemplo 6:

El Ejemplo 5 se repitió con éxito con una masa fundida de PEG 6000 / α -tocoferol que contenía un 4% en peso de α -tocoferol.

Reivindicaciones

1. Método para la preparación de una composición farmacéutica en polvo que comprende un polietilenglicol y α -tocoferol; comprendiendo el método el paso de
 - (b) extrudir una mezcla del polietilenglicol y α -tocoferol en una extrusora con un perfil de temperaturas que permite que una masa fundida líquida de la mezcla se solidifique en la extrusora y salga de la misma en forma de polvo, siendo el polvo una mezcla homogénea del polietilenglicol y α -tocoferol.
2. Método según la reivindicación 1, que comprende el paso anterior de
 - (a) mezclar el polietilenglicol con α -tocoferol fuera de la extrusora y después introducir la mezcla resultante en la extrusora; o introducir el polietilenglicol y α -tocoferol en la extrusora en puntos de alimentación diferentes, estando situado el punto de alimentación para el polietilenglicol aguas arriba con respecto al punto de alimentación para el α -tocoferol, o viceversa.
3. Método según la reivindicación 2, caracterizado porque que, en el paso (a), el α -tocoferol se disuelve en el polietilenglicol fundido, o viceversa.
4. Método según la reivindicación 1 o 2, que comprende los pasos posteriores de
 - (c) triturar el polvo; y
 - (d) opcionalmente, clasificar el polvo.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, en el paso (b), el perfil de temperaturas comprende un gradiente de temperatura de la temperatura T_1 a la temperatura T_2 , en el que $T_1 > T_2$ y donde
 - T_1 está por encima del punto/intervalo de fusión del polietilenglicol y/o del α -tocoferol; y/o
 - T_2 está por debajo del punto/intervalo de fusión del polietilenglicol y/o del α -tocoferol.
6. Método según la reivindicación 5, caracterizado porque
 - T_1 está dentro del intervalo entre 25°C y 115°C; y/o
 - T_2 está dentro del intervalo entre -20°C y 50°C.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque no comprende ningún paso de solidificación por pulverización o de secado por pulverización.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polvo tiene un tamaño de partícula medio de como máximo 100 μm .
9. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación en peso relativa entre el polietilenglicol y el α -tocoferol está en el intervalo entre 1.000:1 y 5:1.
10. Método para la producción de una forma de dosificación farmacéutica que comprende el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Método según la reivindicación 10, caracterizado porque la forma de dosificación farmacéutica tiene una resistencia a la rotura de al menos 400N.

Figura 1



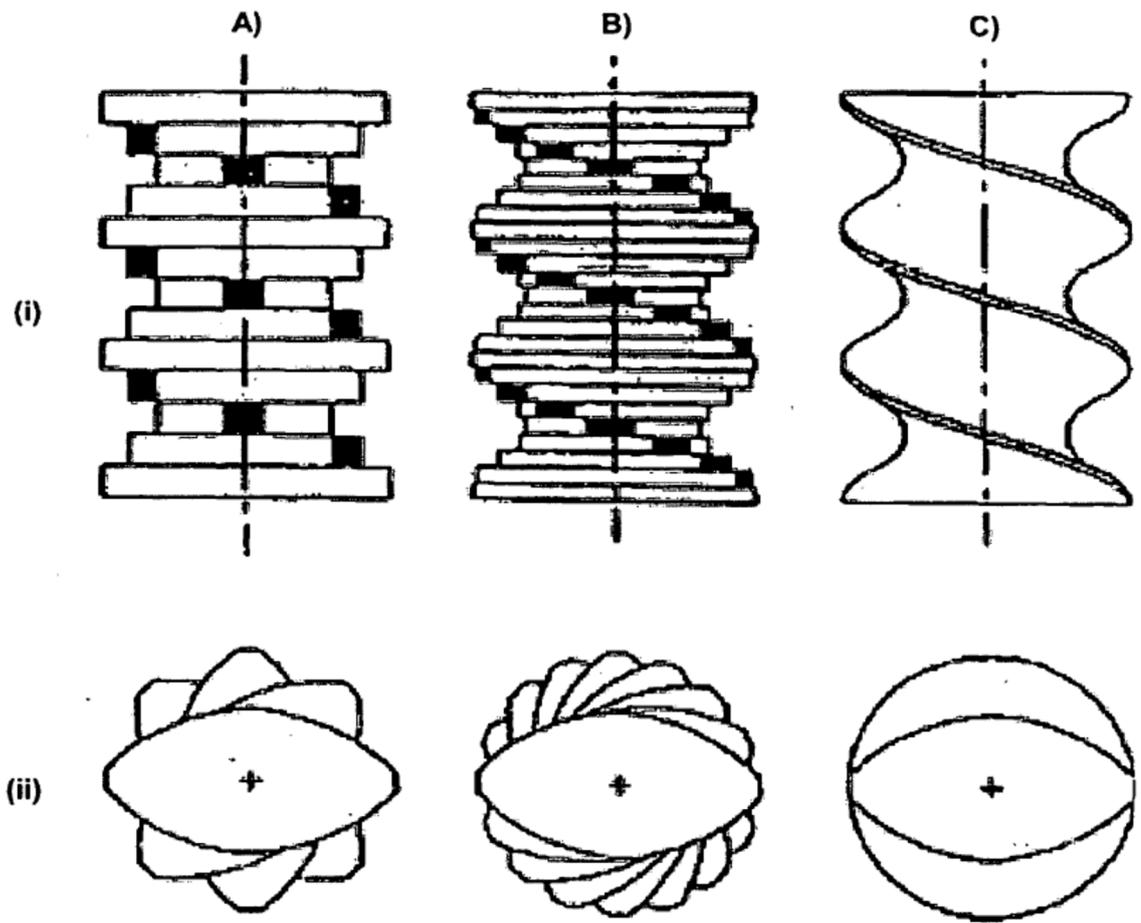


Figura 2

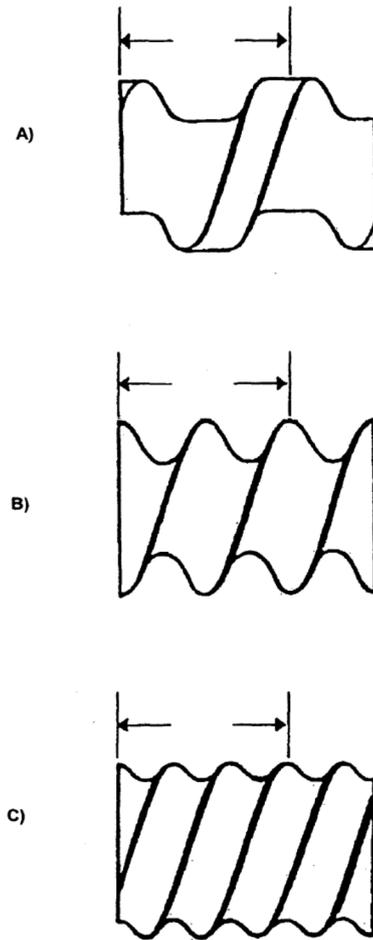


Figura 3

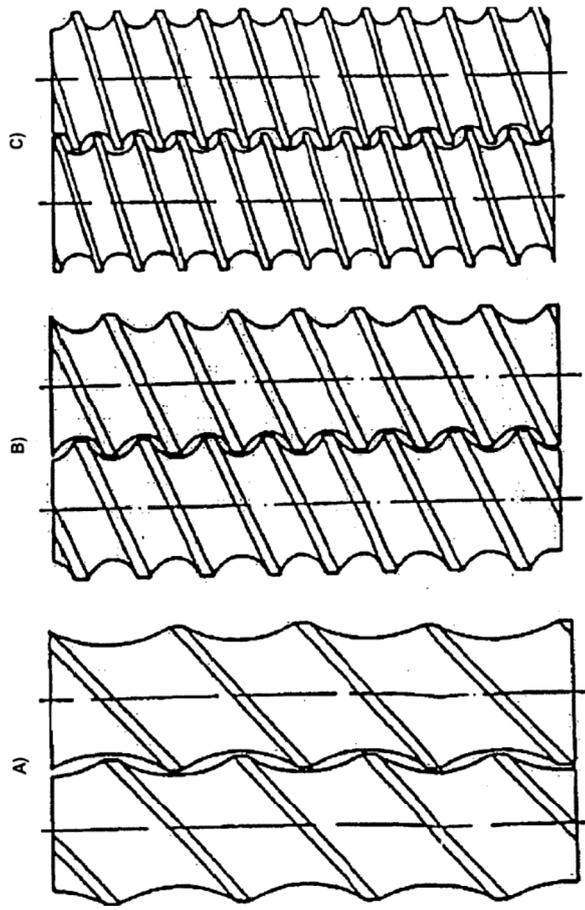


Figura 4

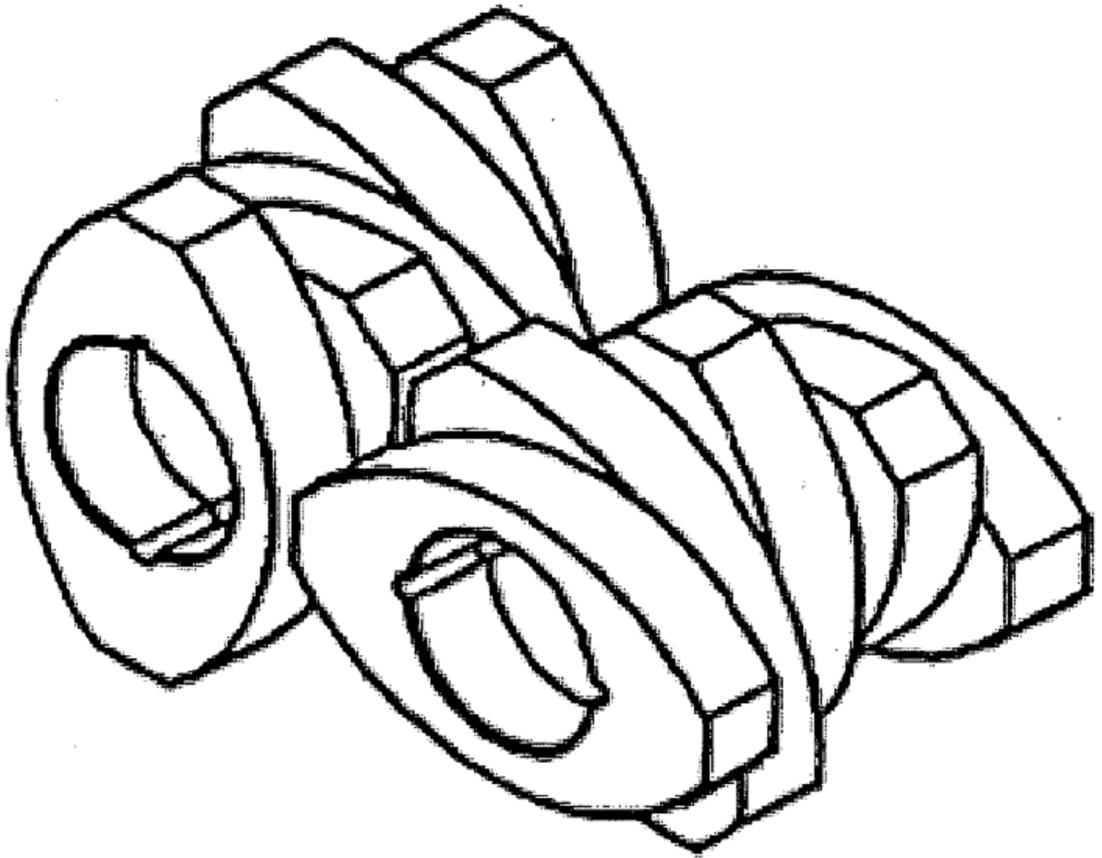


Figura 5