

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 138**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

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: **28.05.2008 PCT/EP2008/004218**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2008 WO08148484**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2008 E 08758803 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2170272**

54 Título: **Extrudidos con enmascaramiento del sabor mejorado**

30 Prioridad:

08.06.2007 DE 102007026550

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
QUETTINGER STR. 24A
51381 LEVERKUSEN, DE**

72 Inventor/es:

**KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO;
HAMANN, HANS-JUERGEN;
KLEINEBUDDE, PETER;
MICHALK, ANDREA y
REITZ, CLAUDIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 625 138 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

Extrudidos con enmascaramiento del sabor mejorado

La invención se refiere a extrudidos que contienen una o varias sustancia/s farmacéuticamente activa/s, presentando los extrudidos un diámetro de hebra de 0,5 mm o inferior, así como al uso de estos extrudidos para la preparación de fármacos.

Una liberación controlada de fármacos tiene la ventaja para los consumidores de poder ocultar el mal sabor de principios activos. Esto aumenta la disposición de adoptar la respectiva forma farmacéutica, lo que es importante para una terapia óptima. A este respecto hay distintas posibilidades en la técnica farmacéutica de ocultar el sabor. Roy [Roy, 1994] o Sohi [Sohi et al., 2004] facilitan una visión de muchos procedimientos con referencias cruzadas a bibliografía correspondiente.

El modo más sencillo de ocultar el sabor es una adición de aromatizantes, pudiendo ser problemático el enmascaramiento de sustancias muy amargas y muy fácilmente solubles en agua. Bienz [Bienz, 1996] describe la forma de proceder para hallar los aditivos correctos.

También se describió el enmascaramiento del sabor mediante procesamiento del principio activo (derivados de hexahidropirazina) con un vehículo hidrófobo dando gránulos (documento WO 98/03157).

Otra posibilidad muy descrita es el uso de revestimientos de formas farmacéuticas. Además de una protección contra las influencias ambientales se puede regular mediante un revestimiento la liberación del principio activo de la forma farmacéutica de distintos modos, dando lugar entre otros a un enmascaramiento del sabor. Materiales usados a tal fin pueden ser de distinto origen y configuración, por ejemplo Eudragit E (Cerea et al., 2004, Lovrecich et al., 1996, Ohta y Buckton, 2004, Petereit y Weisbrod, 1999), goma laca Shellac [Pearnchob et al., 2003b, Pearnchob et al., 2003a] o derivados de celulosa [Al-Omran et al., 2002, Li et al., 2002, Shirai et al., 1993]. La desventaja del uso de Eudragit E es, sin embargo, que el enmascaramiento del sabor se basa en un efecto metabólico iónico entre el coadyuvante catiónico y los principios activos aniónicos. El uso de goma laca Shellac es igualmente no ventajoso, ya que es un polímero natural, cuya composición puede variar. Independientemente de esto, los revestimientos suponen un esfuerzo de trabajo adicional en la preparación, que implica inversiones de tiempo y dinero. Sin embargo, el documento WO 2002/058669 describe una dispersión sólida de ácidos quinoloncarboxílicos o naftiridoncarboxílicos en una matriz no soluble, en la que puede tratarse de forma particular de una matriz de goma laca Shellac.

El uso de resinas de intercambio iónico o complejos de inclusión se puede tener en cuenta igualmente para un enmascaramiento del sabor. Sin embargo, en el caso de resinas de intercambio iónico no se da una amplia aplicabilidad para muchos fármacos, ya que tienen que estar presentes propiedades iónicas [Chun y Choi, 2004, Lu et al., 1991, Prompruk et al., 2005]. Los complejos de inclusión tienen la desventaja de existen solo bajas posibilidades de carga en principio activo [Sohi et al., 2004].

Pueden usarse igualmente sustratos grasos en la preparación de formas farmacéuticas que enmascaran el sabor. Se conocen estudios de formas farmacéuticas monolíticas sobre el sustrato de grasa dura (Witepsol, Witocan) [Suzuki et al., 2003, Suzuki et al., 2004], donde se usan adicionalmente lecitina y sustancias edulcorantes para la mejora del sabor. La desventaja, a este respecto, es que los sustratos grasos se deben fundir, lo que puede conducir a su vez a inestabilidades. Los comprimidos guarnecidos con un diámetro de 2 cm son demasiado grandes para poder hacer en función de estos datos planteamientos para un uso en el ámbito de piensos para animales. Adicionalmente se llevaron a cabo comparaciones entre grasa dura, diestearato de glicerina y ácido esteárico como aglutinantes lipófilos en la extrusión en frío [Breitkreutz et al., 2003], en donde también fue necesario a este respecto un uso de Eudragit E como revestimiento para conseguir un enmascaramiento del sabor. Ya se describió igualmente la extrusión de grasas por debajo de su punto de fusión para la preparación de sustratos de fármaco [Reitz y Kleinebudde, 2007].

El documento EP 855 183 A2 da a conocer formulaciones para vía oral de enmascaramiento del sabor con inhibidores de girasa del tipo quinolona, para cuya preparación se mezcla el principio activo con ácidos grasos superiores y dado el caso otros aditivos, se calienta y tras el enfriamiento se granula o pulveriza.

Además, se prepararon pellas sobre el sustrato de ceras [Adeyeye y Prince, 1991, Adeyeye y Price, 1994, Zhou et al., 1996, Zhou et al., 1998]. A este respecto se hizo la comprobación de que la liberación de principios activos depende del punto de fusión de la cera y su concentración en la pella. Cuanto mayor eran el punto de fusión y el contenido de cera, más lenta era la liberación.

Kim y Choi [Kim y Choi, 2004] describen una posibilidad adicional del enmascaramiento del sabor, estos autores prepararon un núcleo graso de manteca de cacao o grasa dura y el principio activo y proveyeron este con una envoltura de alginato de sodio o carragenano. Sin embargo, la grasa se funde por completo y la etapa de preparación del revestimiento constituye una etapa de trabajo adicional.

- Además, se describió Compritol® 888 ATO como componente de formación de matriz [Mirghani et al., 2000]. Estos autores describen una preparación de agregados que se componen de Compritol® fundido, principio activo y una camisa de polisacárido. El recubrimiento con el polisacárido es a su vez una etapa de trabajo que se debería ahorrar. Li [Li et al., 2006] por el contrario describió la comparación de comprimidos de matriz que se prepararon mediante compresión en la máquina rotativa bien a partir de una mezcla de polvo o bien a partir de una dispersión sólida pulverizada. Los comprimidos de la dispersión sólida pulverizados mostraron mejor enmascaramiento del sabor. Sin embargo, se fundió para la preparación de la dispersión sólida el Compritol® 888 ATO completamente. Barthelemy [Barthelemy et al., 1999] usó Compritol® 888 ATO para el revestimiento de pellas y gránulos de teofilina. También aquí se fundió por completo la grasa.
- Adicionalmente el uso de fosfolípidos es una posibilidad para mejorar el sabor. A este respecto se comprobó que los fosfolípidos solo enmascaran solo el sabor amargo, por el contrario no influyen en otros correctores del sabor [Katsuragi et al., 1997, Takagi et al., 2001]. Por un lado, no se ofrece aquí posibilidad de aplicación universal alguna, ya que se puede ocultar solo el sabor amargo; por otro lado, también se conoce que la adición de fosfolípidos influye en la cristalinidad de lípidos, lo que puede conducir a inestabilidades [Schubert, 2005].
- Otro estudio adicional mostró que el desarrollo de una mezcla de polvo puede contribuir igualmente al enmascaramiento del sabor [Barra et al., 1999]. Las partículas de coadyuvante (derivados de celulosa) deben ser más pequeñas que las partículas de principio activo para posibilitar el ocultamiento, ya que las partículas de coadyuvante se depositan sobre las partículas de principio activo. La desventaja en este caso sería un tamaño suficiente de las partículas de principio activo para excluir un uso de sustancias micronizadas.
- El documento WO 2003/030653 se refiere a pienso para animales en los que se incorporan principios activos y que se puede preparar mediante extrusión.
- El documento WO 2003/072083 describe la extrusión en estado fundido de una mezcla de un fármaco básico y un polímero de (met)acrilato; los extrudidos se trituran a continuación hasta dar un granulado o polvo. En el producto obtenido se debe conseguir un aislamiento del sabor del principio activo. El documento WO 2004/066976 desvela un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica para vía oral con disgregación inmediata mediante la mezcla de un principio activo aniónico, polímero de metacrilato y un ácido graso de cadena media a larga en la masa fundida. Después de la solidificación se muele el producto y se embebe en una matriz soluble en agua.
- El documento US 6 171 615 B1 se refiere a una formulación de liberación sostenida de teofilina en una matriz semisólida que contiene glicéridos poliglicolizados y una mezcla de sustancias para la mejora de la formación de gérmenes cristalinos ("potenciadores de la nucleación"). El documento FR 2 753 904 se refiere a un fármaco con liberación controlada que contiene el principio activo en una matriz de lípido, que comprende por su parte un éster de ácido behénico y un agente diluyente hidrófobo.
- El documento 2004/014346 se refiere a una formulación agradable al paladar con liberación controlada, que es adecuada para animales de compañía. La formulación contiene el principio activo en una forma de partículas pequeñas ("multiparticulada") adecuada para la liberación controlada así como un aditivo de mejora de la palatabilidad.
- El documento WO 2005/097064 se refiere a un fármaco que contiene una pluralidad de partículas recubiertas, cuyo núcleo contiene un material de matriz y un agente de hinchamiento que se hincha en agua.
- Se ha encontrado ahora que son adecuados extrudidos para la preparación de preparaciones de sabor enmascarado o de sabor ocultado, en donde el diámetro de hebra tiene particularmente una importancia inesperada. Normalmente el experto en la técnica espera, en el caso de partículas más pequeñas, una mayor liberación de las sustancias contenidas y, con ello, un peor ocultamiento del sabor. Normalmente se preparan extrudidos usados farmacéuticamente con un diámetro de hebra en el orden de magnitud de aproximadamente 1 mm. Se ha encontrado ahora que con una reducción del diámetro de hebra se reduce igualmente la liberación de los ingredientes, de modo que se pueden usar extrudidos con menor diámetro de hebra para la preparación de medicamentos con sabor ocultado.
- La invención se refiere por tanto a:
- Extrudidos que contienen una o varias sustancias farmacéuticamente activas, así como del 30 al 70 % [m/m] de éster de glicerina caracterizados porque el extrudido presenta un diámetro de hebra de 0,5 mm o inferior, habiéndose extrudido el extrudido por debajo de su punto de fusión.
 - El uso de los extrudidos citados previamente para la preparación de medicamentos.
- El diámetro de hebra de los extrudidos de acuerdo con la invención es como máximo de 0,5 mm, preferiblemente como máximo de 0,3 mm. Normalmente se pueden usar extrudidos a partir de un diámetro de 0,2 mm. Con extrudidos no cilíndricos la longitud de cantos o longitud de elipse máxima llega como máximo a 0,5 mm, preferiblemente a como máximo 0,3 mm.

Los extrudidos contienen un sustrato adecuado para la extrusión de un material termoformable o de una mezcla de varios materiales termoformables así como dado el caso otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

5 El sustrato se compone de materiales termoformables como. Se prefiere usar un sustrato lipídico. Como sustratos lipídicos son adecuados, por ejemplo, sustratos grasos, de forma particular ésteres de glicerina, se trata preferiblemente de ésteres con ácidos grasos C₁₂-C₂₄. Como ésteres de glicerina cabe mencionar diésteres de glicerina, tales como por ejemplo, dibehenato de glicerina; triésteres de glicerina, tales como por ejemplo trilaurato de glicerina, trimiristato de glicerina, tripalmitato de glicerina o triestearato de glicerina, mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerina, tales como por ejemplo palmitoestearato de glicerina. También cabe mencionar triglicéridos a base de grasa de coco, aceite de palma y/o aceite de palmisto (tales como por ejemplo las grasas duras que se encuentran en el mercado con la denominación Witocan®). También se pueden usar mono- o diglicéridos de ácido cítrico y/o ácido láctico.

15 Además, cabe mencionar ceras, de forma particular con de 30 a 60 átomos de carbono como palmitato de cetilo. Tales lípidos se encuentran en el mercado, por ejemplo, con las denominaciones Precirol®, Compritol® y Dynasan®. Son ejemplos especialmente preferidos dibehenato de glicerina y trimiristato de glicerina. Se prefieren los sustratos grasos en forma de polvo. Muchos lípidos son polimorfos y pueden formar formas metaestables con cambios de temperatura y presión en determinadas circunstancias. Con el almacenamiento pueden darse en determinadas circunstancias transformaciones de las modificaciones y formarse modificaciones más estables. En virtud de las descripciones de la bibliografía [Reitz y Kleinebudde, 2007] el trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) es comparativamente estable frente a tales cambios y es adecuado por tanto especialmente como sustrato lipídico para fármacos.

20 De forma particular las sustancias usadas como sustratos grasos se encuentran frecuentemente en el mercado como mezclas, por ejemplo, de mono-, di- y/o triglicéridos. Frente a estos se prefieren sustratos grasos homogéneos que se componen esencialmente solo de un componente. Las formulaciones preparadas con estos coadyuvantes se caracterizan por una buena estabilidad de almacenamiento.

La cantidad usada en sustrato (de materiales termoformables) depende de la cantidad de sustancias internas contenidas de los extrudidos y se usan del 30 al 70 % [m/m].

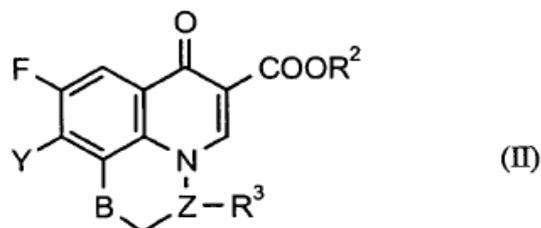
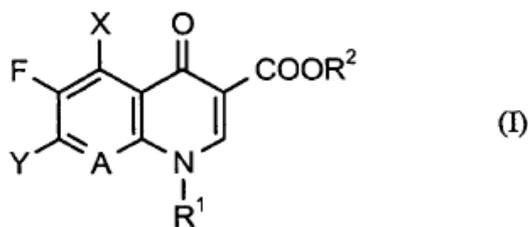
30 Los extrudidos de acuerdo con la invención pueden contener dado el caso uno o varios coadyuvantes y aditivos adicionales. Como tales se tienen en cuenta: agentes de regulación de la fluencia, preferiblemente dióxido de silicio coloidal en una concentración del 0,2 % al 2 % [m/m]; lubricantes, preferiblemente estearato de magnesio o dibehenato de calcio en una concentración del 0,2 % al 5 % [m/m]; tensioactivos, preferiblemente lecitina en una concentración del 0,5 % al 10 % [m/m]. Además, se pueden usar antioxidantes, es adecuado por ejemplo butilhidroxianisol (BHA) o butilhidroxitolueno (BHT), que se usan normalmente en cantidades habituales por lo general del 0,01 al 0,5 % [m/m], preferiblemente del 0,05 al 0,2 % [m/m]. La liberación del principio activo se puede controlar, por ejemplo, mediante adición de los denominados agentes de formación de poros. Estos son, por ejemplo, azúcares, especialmente lactosa, polioles, de forma particular manitol o polietilenglicoles, tales como, por ejemplo, Macrogol 1500. Los agentes de formación de poros se usan en una concentración del 5 % al 40 % [m/m], preferiblemente en una concentración del 5 % al 20 % [m/m]. Otra posibilidad de influencia en la liberación de principio activo la representa la adición de coadyuvantes de disgregación. A tal fin se pueden usar los denominados agentes super-expansivos como crospovidona, croscarmelosa sódica o carboximetilalmidón sódico reticulado transversalmente. Los agentes super-expansivos se usan en una concentración del 1 % al 15 % [m/m], preferiblemente en una concentración del 3 % al 10 % [m/m]. De forma alternativa a esta se pueden usar sustancias que son solubles en ácidos y/o desprenden dióxido de carbono como carbonato de magnesio o carbonato de calcio. Las sustancias que liberan dióxido de carbono se usan en una concentración del 5 % al 15 % [m/m], preferiblemente en una concentración del 5 % al 10 % [m/m].

Como sustancias de efecto farmacéutico se pueden usar principios activos de medicamentos y en concreto particularmente aquellos cuyo sabor desagradable se debe ocultar.

A modo de ejemplo cabe mencionar antibióticos tales como, por ejemplo, antibióticos de quinolona, debiéndose entender con esta denominación también compuestos que se derivan de naftiridona.

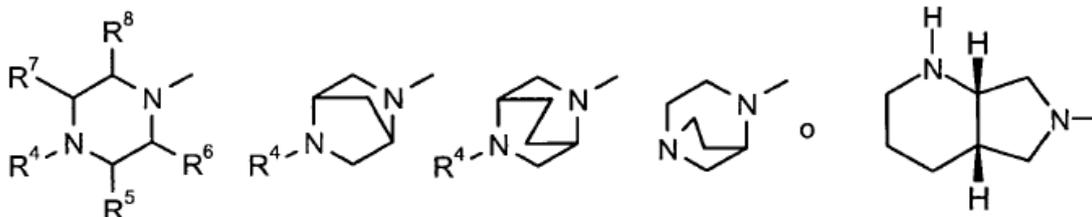
50 Quinolonas, preferiblemente fluoroquinolonas, son entre otros compuestos como los que se desvelan en los siguientes documentos: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), como ejemplos concretos de quinolonas cabe mencionar ácido pipemídico y ácido nalidixínico; como ejemplos de fluoroquinolonas cabe mencionar: benfloxacina, binfloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, fleroxacina, ibafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina, pefloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, sarafloxacina, esparfloxacina.

Un grupo preferido de fluoroquinolonas son las de fórmula (I) o (II):



en las que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,
 Y representa restos de las estructuras



5

en las que

R⁴ representa ciclopropilo, acilo con de 1 a 3 átomos de C, alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido dado el caso con hidroxilo o metoxi,
 R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo,
 R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
 R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
 R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

10

así como

R¹ representa un resto alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,
 R² representa hidrógeno o alquilo sustituido dado el caso con metoxi o 2-metoxietoxi con de 1 a 6 átomos de carbono así como ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxicarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,
 R³ representa hidrógeno, metilo o etilo y
 A representa nitrógeno, =CH-, =C(halógeno)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- o =C(CN),
 B representa oxígeno, =NH sustituido dado el caso con metilo o fenilo o =CH₂,
 Z representa =CH- o =N-,

15

20

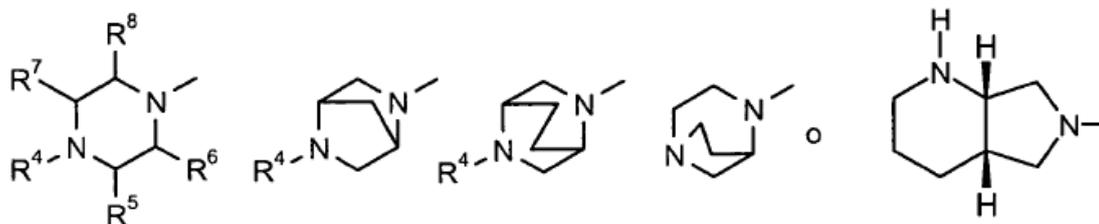
y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden presentarse en forma de sus racematos o en formas enantioméricas.

Se prefieren compuestos de fórmula (I),
 en la que

25

A representa =CH- o =C-CN,
 R¹ representa alquilo C₁₋₃ sustituido dado el caso con halógeno o ciclopropilo,
 R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
 Y representa restos de las estructuras



en las que

R⁴ representa alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada sustituido dado el caso con hidroxilo, oxoalquilo con de 1 a 4 átomos de C,

5 R⁵ representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ y R⁸ representan hidrógeno

y sus hidratos y sales de uso farmacéutico.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula (I),

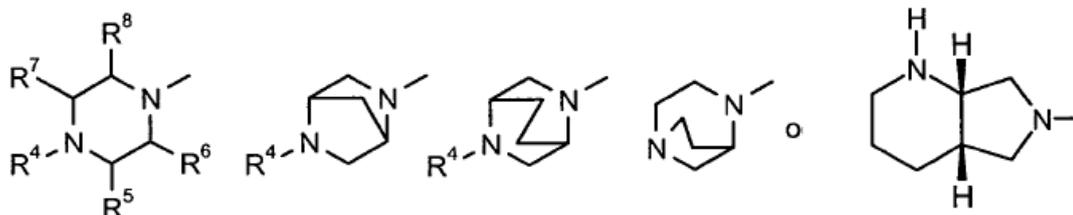
10 en la que

A representa =CH- o =C-CN,

R¹ representa ciclopropilo,

R² representa hidrógeno, metilo o etilo,

Y representa restos de las estructuras



15

en las que

R⁴ representa metilo, etilo sustituido dado el caso con hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

20 R⁶ y R⁸ representan hidrógeno,

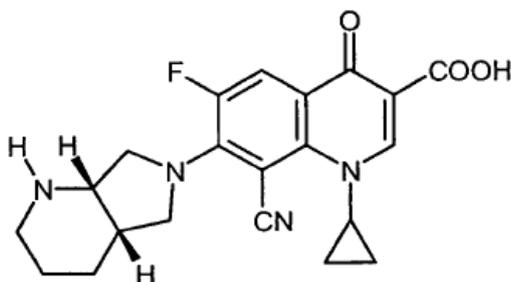
y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

Como sales se tienen en cuenta sales de adición de ácido y sales básicas de uso farmacéutico.

Como sales de uso farmacéutico se entienden, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutamínico o ácido aspártico. Además, se pueden unir los compuestos de acuerdo con la invención a intercambiadores de iones ácidos o básicos. Como sales básicas de uso farmacéutico cabe mencionar las sales alcalinas, por ejemplo las sales de sodio o de potasio, las sales alcalinotérreas, por ejemplo las sales de magnesio o de calcio; las sales de cinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.

30 Con hidratos se entienden tanto los hidratos de fluoroquinolonas propiamente como también los hidratos de sus sales.

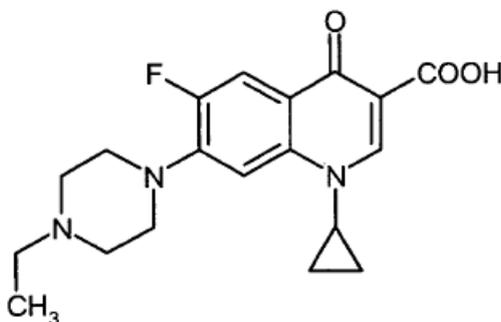
Como fluoroquinolonas especialmente preferidas cabe mencionar los compuestos descritos en el documento WO 97/31001, de forma particular ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacina) con la fórmula



La pradofloxacin se prefiere en su forma libre como anhidrato, por ejemplo en la modificación B (véase el documento WO 00/31076) o como trihidrato (véase el documento WO 2005/097 789).

Adicionalmente se usa con especial preferencia enrofloxacina:

- 5 ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico



Además de enrofloxacina y pradofloxacin cabe mencionar como antiinfectivos de quinolona preferidos también marbofloxacina, orbifloxacina, difloxacina e ibafloxacina.

- 10 Otros principios activos de fármacos adecuados son, por ejemplo, triazinonas como, por ejemplo, diclazurilo y de forma particular ponazurilo y toltrazurilo.

Además, cabe mencionar depsipéptidos cíclicos de 24 miembros con efecto antihelmíntico, por ejemplo PF 1022 y de forma particular emodepsida.

También son adecuados otros antihelmínticos. A modo de ejemplo cabe mencionar epsiprantel y de forma particular praziquantel.

- 15 Adicionalmente se pueden usar como principios activos de fármacos derivados de ácido fosfónico farmacológicamente aceptables, tratándose normalmente de compuestos orgánicos que son adecuados como estimulantes del metabolismo y tónicos, de forma particular para animales de aprovechamiento y de compañía. Como ejemplos preferidos cabe mencionar los compuestos ya conocidos desde hace tiempo toldimfos y de forma particular butafosfano (por ejemplo, se usa en el producto Catosal®), que sirven entre otros para complemento de
- 20 sustancias minerales (fósforo).

Fundamentalmente son adecuados también muchos otros principios activos farmacéuticos para el uso en los extrudidos de acuerdo con la invención ya que no se requiere fundir el principio activo. Basándose en el efecto enmascarante del sabor de los extrudidos, son adecuados preferiblemente para principios activos de sabor desagradable, por ejemplo amargos.

- 25 Mediante la inclusión en una matriz lipófila se puede conseguir - según la naturaleza del principio activo usado - también una liberación retardada y con ello un efecto de retardo.

En todos los componentes farmacéuticamente efectivos se pueden usar - como se aclara anteriormente de forma expresa para las quinolonas - las sales, hidratos, solvatos y dado el caso distintas modificaciones farmacéuticamente aceptables correspondientes.

- 30 Se pueden usar sustancias ópticamente activas en forma de sus estereoisómeros o como mezcla de estereoisómeros, por ejemplo como enantiómeros puros o enriquecidos o como racematos.

La cantidad usada en los extrudidos de principio activo depende del poder de acción y de la dosificación pretendida. Se demuestra que también se pueden preparar extrudidos con altas concentraciones de principio activo hasta el 80 % [m/m], preferiblemente hasta el 70 % [m/m], con especial preferencia hasta el 60 % [m/m]. Son intervalos de

concentración habituales, por ejemplo, del 1 al 80 % [m/m], preferiblemente del 5 al 70 % [m/m], con especial preferencia del 30 al 60 % [m/m].

5 Los extrudidos de acuerdo con la invención se preparan mezclando los materiales de partida (la/s sustancia/s farmacéuticamente activa/s, el sustrato y dado el caso coadyuvantes y aditivos) y luego se extruden. Se prefieren llevar a cabo las extrusiones a una temperatura que no conduzca a una fusión completa de los materiales termoformables y en concreto normalmente a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente, preferiblemente de 40 °C, hasta por debajo del intervalo de fusión de los materiales termoformables. El procedimiento de extrusión debería llevarse a cabo a temperatura del material lo más constante posible. A este fin son adecuadas especialmente extrusoras de husillo calentables, de forma particular extrusoras de doble husillo. La hebra extrudida tiene preferiblemente una sección transversal redonda y un diámetro como se indica anteriormente. 10 La hebra extrudida se puede triturar directamente en la extrusión con una cuchilla o en una etapa separada mediante molienda moderada en un molino habitual, por ejemplo en un molino centrífugo. El tamaño de partícula del producto obtenido depende del diámetro de la boquilla usada, presentando las hebras trituradas como máximo una longitud que corresponde a tres veces el diámetro de la hebra. Son tamaños de partícula típicos, por ejemplo, de 15 300 a 500 µm. Según una forma de realización preferida se puede tamizar aún el producto molido. De este modo se puede separar la fracción fina.

Las indicaciones ocasionalmente aplicadas aquí según las cuales se extruden los extrudidos por debajo de su punto de fusión, se deben entender de forma que los extrudidos - como se indica anteriormente - se extruden a una temperatura a la que no se funde el sustrato termoplástico usado. Frecuentemente otros componentes, como por 20 ejemplo los principios activos, presentan un punto de fusión superior.

En los extrudidos se reduce la liberación del principio activo con menor diámetro de hebra. Tales extrudidos son adecuados, por tanto, para el enmascaramiento del sabor de sustancias internas de sabor desagradable.

Los extrudidos de acuerdo con la invención se pueden procesar adicionalmente tras una trituración moderada dado el caso en formas farmacéuticas adecuadas. Para el posterior procesamiento se requiere dado el caso la adición de 25 otros coadyuvantes. La forma farmacéutica preferida de acuerdo con la invención son comprimidos, que pueden tener dado el caso formas ajustadas a la aplicación deseada. Otras formas farmacéuticas que se tienen en cuenta son pastas, suspensiones, saquitos, cápsulas, etc.

Los extrudidos o fármacos de acuerdo con la invención son adecuados por lo general para la aplicación en humanos y animales. Estos se usan preferiblemente en la tenencia de animales y cría de animales en animales de 30 aprovechamiento, de cría, zoológico, laboratorio, ensayo y compañía, y en concreto de forma particular en mamíferos.

A los animales domésticos y de cría pertenecen mamíferos tales como, por ejemplo, terneros, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería tales como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, así como aves tales como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y 35 aves corredoras. Ejemplos de animales domésticos preferidos son ganado vacuno, ovejas, cerdos y gallinas.

A los animales de laboratorio y ensayo pertenecen perros, gatos, conejos y roedores tales como ratones, ratas, cobayas y hámsters dorados.

A los animales de compañía pertenecen perros, gatos, caballos, conejos, roedores como hámsters dorados, cobayas, ratones, además de reptiles, anfibios y aves para la tenencia en el hogar y zoológico.

40 La aplicación de extrudidos se realiza normalmente directamente o en forma de preparaciones adecuadas (formas farmacéuticas) por vía entérica, de forma particular por vía oral.

La aplicación por vía entérica de los principios activos se consigue, por ejemplo, por vía oral en forma de gránulos, comprimidos, cápsulas, pastas, gránulos, suspensiones o piensos medicados.

Son preparaciones adecuadas:

45 Preparaciones sólidas tales como, por ejemplo, gránulos, agregados, comprimidos, bolos y cuerpos de moldeo que contienen principio activo.

Para la preparación de preparaciones sólidas se mezclan los principios activos con vehículos adecuados dado el caso con la adición de coadyuvantes y se llevan a la forma deseada.

50 Como vehículos cabe mencionar todas las sustancias inertes sólidas fisiológicamente compatibles. Como tales sirven sustancias inorgánicas y orgánicas. Son sustancias inorgánicas, por ejemplo, sal común, carbonatos como carbonato de calcio, hidrogenocarbonatos, óxidos de aluminio, ácidos silícicos, arcillas, dióxido de silicio precipitado o coloidal, fosfatos.

Son sustancias orgánicas, por ejemplo, azúcares, celulosa, productos alimenticios y piensos como leche en polvo, harinas animales, harinas y salvados de cereales, almidones.

Con coadyuvantes conservantes, antioxidantes, colorantes. Se conocen básicamente por el experto en la técnica coadyuvantes y las cantidades de uso requeridas adecuadas. Como conservante cabe mencionar, por ejemplo, ácido sórbico. Como antioxidantes son adecuados, por ejemplo, butilhidroxianisol (BHA) o butilhidroxitolueno (BHT). Como colorantes se tienen en cuenta para fines farmacéuticos colorantes o pigmentos orgánicos e inorgánicos adecuados tales como, por ejemplo, óxido de hierro. Otros coadyuvantes adecuados son lubricantes y agentes de deslizamiento tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonitas, sustancias que favorecen la disgregación tales como almidón o polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, aglutinantes tales como, por ejemplo, almidón, gelatinas o polivinilpirrolidona lineal así como aglutinantes secos tales como celulosa microcristalina.

10 Como coadyuvantes adicionales se pueden usar aceites como aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol) o aceites de origen animal tales como, por ejemplo, aceite de pescado. Son cantidades habituales del 0,5 al 20 % [m/m], preferiblemente del 0,5 al 10 % [m/m], con especial preferencia del 1 al 2 % [m/m].

15 Se pueden aplicar suspensiones por vía oral. Estas se preparan suspendiendo el principio activo en un líquido vehículo dado el caso con adición de otros coadyuvantes como humectantes, colorantes, sustancias que fomentan la resorción, conservantes, antioxidantes, agentes fotoprotectores.

Como líquidos vehículo se tienen en cuenta disolventes o mezclas de disolventes homogéneas en los que no se disuelven los extrudidos respectivos. A modo de ejemplo cabe mencionar disolventes fisiológicamente compatibles tales como agua, alcoholes como etanol, butanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles así como mezclas de los mismos.

20 Como humectantes (agentes dispersantes) se pueden usar tensioactivos. A modo de ejemplo cabe mencionar:

tensioactivos no ionógenos, por ejemplo, aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitán polioxietilado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, polioxietilestearato, alquilfenolpoliglicoléter;

tensioactivos anfólicos tales como N-lauril-β-iminodipropionato de di-Na o lecitina;

25 tensioactivos anionactivos, tales como laurilsulfato de Na, etersulfato de alcohol graso, sal monoetanolamínica del éster de ácido mono/dialquilpoliglicoleterortofosfórico;

tensioactivos cationactivos como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Como otros coadyuvantes cabe mencionar, por ejemplo:

30 Sustancias que aumentan la viscosidad y estabilizan la suspensión como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatinas, goma arábica, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de metilviniléter y anhídrido de ácido maleico, polietilenglicoles, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de las sustancias citadas.

Se pueden administrar por vía oral preparaciones semisólidas. Estas se diferencian de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente solo por su mayor viscosidad.

Los principios activos se pueden usar también en combinación con sinérgicos o con otros principios activos.

35 Ejemplos

En tanto no se indique otra cosa, en el caso de los datos en porcentaje se trata de porcentaje en peso referido a la mezcla preparada.

I. Preparación de los extrudidos

40 Se mezcla antes de la extrusión en un mezclador de laboratorio a temperatura ambiente (15 minutos, 40 revoluciones/minuto) una mezcla de polvo constituida por el principio activo enrofloxacin (50 % [m/m]) y los coadyuvantes Compritol® 888 ATO (49 % [m/m]), un sustrato graso con el componente principal dibehenato de glicerina (contiene también los mono- y triésteres, así como cantidades inferiores de ésteres con ácidos grasos C₁₆-C₂₀), y Aerosil® 200 (1 % [m/m]), un dióxido de silicio coloidal pirógeno, cuyo uso contribuye a la mejora de la capacidad de fluencia de la masa de polvo, y se transfiere la mezcla de polvo al dosificador gravimétrico de la extrusora.

45 Para la extrusión en estado fundido se usa una extrusora de doble husillo en paralelo con una herramienta redonda y piezas de husillo romas. La regulación del índice de dosificación y de la velocidad de husillos se ajusta según el cuerpo de boquilla usada para garantizar un proceso reproducible. Las respectivas regulaciones se enumeran en la tabla 1.

50

Tabla 1: Datos de regulaciones de las extrusiones

| Carga | Diámetro [mm] | Velocidad de husillo [revoluciones/minutos] | Índice de dosificación [g/min] |
|-------|---------------|---|--------------------------------|
| 1 | 0,3 | 18 | 30 |
| 2 | 0,4 | 20 | 30 |
| 3 | 0,5 | 20 | 30 |
| 4 | 1,0 | 30 | 40 |
| 5 | 2,7 | 30 | 50 |
| 6 | 5,0 | 30 | 50 |

5 Se usan 6 cuerpos de boquilla distintos para la preparación de las distintas cargas. Estos se diferencian en lo relativo a sus diámetros de boquilla, cantidad de boquillas y longitudes de boquilla. A este respecto se presta atención, en el caso de los cuerpos de boquilla con diámetros de boquilla inferiores/iguales a 1,0 mm, a que la superficie abierta y la relación de longitud a diámetro de las boquillas se mantenga constante para poder presuponer siempre las mismas sollicitaciones de la masa extrudida. La tabla 2 muestra los parámetros respectivos de cuerpos de boquilla individuales.

Tabla 2: Parámetros de los cuerpos de boquilla

| Diámetro de las boquillas [mm] | 5,0 | 2,7 | 1,0 | 0,5 | 0,4 | 0,3 |
|-------------------------------------|-------|-------|------|------|------|------|
| Cantidad de las boquillas | 1 | 3 | 3 | 12 | 19 | 33 |
| Longitud de las boquillas [mm] | 5,0 | 7,5 | 2,5 | 1,25 | 1,0 | 0,75 |
| Relación de longitud a diámetro | 1 | 2,8 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Superficie plana [mm ²] | 19,64 | 17,18 | 2,36 | 2,36 | 2,39 | 2,33 |

10 Las extrusiones en estado fundido se realizan siempre a las mismas temperaturas y se llevan a cabo por debajo del intervalo de fusión de Compritol® 888 ATO (aproximadamente 70 °C). La temperatura en el cuerpo de boquilla era de 60 °C, se acondicionaron térmicamente los cilindros de la extrusora del cuerpo de boquilla en la dirección de alimentación del polvo como sigue: 60 °C, 55 °C, 55 °C, 55 °C, 25 °C, 25 °C, 25 °C. Después de la extrusión en estado fundido se muelen los extrudidos con un molino centrífugo a 6000 revoluciones/minuto, un rotor de 12 dientes y un dispositivo tamiz con orificio Conidur de 1,5 mm. Se usa la fracción tamizada de 315 a 400 µm de una carga cualquiera para todos los estudios.

15 Otras formulaciones para extrudidos (en tanto no se indique otra cosa, en el caso de los datos en porcentaje se trata de % en peso):

20 **Ejemplo 2**

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

25 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 60 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

| | |
|--|------|
| Emodepsida | 50 % |
| Behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

30 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,5 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 60 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

35 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,5 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 5

| | |
|--|------|
| Emodepsida | 50 % |
| Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

5 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 6

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

10 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Tripalmitato de glicerina (Dynasan 114®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

15 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 56 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 8

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Triestearato de glicerina (Dynasan 118®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

20 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 65 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 9

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

25 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Tripalmitato de glicerina (Dynasan 116®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

30 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 56 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 11

| | |
|--|------|
| Praziquantel | 50 % |
| Triestearato de glicerina (Dynasan 118®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

35 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 65 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 12

| | |
|--|------|
| Emodepsida | 50 % |
| Tripalmitato de glicerina (Dynasan 116®) | 49 % |
| Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

45

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 56 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 13

| | | |
|---|--|------|
| 5 | Emodepsida | 50 % |
| | Triestearato de glicerina (Dynasan 118®) | 49 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 65 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 14

| | | |
|----|--|------|
| 10 | Emodepsida | 50 % |
| | Trimiristato de glicerina (Dynasan 118®) | 49 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 15

| | | |
|--|--|------|
| | Emodepsida | 50 % |
| | Tripalmitato de glicerina (Dynasan 116®) | 49 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

20 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 56 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 16

| | | |
|--|--|------|
| | Emodepsida | 50 % |
| | Triestearato de glicerina (Dynasan 118®) | 49 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

25 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 65 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 17

| | | |
|----|--|--------|
| 30 | Butafosfano | 50 % |
| | Butilhidroxitolueno | 0,1 % |
| | Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 48,9 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 18

| | | |
|----|--|------|
| 35 | Praziquantel | 50 % |
| | Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 39 % |
| | Polietilenglicol 1500 | 10 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

40 Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 19

| | | |
|----|--|------|
| 45 | Emodepsida | 50 % |
| | Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 39 % |
| | Polietilenglicol 1500 | 10 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 20

| | | |
|---|--|--------|
| | Butafosfano | 50 % |
| | Butilhidroxitolueno | 0,1 % |
| 5 | Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®) | 38,9 % |
| | Polietilenglicol 1500 | 10 % |
| | Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) | 1 % |

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la boquilla: 0,33 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 50 °C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

II. Estudio de liberación de fármaco a largo plazo

10 Se llevan a cabo estudios a largo plazo para la liberación de fármaco mediante dispositivo de liberación según Ph. Eur. 2.9.3, equipo 2. Adicionalmente se usa un vaso de precipitados en el que se encuentra la muestra. El vaso de precipitados se encuentra sobre el fondo del recipiente de liberación, cuya distancia al borde inferior del agitador laminar es de 2,5 cm. Todas las medidas se llevan a cabo con 50 revoluciones/minuto del agitador laminar a 37 °C ± 0,5 °C en 900 ml de medio para 6 muestras por carga. La liberación se lleva a cabo a un pH de 7,4 (según "Buffer solutions" del USP27) con adición del 0,001 % de polisorbato 20.

15 Se evidencia una diferencia en los perfiles de liberación en el medio pH 7,4, que corresponde al intervalo de pH en la cavidad bucal (véase el párrafo 1: perfiles de liberación en pH 7,4 de todas las cargas estudiadas [valores medios de 6 determinaciones]). Se reconoce inequívocamente una liberación de enrofloxacin más fuerte por unidad de tiempo con aumento del diámetro original del extrudido. Con productos de molienda de extrudidos de tamaño dos veces el diámetro original no hay diferencia en el perfil de liberación.

III. Estudios de liberación de fármaco a corto plazo

Con el procedimiento de estudios de liberación a largo plazo no se pueden llevar a cabo por motivos técnicos estudios a corto plazo de liberación de partida. Por tanto, para los estudios a corto plazo se usa el siguiente procedimiento:

25 Para estos estudios se usa un equipo de ensayo de disgregación con 700 ml de medio a pH 7,4 (como en los estudios a largo plazo) a 37 °C ± 0,5 °C. Se distribuyen las muestras en tres vasos de precipitados, estos se incorporan al portamuestras (según Ph. Eur. 5.5, 2.9.1. equipo para ensayo B) y se lleva a cabo el ensayo durante 15 segundos o 1 minuto. La velocidad en el avance y parada del portamuestras es constante en todos los ensayos. Para la comparación con los estudios a largo plazo se llevan a cabo además ensayos de 60 minutos según el esquema del ensayo a corto plazo.

30 La figura 2 muestra los resultados de los ensayos a corto plazo después de 15 segundos y 1 minuto (valores medios ± desviaciones estándar de 6 muestras). Se representa la proporción de principio activo liberado frente al diámetro de hebra de las cargas. Se muestra con total claridad una caída de la liberación de principio activo por unidad de tiempo con reducción del diámetro de hebra. Se observa una caída clara de la liberación especialmente para diámetros de hebra por debajo de 0,5 mm.

35 Para asegurar una posible comparación de los dos estudios de liberación aplicados se correlacionan los resultados del estudio a largo plazo con los del estudio a corto plazo. Los valores de ensayo a 1 minuto y 60 minutos del ensayo a corto plazo se asignan respectivamente a los datos del estudio a largo plazo. Es completamente posible una correlación de los valores, consistente en una relación lineal (véase la figura 3). Cualquier punto en el diagrama corresponde a un diámetro determinado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adeyeye C.M., Price J.C., Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres .1. Effect of Formulation Variables on Physical Characteristics, Pharmaceutical Research, 1991; (8): 1377-1383.
- 45 Adeyeye C.M., Price J.C., Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres .2. In-Vitro Dissolution, Pharmaceutical Research, 1994; (11): 575-579.
- Al-Omran M.F., Al-Suwayeh S.A., El-Helw AM., Saleh S.L., Taste masking of diclofenac sodium using microencapsulation, Journal of Microencapsulation, 2002; (19): 45-52.
- Barra J., Lescure F., Doelker E., Taste masking as a consequence of the organisation of powder mixes, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1999; (74): 37-42.
- 50 Barthelemy P., Laforet J.P., Farah N., Joachim J., Compritol (R) 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1999; (47): 87-90.

- Bienz M., Taste masking strategies for drug dosage forms, *Manufacturing Chemist*, 1996; (67): 17-20.
- Breitkreuz J., El-Saleh F., Kiera C., Kleinebudde P., Wiedey W., Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003; (56): 255-260.
- 5 Cerea M., Zheng W.J., Young CR., McGinity J.W., A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004; (279): 127-139.
- Chun M.K., Choi H.K., Preparation and characterization of enrofloxacin/carbopol complex in aqueous solution, *Archives of Pharmacal Research*, 2004; (27): 670-675
- 10 Katsuragi Y., Mitsui Y., Umeda T., Otsuji K., Yamasawa S., Kurihara K., Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors: Selective inhibition of bitterness by phospholipids, *Pharmaceutical Research*, 1997; (14): 720-724.
- Kim E-H., Choi H.K., Preparation of various solid-lipid beads for Drug Delivery of Enrofloxacin, *Drug Delivery*, 2004; (11): 365-370.
- 15 Li F.-Q., Hu J.-H., Deng J.-X., Su H., Xu S., Liu J.-Y., In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets *International Journal of Pharmaceutics*, 2006; (324): 152-157.
- Li S.P., Marlellucci S.A., Bruce R.D., Kinyon A.C., Hay M.B., Higgins J.D., Evaluation of the film-coating properties of a hydroxyethyl cellulose/hydroxypropyl methylcellulose polymer system, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2002; (28): 389-401.
- 20 Lovrecich M., Nobile F., Rubessa F., Zingone G., Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragits, *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; (131): 247-255.
- Lu M.Y.F., Borodkin S., Woodward L., Li P., Diesner C., Hernandez L., Vadnere M., A Polymer Carrier System for Taste Masking of Macrolide Antibiotics, *Pharmaceutical Research*, 1991; (8): 706-712.
- 25 Mirghani A., Idkaidek N.M., Salem M.S., Najib N.M., Formulation and release behavior of diclofenac sodium in Compritol 888 matrix beads encapsulated in alginate, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000; (26): 791-795.
- Ohta M., Buckton G., The use of inverse gas chromatography to assess the acid-base contributions to surface energies of cefditoren pivoxil and methacrylate copolymers and possible links to instability, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004; (272): 121-128.
- 30 Pearnchob N., Dashevsky A., Siepman J., Bodmeier R., Shellac used as coating material for solid pharmaceutical dosage forms: understanding the effects of formulation and processing variables, *Stp Pharma Sciences*, 2003a; (13): 387-396.
- Pearnchob N., Siepman J., Bodmeier R., Pharmaceutical applications of shellac: Moisture protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2003b; (29): 925-938.
- 35 Petereit H.U., Weisbrod W., Formulation and process considerations affecting the stability solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1999; (47): 15-25.
- 40 Prompruk K., Govender T., Zhang S., Xiong C.D., Stolnik S., Synthesis of a novel PEG-block poly(aspartic acid-stat-phenylalanine) copolymer shows potential for formation of a micellar drug carrier, *International Journal of Pharmaceutics*, 2005; (297): 242-253.
- Reitz C., Kleinebudde P., Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms. *European Journal Of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007 doi:10.1016/j.ejpb.2007.03.008
- Roy G., Taste masking in oral pharmaceuticals, *Pharmaceutical technology Europe*, 1994; (18): 84-99.
- 45 Schubert M.A.S.B.C., Thermal analysis of the drystallization and melting behavior of lipid matrices and lipid nanoparticles containing high amounts of lecithin, *International Journal of Pharmaceutics*, 2005; (298): 242-254.
- Shirai Y., Sogo K., Yamamoto K., Kojima K., Fujioka H., Makita H. Nakamura Y., A Novel Fine Granule System for Masking Bitter Taste, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 1993; (16): 172-177.
- Sohi H., Sultana Y., Khar R.K., Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: Recent developments and approaches, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2004; (30): 429-448.

- Suzuki H., Onishi H., Hisamatsu S., Masuda K., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004; (278): 51-61.
- 5 Suzuki H., Onishi U. Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste; *International Journal of Pharmaceutics*, 2003; (251): 123-132.
- Takagi S., Toko K., Wada K., Ohki T., Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001; (90): 2042-2048.
- Zhou F., Vervaet C., Remon J.P., Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins, *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; (133): 155-160.
- 10 Zhou F., Vervaet C., Schelkens M., Lefebvre R., Remon J.P., Bioavailability of ibuprofen from matrix pellets based on the combination of waxes and starch derivatives, *International Journal of Pharmaceutics*, 1998; (168): 79-84.

REIVINDICACIONES

1. Extrudido, que contiene una o varias sustancia/s farmacéuticamente activa/s así como del 30 al 70 % [m/m] de éster de glicerina con ácidos grasos C₁₂-C₂₄ como sustrato lipídico, **caracterizado porque** el extrudido presenta un diámetro de hebra de 0,5 mm o inferior, habiéndose extruido el extrudido por debajo de su punto de fusión.
- 5 2. Extrudido según la reivindicación 1 con un diámetro de hebra de 0,3 mm o inferior.
3. Extrudido según una de las reivindicaciones anteriores, que contiene dibehenato de glicerina como sustrato lipídico.
4. Extrudido según una de las reivindicaciones 1 o 2, que contiene trimiristato de glicerina, tripalmitato de glicerina o triestearato de glicerina como sustrato lipídico.
- 10 5. Extrudido según una de las reivindicaciones 1, 2 o 4, que contiene trimiristato de glicerina como sustrato lipídico.
6. Uso de extrudidos según una de las reivindicaciones anteriores para la preparación de fármacos.
7. Uso según la reivindicación 6 para la preparación de fármacos con enmascaramiento del sabor.
8. Fármaco, que contiene un extrudido según una de las reivindicaciones 1 a 5 así como uno o varios coadyuvantes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

15

Figura 1:

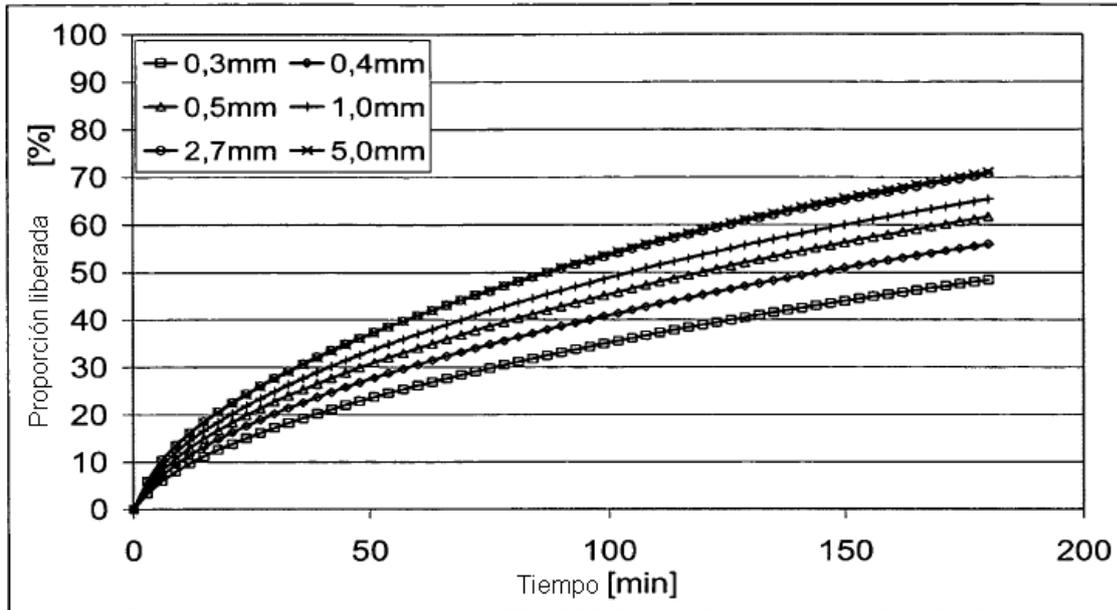


Figura 2:

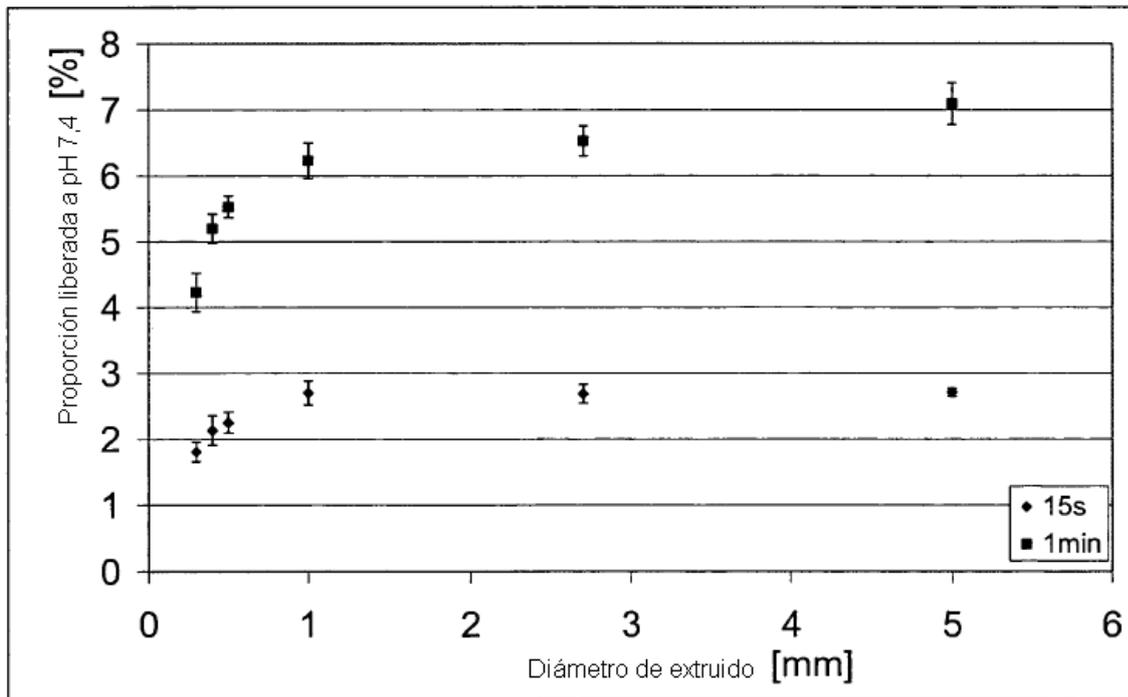


Figura 3:

