

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 472**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2009 PCT/EP2009/008341**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10063387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09763855 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2373287**

54 Título: **Extrudidos con sustancias activas con forma de agujas**

30 Prioridad:

05.12.2008 DE 102008060472

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

09.10.2018

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim , DE**

72 Inventor/es:

**KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO;
HAMANN, HANS-JUERGEN;
KLEINEBUDDE, PETER y
WITZLEB, RIEKE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 685 472 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 sustancias activas con forma de agujas

- 5 La invención se refiere a extrudidos que contienen al menos una sustancia farmacéuticamente activa en forma de agujas, en los que la relación entre el tamaño de partículas de la sustancia farmacéuticamente activa con forma de agujas y el diámetro de la cadena es de al menos 1:20, conteniendo el extrudido una base lipídica como aditivo y habiéndose extrudido el extrudido por debajo del intervalo de fusión de la base contenida en el mismo, y al uso de estos extrudidos para la producción de medicamentos.

Estado de la técnica

Visión general:

- 10 Adeyeye C.M., Price J.C., 1991. Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres. 1. Effect of Formulation Variables on Physical Characteristics. Pharm. Res. 8, 1377-1383.
- Adeyeye C.M., Price J.C., 1994. Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres. 2. In-Vitro Dissolution. Pharm. Res. 11, 575-579.
- 15 Ahrens G., Mentrup E., Maas J., Radau M., 1998. Production of taste-masked preparations of antibacterially active quinolone derivatives. EP 1998/0855183.
- Alderborn G., Nyström C., 1982. Studies on direct compression of tablets. 3. The effect on tablet strength of changes in particle-shape and texture obtained by milling. Acta Pharm. Suec. 19, 147-156.
- Al-Omran M.F., Al-Suwayeh S.A., El-Helw A.M., Saleh S.I., 2002. Taste masking of diclofenac sodium using microencapsulation. J. Microencapsul. 19, 45-52.
- 20 Barra J., Lescure F., Doelker E., 1999. Taste masking as a consequence of the organisation of powder mixes. Pharm. Acta Helv. 74, 37-42.
- Barthelemy P., Laforet J.P., Farah N., Joachim J., 1999. Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 87-90.
- Bienz M., 1996. Taste masking strategies for drug dosage forms. Manufacturing Chemist. 67, 17-20.
- 25 Breitzkreutz J., El-Saleh F., Kiera C., Kleinebudde P., Wiedey W., 2003. Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder. Eur. J. Pharm. Biopharm. 56, 255-260.
- Cabrera F.A., 2002. Solid Phase Dispersion of Quinolone-OR Naphthyridonecarboxylic acids. WO 2002/058669.
- Cerea M., Zheng W.J., Young C.R., McGinity J.W., 2004. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. Int. J. Pharm. 279, 127-139.
- 30 Chun M.K., Choi H.K., 2004. Preparation and characterization of enrofloxacin/carbopol complex in aqueous solution. Arch. Pharm. Res. 27, 670-675.
- Farah N., Barthelemy P., Joachim J., 1998. Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix. WO 1998/14176.
- 35 Huber G.R., Jones D.R., Kuenzi J.C., Kuenzi K.D., Cabrera F.A., 2003. Animal Feeds including Actives and Methods of using same. WO 2003/030653.
- Jbilou M., Ettabia A., Guyot-Hermann A.M., Guyot J.C., 1999. Ibuprofen Agglomerates Preparation by Phase Separation. Drug Dev. Ind. Pharm. 25, 297-305.
- Kalbe J., Hopkins T., 1998. Orally administrable granules of hexahydropyrazine derivatives. WO 1998/03157.
- 40 Katsuragi Y., Mitsui Y., Umeda T., Otsuji K., Yamasawa S., Kurihara K., 1997. Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors: Selective inhibition of bitterness by phospholipids. Pharm. Res. 14, 720-724.
- Kim E.-H., Choi H.K., 2004. Preparation of various solid-lipid beads for Drug Delivery of Enrofloxacin. Drug Deliv. 11, 365-370.
- Li F.-Q., Hu J.-H., Deng J.-X., Su H., Xu S., Liu J.-Y., 2006. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol® 888 ATO-based matrix tablets. Int. J. Pharm. 324, 152-157.
- 45 Li S.P., Martellucci S.A., Bruce R.D., Kinyon A.C., Hay M.B., Higgins J.D., 2002. Evaluation of the film-coating properties of a hydroxyethyl cellulose/hydroxypropyl methylcellulose polymer system. Drug Dev. Ind. Pharm. 28,

389-401.

Lovrecich M., Nobile F., Rubessa F., Zingone G., 1996. Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragits. *Int. J. Pharm.* 131, 247-255.

5 Lu M.Y.F., Borodkin S., Woodward L., Li P., Diesner C., Hernandez L., Vadnere M., 1991. A Polymer Carrier System for Taste Masking of Macrolide Antibiotics. *Pharm. Res.* 8, 706-712.

Moisesescu C., Jana C., Habelitz S., Carl G., Rüssel C., 1999. Oriented fluoroapatite glass-ceramics. *J. Noncry. Sol.* 248, 176-182.

Mirghani A., Idkaidek N.M., Salem M.S., Najib N.M., 2000. Formulation and release behavior of diclofenac sodium in Compritol® 888 ATO matrix beads encapsulated in alginate. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 791-795.

10 Nabil, F. et al., 1998. Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix. FR2753904 (A1).

15 Ohta M., Buckton G., 2004. 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. *Int. J. Pharm.* 272, 121-128.

Pearnchob N., Dashevsky A., Siepmann J., Bodmeier R., 2003a. Shellac used as coating material for solid pharmaceutical dosage forms: understanding the effects of formulation and processing variables. *Stp Pharma Sciences.* 13, 387-396.

20 Pearnchob N., Siepmann J., Bodmeier R., 2003b. Pharmaceutical applications of shellac: Moisture protective and taste masking coatings and extended-release matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29, 925-938.

Petereit H.U., Weisbrod W., 1999. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47, 15-25.

Petereit H.U., Meier C., Gryczke A., 2003. Melt extrusion of active substance salts. WO 2003/072083.

25 Petereit H.U., Meier C., Gryczke A., 2004. Process for the production of an oral drug form with direct disintegration and active substance release. WO 2004/066976.

Prompruk K., Govender T., Zhang S., Xiong C.D., Stolnik S., 2005. Synthesis of a novel PEG-blockpoly (aspartic acid-stat-phenylalanine) copolymer shows potential for formation of a micellar drug carrier. *Int. J. Pharm.* 297, 242-253.

Rasenack N., Müller B.W., 2002. Crystal habit and tableting behaviour. *Int. J. Pharm.* 244, 45-57.

30 Reitz C., Kleinebudde P., 2007. Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 440-448.

Schubert M.A., Schicke B.C., Müller-Goymann C.C., 2005. Thermal analysis of the crystallization and melting behavior of lipid matrices and lipid nanoparticles containing high amounts of lecithin. *Int. J. Pharm.* 298, 242-254.

35 Shirai Y., Sogo K., Yamamoto K., Kojima K., Fujioka H., Makita H., Nakamura Y., 1993. A Novel Fine Granule System for Masking Bitter Taste. *Biol. Pharm. Bull.* 16, 172-177.

Sohi H., Sultana Y., Khar R.K., 2004. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: Recent developments and approaches. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 429-448.

Suzuki H., Onishi H., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., 2003. Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste. *Int. J. Pharm.* 251, 123-132.

40 Suzuki H., Onishi H., Hisamatsu S., Masuda K., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., 2004. Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling. *Int. J. Pharm.* 278, 51-61.

Takagi S., Toko K., Wada K., Ohki T., 2001. Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue. *J. Pharm. Sci.* 90, 2042-2048.

Thombre A.G., 2004. Palatable controlled-release formulations for companion animals. WO 2004/014346.

45 Wang H., Zhang R., 1995. Compaction behaviour of paracetamol powders of different crystal shapes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 863-868.

Windbergs M., Strachan C.J., Kleinebudde P., 2008 Understanding the solid-state behaviour of triglyceride solid

lipid extrudates and its influence on dissolution. Eur. J. Pharm. Biopharm. In Press.

Wong L.W., Pilpel N., 1990. The effect of particle shape on the mechanical properties of powders. Int. J. Pharm. 59, 145-154.

Yue Y., Moisesescu C., Carl G., Rüssel C., 1999. Influence of suspended iso- and anisometric crystals on the flow behaviour of fluoroapatite glass melts during extrusion. Physics and Chemistry of Glasses. 40, 243-247.

Zhou F., Vervaet C., Remon J.P., 1996. Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins. Int. J. Pharm. 133, 155-160.

Zhou F., Vervaet C., Schelkens M., Lefebvre R., Remon J.P., 1998. Bioavailability of ibuprofen from matrix pellets based on the combination of waxes and starch derivatives. Int. J. Pharm. 168, 79-84.

10 Debate del estado de la técnica

El enmascaramiento del sabor de sustancias farmacéuticas amargas es importante para mejorar el cumplimiento de la terapia con medicamentos humanos, no sólo para formulaciones pediátricas, sino también en medicamentos veterinarios. El tipo más sencillo de enmascaramiento del sabor es la adición de aromas, lo cual puede suponer un problema con sustancias muy amargas y muy hidrosolubles (Bienz, 1996). También se ha descrito el enmascaramiento del sabor mediante el procesamiento de una sustancia activa en gránulos con un vehículo hidrófobo (Kalbe y Hopkins, 1998). Otra posibilidad es el recubrimiento de formulaciones de fármacos. Son ejemplos de materiales usados para esto Eudragit E (Cerea y col., 2004; Lovrecich y col., 1996; Ohta and Buckton, 2004; Petereit and Weisbrod, 1999), goma laca (Pearnchob y col., 2003b; Pearnchob y col., 2003a) y derivados de celulosa (Al-Omran y col., 2002; Li y col., 2002; Shirai y col., 1993). El inconveniente del Eudragit E es que el enmascaramiento del sabor se basa en una interacción iónica entre un aditivo catiónico y sustancias activas aniónicas. El inconveniente de la goma laca es que es un polímero natural, cuya composición puede variar. Aparte de esto, el recubrimiento de las formulaciones de fármacos supone una etapa de procesamiento adicional que aumenta el coste y el tiempo. Además, se han descrito dispersiones sólidas de ácidos quinolona- o naftiridonacarboxílicos en una matriz insoluble de goma laca (Cabrera, 2002).

También se usan resinas de intercambio iónico y complejos de inclusión para enmascarar el sabor. La utilidad de las resinas de intercambio iónico está limitada por el hecho de que la sustancia farmacéutica debe tener propiedades iónicas (Chun and Choi, 2004; Lu y col., 1991; Prompruk y col., 2005). Los complejos de inclusión sólo pueden cargarse con pequeñas cantidades de sustancias farmacéuticas (Sohi y col., 2004).

También pueden usarse bases de lípidos para enmascarar el sabor. Se han descrito formulaciones de fármacos monolíticas basadas en grasa hidrogenada, que también contienen lecitina y edulcorantes para enmascarar el sabor (Suzuki y col., 2003; Suzuki y col., 2004). El inconveniente aquí es que durante el procedimiento de producción los lípidos deben estar completamente fundidos, lo cual puede ocasionar inestabilidad física. Además, se han usado grasa hidrogenada, diestearato de glicerol y ácido esteárico como aglutinantes lipófilos en extrusión en frío siendo también necesario en este caso el uso de Eudragit E como recubrimiento para conseguir el enmascaramiento del sabor (Breitkreutz y col., 2003). También se ha descrito la extrusión de grasas por debajo de su punto de fusión para la producción de formulaciones de fármacos, aunque no con el objetivo de enmascarar el sabor (Reitz and Kleinebudde, 2007; Windbergs y col., 2008).

Se han obtenido formulaciones con el sabor enmascarado con inhibidores de girasa de tipo quinolona mezclando la sustancia activa con ácidos grasos superiores y, si es necesario, otros aditivos, calentando y granulando o pulverizando después de la refrigeración (Ahrens y col., 1998). También se han producido pequeños conglomerados basados en ceras (Adeyeye and Price, 1991; Adeyeye and Price, 1994; Zhou y col., 1996; Zhou y col., 1998). Los estudios demostraron que la liberación de las sustancias activas depende del punto de fusión de la cera usada y de su concentración en el pequeño bloque conglomerado. Cuanto mayor sea el punto de fusión y el contenido de cera, menor será la liberación. Otra posibilidad para enmascarar el sabor se describe por Kim y Choi (2004), que prepararon un núcleo de manteca de cacao o grasa hidrogenada y la sustancia activa y le proporcionaron un recubrimiento de alginato sódico o carragenina. Sin embargo, en el procedimiento la grasa estaba completamente fundida, lo cual era un inconveniente por razones de estabilidad, y además la etapa de producción para el recubrimiento era una etapa de procesamiento adicional.

Además, se ha descrito Compritol® 888 ATO como componente formador de matriz. Los pequeños bloques conglomerados estaban constituidos por Compritol® fundido, la sustancia activa y un recubrimiento de polisacárido (Mirghani y col., 2000). En otro estudio, se prensaron comprimidos de matriz directamente a partir de una mezcla en polvo o una dispersión sólida pulverizada. Los comprimidos de la dispersión sólida pulverizada presentaron mejor enmascaramiento del sabor, aunque para la producción de estos comprimidos, el Compritol® tenía que fundirse completamente (Li y col., 2006). Barthelemy usó Compritol® para recubrir pequeños bloques conglomerados y gránulos de teofilina. En este caso la grasa también estaba completamente fundida (Barthelemy y col., 1999).

El uso de fosfolípidos es otra posibilidad para enmascarar el sabor amargo, pero no otros tipos de sabores (Katsuragi y col., 1997; Takagi y col., 2001). Además, la adición de fosfolípidos afecta a la cristalinidad de los lípidos,

lo cual puede ocasionar inestabilidad (Schubert, 2005). El enmascaramiento del sabor de los polvos es posible mediante la deposición de pequeñas partículas aditivas sobre grandes partículas de sustancia activa (Barra y col., 1999).

También se ha descrito pienso para animales en el que se han incorporado sustancias activas mediante extrusión (Huber y col., 2003). Por medio de la extrusión en estado fundido de una sustancia farmacéutica básica y un polímero de metacrilato, Petereit y col. obtuvieron extrudidos con el sabor enmascarado que posteriormente se trituraron para formar gránulos o polvo (Petereit y col., 2003) y una forma de fármaco de disgregación rápida mezclando los dos componentes con un ácido graso de cadena media a larga en el material fundido. Después de la solidificación, el producto se trituró y se incluyó en una matriz hidrosoluble (Petereit y col., 2004). Se han estudiado medicamentos con liberación controlada, que contenían la sustancia activa en una matriz lipídica de ésteres de behenato y un diluyente hidrófobo (Nabil y col., 1998). Thombre describe una formulación para mascotas en forma de múltiples partículas con un aditivo de enmascaramiento del sabor (Thombre, 2004).

En la solicitud de patente en trámite "Extrudates with improved taste masking" (extrudidos con enmascaramiento del sabor mejorado) (solicitud de patente alemana, número de archivo 102007026550.8, véase también la solicitud PCT correspondiente N° PCT/EP2008/004218) se describieron extrudidos farmacéuticamente útiles con un diámetro de cadena de 0,5 mm y menor. Estos extrudidos son adecuados para el enmascaramiento del sabor de sustancias farmacéuticas.

El documento EP 1 690 528 A1 se refiere a un procedimiento para la producción de fórmulas de dosificación que comprende una dispersión sólida de una sustancia activa microcristalina en el que un polímero termoplástico se funde con una temperatura de transición vítrea (T_g) de menos de 40° C y una sustancia activa se disuelve de manera homogénea en la masa fundida, en la masa obtenida se inicia la cristalización de la sustancia activa a una temperatura en o por encima de la temperatura T_g del polímero y la masa se enfría a una temperatura por debajo de la temperatura T_g del polímero.

Sin embargo, en la extrusión de mezclas que contienen sustancias farmacéuticas en forma de agujas, surgen dificultades inesperadas: si la forma cristalina de las sustancias farmacéuticas usadas tiene forma de aguja, pueden realizarse procedimientos de producción que no son estables y reproducibles, aunque la longitud de las agujas sea notablemente menor que el diámetro de la cadena. En principio, se conocían dificultades de procesamiento con sustancias farmacéuticas con forma de aguja asociadas con otras tecnologías de producción. En diversos estudios se ha demostrado que las propiedades de los polvos y los comprimidos resultantes dependen de la forma de las partículas de las sustancias usadas (Alderborn and Nyström, 1982; Wong and Pilpel, 1990). Por ejemplo, el paracetamol en el hábito cristalino con forma de aguja puede comprimirse en comprimidos mucho peor que cuando está en otras formas cristalinas, lo cual se manifiesta en un descascarillado de los comprimidos y poca fluidez del polvo (Wang & Zhang, 1995). En la forma cristalina con forma de aguja, el ibuprofeno también presentaba propiedades de fluidez, cohesivas y adhesivas muy deficientes y era necesario un alto aporte de energía para la compactación y formación de los comprimidos, y los comprimidos resultantes eran mecánicamente inestables. Por medio de la aglomeración o recristalización en formas cristalinas isométricas, pudieron mejorarse notablemente las propiedades de formación de comprimidos del ibuprofeno (Jbilou y col., 1999; Rasenack and Müller, 2002).

Sin embargo, por lo que respecta al procedimiento de extrusión, se sabía por el procesamiento del vidrio que las partículas con forma de aguja se disponen en la dirección de extrusión. En este caso, se deseaba un alineamiento para conseguir propiedades anisotrópicas en los vidrios producidos (Moisesescu y col., 1999). En comparación con las partículas isométricas, la viscosidad de la masa de vidrio reblandecida durante la extrusión en estado fundido era notablemente mayor si contenía partículas con forma de agujas (Yue y col., 1999).

El especialista en la técnica no habría esperado ningún problema siempre que el tamaño de partículas fuera menor, en un factor considerable (por ejemplo 5), que el diámetro de la cadena, en particular porque podría suponer con toda certeza que las partículas se alinearían por sí mismas de forma paralela, lo cual es favorable para la extrusión.

Sin embargo, sorprendentemente, surgen problemas en la extrusión de mezclas que contienen sustancias activas con forma de agujas: los problemas en el procedimiento de producción se manifiestan en forma de acumulaciones delante de la tobera plana, de forma que las aberturas de la tobera se bloquean y como resultado de esto se eleva la presión delante de la tobera plana de la extrusora. Aparte de esto, las mezclas de polvo fluyen tan mal que es casi imposible mantener una velocidad de alimentación constante a altas velocidades de procesamiento.

Para conseguir un procedimiento de extrusión satisfactorio para sustancias activas con forma de agujas, son posibles diversas estrategias: las modificaciones en la fórmula, por ejemplo la variación de la base lipídica, la adición de otros aditivos o experimentos con diversas cargas de sustancias activas no producen suficientes mejoras. Además, pueden usarse toberas planas con un ensanchamiento gradual del canal de la tobera en la dirección de procesamiento, sin embargo, en el presente caso, en algunas circunstancias esto conlleva un deterioro en la uniformidad del procedimiento. Incluso la extrusión a través de toberas planas con superficies especialmente lisas en las perforaciones de abertura no produce ningún cambio significativo. Como otra variación del equipo, pueden usarse diferentes configuraciones de tornillo, pero esto no produce ninguna mejora. Además, pueden variarse los parámetros de temperatura, velocidad de alimentación y velocidad de revolución del tornillo del procedimiento. Son

posibles temperaturas de extrusión desde 20°C por debajo del intervalo de fusión del lípido usado hasta un valor dentro del intervalo de fusión. A una temperatura demasiado baja, las toberas se bloquean inmediatamente y la presión se eleva muy rápido, y a una temperatura demasiado elevada, los lípidos se funden completamente y salen de la tobera como una pasta blanda.

- 5 Sin embargo, se ha descubierto que con diámetros de tobera mayores se consiguen ciertas mejoras. Como ninguna de las otras modificaciones mejora decisivamente el procedimiento, el polvo de sustancia activa se tritura (por ejemplo, en un molino de chorro de aire); las estructuras cristalinas con forma de agujas se pulverizan mediante la trituración. Se ha descubierto que a un tamaño de partículas suficientemente pequeño pueden producirse extrudidos sin ningún problema. El procedimiento de extrusión con una sustancia activa suficientemente triturada en partículas
- 10 finas, por regla general se realiza de forma uniforme y reproducible a presión constante, incluso con una carga elevada de sustancia farmacéutica (por ejemplo del 50% o incluso de hasta el 80%) y un diámetro de tobera de, por ejemplo, 0,3 mm o incluso sólo de 0,2 mm.

Por lo tanto, la invención se refiere a:

- extrudidos que contienen al menos una sustancia farmacéuticamente activa en forma de agujas, caracterizados porque la relación entre el tamaño de partículas de la sustancia farmacéuticamente activa con forma de agujas y el diámetro de la cadena es de al menos 1:20, porque el extrudido contiene una base lipídica como aditivo, y porque el extrudido se ha extrudido por debajo del intervalo de fusión de la base contenida en el mismo.
 - al uso de los extrudidos mencionados anteriormente para la producción de medicamentos.
- 20 La relación entre el tamaño de partículas de las sustancias farmacéuticamente activas con forma de agujas y el diámetro de la cadena normalmente es de al menos 1:15, según la presente invención, como se reivindica, de al menos 1:20, de una forma particularmente preferida de al menos 1:25, de una forma particularmente más preferida de al menos 1:50, y en particular de al menos 1:100.

- 25 En caso de duda, debe entenderse que en el presente documento el tamaño de partículas se refiere al valor $d(0,9)$ determinado por difracción láser. En el sentido de esta invención, se entiende que $d(0,9)$ se refiere a una distribución de tamaños de partículas basada en el volumen en la que el 90% de todas las partículas tienen una dimensión (diámetro) menor o igual que este valor (ocasionalmente los términos $d(90)$ o $d(v,90)$ se usan también para esto, el último para aclarar que ésta es una distribución de tamaños de partículas basada en el volumen). Los términos $d(0,5)$, $d(0,1)$ y similares deben entenderse de forma correspondiente. Los tamaños de partículas indicados
- 30 en el presente documento se determinaron por el procedimiento de difracción láser con el Malvern Mastersizer 2000 (unidad de dispersión Hydro 2000G) y el modo de evaluación de difracción de Fraunhofer, ya que no se conocen los índices de refracción de las partículas de sustancia activa. Para esto, se dispersó previamente una cantidad adecuada de la solución de muestra con 2-3 ml de un medio de dispersión (por ejemplo, una solución acuosa de dioctil sulfosuccinato sódico al 0,1% para praziquantel o etanol para mesalazina) con agitación. Después, la
- 35 dispersión se suministró en la unidad de dispersión del instrumento con agitación (300 rpm) y bombeo (900 rpm) y se realizó la medición. El software de evaluación dio una lectura del tamaño de partículas como valores de $d(0,9)$ o $d(0,5)$ o similares).

- Las partículas de sustancia activa que son demasiado solubles en disolventes comunes (por ejemplo cafeína) se dispersan en seco con una unidad adecuada (por ejemplo, alimentador de polvo seco Scirocco 2000) por medio de
- 40 un flujo de aire a una presión de aire de 50 kPa (0,5 bar).

El diámetro de la cadena del material extrudido de acuerdo con la invención preferiblemente es de 0,5 mm como máximo, de una forma particularmente preferida de 0,3 mm como máximo. Normalmente pueden usarse extrudidos con un diámetro mayor de 0,1 mm, preferiblemente mayor de 0,2 mm. Con extrudidos no cilíndricos, la longitud máxima del borde o la longitud de la elipse es de 0,5 mm como máximo, preferiblemente de 0,3 mm como máximo.

- 45 Los extrudidos contienen una base adecuada para la extrusión hecha de un material termoplásticamente deformable o una mezcla de varios materiales deformables termoplásticamente y, si es necesario, agentes auxiliares y aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales.

- La base está constituida por materiales termoplásticamente deformables tales como polímeros, por ejemplo poliacrilatos o derivados de celulosa, lípidos, por ejemplo acilglicéridos, tensioactivos, por ejemplo monoestearato de glicerol o estearato sódico, macrogoles, por ejemplo polietilenglicol 6000, azúcares o alcoholes de azúcares, por ejemplo manitol o xilitol. De acuerdo con la invención, tal como se reivindica en las reivindicaciones el extrudido contiene una base lipídica. Como base lipídica son adecuadas, por ejemplo, bases grasas, en particular ésteres de glicerol, y éstos preferiblemente son ésteres con ácidos grasos C12-C24. Como ésteres de glicerol pueden mencionarse diésteres de glicerol tales como, por ejemplo, dibehenato de glicerol, triésteres de glicerol tales como,
- 50 por ejemplo, trilaurato de glicerol, trimiristato de glicerol, tripalmitato de glicerol o triestearato de glicerol, y mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol tales como, por ejemplo, palmitoestearato de glicerol. También pueden mencionarse triglicéridos basados en manteca de coco, aceite de palma y/o aceite de semilla de palma (tales como,
- 55

por ejemplo, las grasas hidrogenadas que pueden obtenerse en el mercado con el nombre Witocan®). También se pueden usar mono o diglicéridos de ácido cítrico y/o ácido láctico.

Además, pueden mencionarse ceras, en particular las que tienen de 30 a 60 átomos de carbono, tales como palmitato de cetilo.

- 5 Estos lípidos se pueden adquirir en el mercado, por ejemplo, con los nombres Precirol®, Compritol® y Dynasan®.

Un ejemplo particularmente preferido de la serie de diésteres de glicerol es el dibehenato de glicerol (por ejemplo, Compritol® 888 ATO, que principalmente contiene dibehenato de glicerol pero también monobehenato de glicerol y tribehenato de glicerol). Son ejemplos particularmente preferidos de la serie de triésteres de glicerol el trimiristato de glicerol (por ejemplo, Dynasan® 114), tripalmitato de glicerol (por ejemplo, Dynasan® 116) y triestearato de glicerol (por ejemplo, Dynasan® 118).

Preferiblemente, las bases grasas están en forma de polvo. Muchos lípidos son polimorfos y pueden formar en algunas circunstancias formas metaestables en caso de cambios de temperatura y presión. Durante el almacenamiento en algunas circunstancias, pueden producirse conversiones de las modificaciones y pueden formarse modificaciones más estables. De acuerdo con las descripciones en la bibliografía [Reitz and Kleinebudde, 2007; Windbergs y col., 2008], los triésteres de glicerol (conocidos, por ejemplo, como Dynasan®), en particular el trimiristato de glicerol (Dynasan 114®) o también el tripalmitato de glicerol (por ejemplo, Dynasan®116) o el triestearato de glicerol (por ejemplo, Dynasan®118), son comparativamente estables frente a estos cambios y, por lo tanto, son particularmente adecuados como base lipídica para medicamentos.

En particular, las sustancias usadas como bases grasas a menudo se venden como mezclas, por ejemplo, de mono-, di- y/o triglicéridos. Se prefieren a éstas las bases grasas homogéneas, que esencialmente están constituidas únicamente por un componente. Las formulaciones producidas con estos aditivos se caracterizan por una buena estabilidad durante el almacenamiento.

La cantidad de base (hecha de materiales termoplásticamente deformables) usada depende de la cantidad de las otras sustancias contenidas en el extrudido. Normalmente se usa del 15 al 99% [p/p], preferiblemente del 20 al 99% [p/p], de una forma particularmente preferida del 25 al 80% [p/p], de una forma particularmente más preferida del 30 al 70% [p/p].

Las bases usadas, en particular las bases lipídicas, por regla general tienen un intervalo de fusión cuyo límite inferior normalmente es de al menos 50°C, preferiblemente de al menos 60°C.

Los extrudidos de acuerdo con la invención, si es necesario, pueden contener uno o más agentes auxiliares y aditivos adicionales. Son posibles como éstos: reguladores de la fluidez, preferiblemente dióxido de silicio coloidal a una concentración del 0,2 al 2% [p/p], lubricantes, preferiblemente estearato de magnesio o dibehenato cálcico a una concentración del 0,2 al 5% [p/p], y tensioactivos, preferiblemente lecitina, a una concentración del 0,5 al 10% [p/p]. Además pueden usarse antioxidantes, y por ejemplo son adecuados el butilhidroxianisol (BHA) o butilhidroxitolueno (BHT), que se usan en cantidades normales, por regla general del 0,01 al 0,5% [p/p], preferiblemente del 0,05 al 0,2% [p/p]. La liberación de la sustancia activa puede controlarse, por ejemplo, mediante la adición de los denominados materiales formadores de poros. Son ejemplos de estos azúcares, en particular lactosa, polioles, en particular manitol o polietilenglicoles (PEG), preferiblemente PEG 1500 a 10000, de una forma particularmente preferida PEG 1500 a 6000, por ejemplo PEG 1500 (Macrogol 1500). Los materiales formadores de poros se usan a una concentración del 5 al 40% [p/p], preferiblemente a una concentración del 5 al 20% [p/p]. Otra posibilidad para influir en la liberación de la sustancia activa es la adición de coadyuvantes de disgregación. Además, pueden usarse los denominados superdisgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa sódica o carboximetilalmidón sódico reticulado. Los superdisgregantes se usan a una concentración del 1 al 15% [p/p], preferiblemente a una concentración del 3 al 10% [p/p]. De forma alternativa a esto, pueden usarse sustancias que sean solubles en ácidos y/o desprendan dióxido de carbono tales como carbonato de magnesio o carbonato cálcico. Las sustancias de liberación de dióxido de carbono se usan a una concentración del 5 al 15% [p/p], preferiblemente a una concentración del 5 al 10% [p/p].

Además, los extrudidos de acuerdo con la invención pueden contener agentes antiestáticos. Esto se recomienda particularmente si las cargas electrostáticas afectan a la extrusión. Las cargas electrostáticas pueden producir el bloqueo de las aberturas de las toberas, lo cual puede impedirse por la adición de agentes antiestáticos. Como agentes antiestáticos, preferiblemente puede usarse PEG, siendo posibilidades particulares PEG 1500 a 6000. El PEG debe estar preferiblemente en forma de polvo y fundido durante la extrusión, para ejercer un efecto antiestático. Por lo tanto, con la adición de PEG como agente antiestático, la temperatura de fusión del PEG debe ser suficientemente baja de forma que en la extrusión el PEG se funda, pero no la base grasa usada. En la práctica, no se producen cargas estáticas con todas las bases. Se observan, sobre todo, con triésteres de ácidos grasos de glicerol con ácidos grasos, tales como por ejemplo trimiristato de glicerol, tripalmitato de glicerol o triestearato de glicerol.

Por lo tanto, con el uso de estas bases se recomienda añadir un agente antiestático a la mezcla a extrudir para

asegurar una extrusión sin problemas. Los agentes antiestáticos se usan a una concentración de al menos el 5% [p/p], preferiblemente de al menos el 10% [p/p]. Normalmente no se usa más del 30% [p/p].

Como sustancias farmacéuticamente activas, pueden usarse sustancias activas de fármacos, y en particular aquellas cuyo sabor desagradable tiene que enmascarse.

- 5 De acuerdo con la invención, se usan sustancias activas que tienen forma de agujas. Como regla general, éstas son cristales con forma de agujas.

En este documento, debe entenderse que "agujas" o "con forma de agujas" se refiere a partículas cuya longitud es notablemente mayor que su diámetro, siendo la relación longitud/diámetro de al menos 3:1, preferiblemente mayor de 5:1, de una forma particularmente preferida mayor de 10:1, y de una manera particularmente más preferida mayor de 20:1. Como las agujas por regla general no son redondas, en caso de duda debe entenderse que "diámetro" se refiere a la mayor dimensión perpendicular a la longitud.

Esencialmente no hay una gran restricción en la elección de la sustancia activa con forma de agujas, ya que no es necesario fundirla. Debido a la acción de enmascaramiento del sabor del extrudido, preferiblemente son adecuadas para sustancias activas con sabor desagradable, por ejemplo, amargo.

- 15 Las sustancias activas pueden pertenecer, por ejemplo, a los siguientes grupos: antibióticos, fármacos contra protozoos parasitarios, antihelmínticos, agentes estimuladores del metabolismo y sustancias inhibitoras de la inflamación.

Por supuesto, la expresión sustancia activa también incluye sales y solvatos con forma de aguja.

- 20 Como ejemplo específico de una sustancia activa, puede mencionarse la mesalazina. La mesalazina es una sustancia farmacéutica inhibidora de la inflamación que se usa contra enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. Es muy poco soluble en agua, tiene un punto de fusión de 280°C y una forma cristalina con forma de agujas.

Otro ejemplo es la cafeína cristalina.

- 25 Como ejemplo específico preferido de una sustancia activa con forma de agujas, puede mencionarse el praziquantel, un antihelmíntico conocido desde hace mucho tiempo que es activo contra tenias y esquistosomas. Es poco soluble en agua y tiene un punto de fusión de 139°C y una forma cristalina con forma de agujas. Normalmente se usa una calidad triturada en un molino de pernos con un tamaño de partículas de 25 µm, expresado como d(0,9), medido por difracción láser (Fig. 1).

- 30 Mediante la inclusión en una matriz lipófila, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa usada, puede conseguirse una liberación retardada y por lo tanto un efecto retardado.

- 35 La cantidad de sustancia activa usada en los extrudidos depende de la potencia de acción y de la dosificación deseada. Se ha descubierto que pueden producirse incluso extrudidos con concentraciones de sustancia activa elevadas de hasta el 80% [p/p], preferiblemente de hasta el 70% [p/p], es de una forma particularmente preferida de hasta el 60% [p/p]. Son ejemplos de intervalos de concentraciones normales del 1 al 80% [p/p], preferiblemente del 5 al 70% [p/p] y de una forma particularmente preferida del 30 al 60% [p/p].

- 40 Los extrudidos de acuerdo con la invención se producen mezclando los materiales de partida (la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas, la base y si es necesario los agentes auxiliares y aditivos) y después realizando la extrusión. Las extrusiones preferiblemente se realizan a una temperatura que no conduce a la fusión completa de los materiales termoplásticamente deformables, y de hecho normalmente se realiza a una temperatura en la región de la temperatura ambiente, preferiblemente de 40°C, hasta un valor por debajo del intervalo de fusión de los materiales termoplásticamente deformables. En la práctica, esto normalmente se basa en el intervalo de fusión indicado para la base en cuestión. Por norma general, la temperatura de extrusión se fija a un valor no inferior a 20°C, preferiblemente 15°C, de una forma particularmente preferida 10°C, por debajo del límite inferior del intervalo de fusión de la base, en particular la base grasa. De acuerdo con la invención, la temperatura de extrusión se fija a un valor no mayor que el límite inferior del intervalo de fusión de la base, preferiblemente 1°C inferior, de una forma particularmente preferida 5°C inferior. El objetivo es evitar la extrusión de una pasta blanda. El procedimiento de extrusión debe realizarse a una temperatura del material tan constante como sea posible. Para este fin son especialmente adecuadas extrusoras de tornillo, en particular extrusoras de doble tornillo. La cadena extrudida preferiblemente tiene una sección circular y un diámetro como el indicado anteriormente. La cadena extrudida puede cortarse directamente tras la extrusión con una cuchilla o en una etapa separada por trituración suave en un molino normal, por ejemplo, en un molino centrífugo. El tamaño del grano del producto obtenido depende del diámetro de la tobera usada, y las cadenas cortadas tienen como máximo una longitud que corresponde a tres veces el diámetro de la cadena. Son tamaños típicos de grano, por ejemplo, de 300 a 500 µm o incluso de 200 a 500 µm en caso de un diámetro de tobera más pequeño. De acuerdo con una realización preferida, el producto triturado también puede tamizarse. De esta manera, puede retirarse la fracción fina.

- Debe entenderse que la afirmación usada ocasionalmente en el presente documento de que los extrudidos se extruyen por debajo de su punto de fusión significa que, como se ha indicado anteriormente, los extrudidos se extruyen a una temperatura a la que la base termoplástica usada aún no se ha fundido completamente. A menudo otros componentes, por ejemplo las sustancias activas, tienen un mayor punto de fusión. Estos extrudidos son adecuados para el enmascaramiento del sabor de componentes de sabor desagradable.
- Después de la trituración suave, los extrudidos de acuerdo con la invención, si es necesario, pueden procesarse adicionalmente en formulaciones de fármaco adecuadas. La adición de otros aditivos ocasionalmente es necesaria para el procesamiento adicional. Las formas farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención son comprimidos, que si es necesario pueden tener formas adecuadas para la aplicación deseada. Otras formas farmacéuticas que son posibles son pastas, suspensiones, sellos, cápsulas, etc.
- Los extrudidos o medicamentos de acuerdo con la invención generalmente son adecuados para el uso en el ser humano y en los animales. Preferiblemente se usan en la cría de animales y en la reproducción de animales en agricultura, ganadería, zoológicos, animales de laboratorio y experimentales y "animales con fines recreativos" y en particular en mamíferos.
- Los animales agrícolas y de ganadería incluyen mamíferos tales como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, carabaos, monos, conejos, gamos, renos, animales de peletería tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, y aves tales como por ejemplo, pollos, gansos, pavos, patos, palomas y avestruces. Son ejemplos de animales agrícolas preferidos vacas, ovejas, cerdos y pollos.
- Los animales de laboratorio y experimentales incluyen perros, gatos, conejos y roedores tales como ratones, ratas, cobayas y hámsteres.
- Las mascotas incluyen perros, gatos, caballos, conejos, roedores tales como hámsteres, cobayas, ratones, y también reptiles, anfibios y aves para mantener en hogares y en zoológicos.
- Los extrudidos normalmente se usan por vía entérica, particularmente por vía oral, directamente o en forma de preparaciones adecuadas (formas farmacéuticas).
- El uso entérico se realiza, por ejemplo, por vía oral en forma de gránulos, comprimidos, cápsulas, pastas, suspensiones o pienso animal medicado. Una opción para la administración oral es el denominado recubrimiento con aditivos siendo éstos un polvo, gránulos o una pasta que se pone sobre el pienso del animal y se ingiere con el pienso.
- Son preparaciones adecuadas:
- preparaciones sólidas, tales como, por ejemplo, gránulos, pequeños bloques conglomerados, comprimidos, bolos y cuerpos moldeados que contienen la sustancia activa.
- Para la producción de preparaciones sólidas, los extrudidos triturados se mezclan con vehículos adecuados, si es necesario con la adición de aditivos, y se llevan a la forma deseada.
- Como vehículos, pueden mencionarse todas las sustancias sólidas inertes fisiológicamente compatibles. Las sustancias inorgánicas y orgánicas se usan como tales. Son ejemplos de sustancias inorgánicas sal común, carbonatos tales como carbonato cálcico, carbonatos de hidrógeno, óxidos de aluminio, ácidos silícicos, alúminas, dióxido de silicio precipitado o coloidal y fosfatos.
- Son ejemplos de sustancias orgánicas azúcar, celulosa, productos alimentarios y alimentos para animales tales como leche en polvo, harina de origen animal, harina de cereales y cebada molida y almidones.
- Los aditivos son conservantes, antioxidantes y colorantes. Los aditivos adecuados y las cantidades necesarias a añadir se conocen esencialmente por la persona especialista en la técnica. Como conservante, puede mencionarse por ejemplo el ácido sórbico. Como antioxidantes son adecuados, por ejemplo, butilhidroxianisol (BHA) o butilhidroxitolueno (BHT). Posibles colorantes son los colorantes orgánicos e inorgánicos o pigmentos adecuados para fines farmacéuticos tales como, por ejemplo, óxido de hierro.
- Otros aditivos adecuados son lubricantes y agentes separadores tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonita, sustancias para promover la disgregación tales como almidón o polivinilpirrolidona reticulada, aglutinantes tales como, por ejemplo, almidón, gelatina o polivinilpirrolidona lineal y aglutinantes secos tales como celulosa microcristalina.
- Como aditivos adicionales pueden usarse aceites tales como aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de soja o aceite de girasol) o aceites de origen animal tales como, por ejemplo, aceite de pescado. Son cantidades normales cantidades del 0,5 al 20% [p/p], preferiblemente del 0,5 al 10% [p/p], y de una forma particularmente preferida del 1 al 2% [p/p].
- Las suspensiones pueden usarse por vía oral. Se preparan suspendiendo los extrudidos triturados en un líquido de vehículo, si es necesario con la adición de otros aditivos tales como agentes humectantes, colorantes, sustancias

para promover la absorción, conservantes, antioxidantes o estabilizantes frente a la luz.

Posibles líquidos vehículo son disolventes homogéneos o mezclas de disolventes, en las que no se disuelven los extrudidos en cuestión. A modo de ejemplo, pueden mencionarse disolventes fisiológicamente compatibles tales como agua, alcoholes tales como etanol, butanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles y mezclas de los mismos.

5 Como agentes humectantes (dispersantes), pueden usarse tensioactivos. A modo de ejemplo:

tensioactivos no ionigénicos, por ejemplo, aceite de ricino polietoxilado, monooleato de sorbitán polietoxilado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietilo o alquilfenol poliglicol éteres;

tensioactivos anfólitos tales como, por ejemplo, N-lauril-β-iminodipropionato disódico o lecitina;

10 tensioactivos aniónicos tales como, por ejemplo, lauril sulfato sódico, éter sulfatos de alcohol graso o sal de monoetanolamina de éster de ortofosfato de mono/dialquilpoliglicol éter; y

tensioactivos catiónicos tales como, por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio.

Como aditivos adicionales pueden mencionarse, por ejemplo:

15 Sustancias que elevan la viscosidad y estabilizan la suspensión tales como carboximetilcelulosa, metil-celulosa y otros derivados de celulosa y almidón, poliácridatos, alginatos, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, polietilenglicoles, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de las sustancias indicadas.

Las preparaciones semisólidas pueden administrarse por vía oral. Difieren de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente sólo por su mayor viscosidad.

Las sustancias activas también pueden usarse en combinación con sinérgicos u otras sustancias activas.

20 **Ejemplos**

A menos que se indique otra cosa, los valores en porcentaje son porcentajes en peso basados en la mezcla terminada.

I. Ejemplo Comparativo: Extrudido con Praziquantel:

25 Una mezcla en polvo constituida por la sustancia activa praziquantel (50% [p/p]) con un tamaño de partículas $d(0,9) = 25 \mu\text{m}$, véase la Figura 1 y los aditivos Compritol®888 ATO (49% [p/p]), una base grasa con el componente principal dibehenato de glicerol (también contiene el mono- y triéster, y cantidades más pequeñas de ésteres con ácidos grasos C_{16} - C_{20}), y Aerosil® 200 (1% [p/p]), un dióxido de silicio coloidal pirogénico (también descrito como dióxido de silicio de alta dispersión) cuyo uso contribuye a la mejora de la fluidez de la masa de polvo, se mezcló en un mezclador de laboratorio a temperatura ambiente (15 minutos, 40 rpm) antes de la extrusión y la mezcla de polvo se transfirió a la alimentación gravimétrica de la extrusora.

30 Para la extrusión en estado fundido, se usó una extrusora de doble tornillo de velocidad constante con una herramienta circular y accesorios de tornillo romo.

35 En el transcurso de la extrusión de esta fórmula, muchas aberturas de la tobera se bloquearon (la tobera plana tiene un total de 67 orificios de tobera cada uno con un diámetro de 0,3 mm) y, como resultado, a una velocidad de revolución y velocidad de alimentación constantes, la presión se elevó de manera continua (Fig. 2). Debido al aumento de la presión detrás de la tobera plana durante el procedimiento con el praziquantel no triturado, la velocidad de salida del extrudido de la tobera de las aberturas que permanecieron limpias aumentó de forma muy notable.

II. Ejemplo: Extrudido con Praziquantel Triturado en Partículas Finas

40 El experimento del ejemplo comparativo se repitió usando praziquantel que se había triturado dos veces en un molino de chorro de aire ($d(0,5) = 1,7 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 3,6 \mu\text{m}$, véase la Fig. 3).

45 El procedimiento de extrusión con praziquantel triturado con una carga de sustancia farmacéutica del 50% y un diámetro de tobera de 0,3 mm fue uniforme y reproducible a presión constante. En el transcurso del procedimiento mostrado en la Fig. 4 puede verse que después de aproximadamente 12 minutos, la presión se fijó a un nivel constante y con aproximadamente 10 bar era notablemente inferior que en el procedimiento con el praziquantel no triturado (Fig. 2), donde la presión se había elevado a casi 40 bar después de un tiempo de procesamiento de 15 minutos. La extrusión se realizó a velocidad uniforme a través de todas las aberturas de las toberas.

50 Tras la comparación del extrudido del ejemplo comparativo I con este ejemplo, se observan diferencias: debido a la fricción considerable, más cantidad de lípido se prensó sobre la superficie del extrudido, lo cual puede verse muy claramente con el microscopio electrónico de barrido; la superficie del extrudido es lisa y uniforme. En contraste con esto, la superficie del extrudido obtenido con praziquantel triturado no es uniforme, las partículas de praziquantel

están localizadas directamente debajo de la superficie y su forma se puede ver a través de la fina capa lipídica.

III. Ejemplo Comparativo: Extrudido con Mesalazina no Triturada

Se produjeron extrudidos con mesalazina no triturada ($d(0,5) = 10,7 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 44,0 \mu\text{m}$, compárese con la Fig. 5) de forma análoga al ejemplo comparativo I. Se usó una mezcla en polvo de un 50% [p/p] de mesalazina no triturada/49% [p/p] de Compritol®/1% [p/p] de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®), y la extrusión se realizó a través de una tobera plana con un diámetro de 0,3 mm. En el procedimiento de producción se produjeron problemas similares a los del ejemplo comparativo I. En el transcurso del procedimiento (Fig. 6) está claro que después de 10 minutos la presión se fija a aproximadamente 25 bar, pero aún fluctúa de una forma verdaderamente fuerte. También en este experimento se observó un bloqueo parcial de las aberturas de las toberas, pero esto no se produjo tan rápidamente ni en una escala tan grande como con praziquantel.

IV. Ejemplo: Extrudido con Mesalazina Triturada

Mediante trituración dos veces en un molino de chorro de aire, se obtuvo mesalazina con un tamaño de partículas más pequeño: $d(0,5) = 4,9 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 11,9 \mu\text{m}$, véase la Fig. 7. Después de la trituración, las partículas presentaron una forma notablemente alterada.

Mediante el uso de esta mesalazina triturada en el procedimiento de extrusión de forma análoga al ejemplo comparativo III, fue posible mejorar decisivamente el procedimiento. En la Fig. 8 puede verse que después de 5 minutos, la presión ya se había fijado a un nivel constante de 20 bar, y la extrusión se realizó a velocidad uniforme a través de todas las aberturas de la tobera. Por lo tanto, mediante el uso de mesalazina triturada podía prevenirse el bloqueo de las aberturas de la tobera, y de esta manera mejorarse el procedimiento de extrusión.

Tras la comparación de los extrudidos, se descubrió que los cristales de mesalazina con forma de agujas del ejemplo comparativo se destruían en gran medida durante la extrusión, mientras que el polvo de mesalazina triturado de este ejemplo aún tenía su forma y tamaño de partículas original después de la extrusión, lo cual puede verse claramente con el microscopio óptico con un portaobjetos que pueda calentarse. A diferencia de esto, los cristales de praziquantel con forma de agujas no se destruyeron durante la extrusión y también seguían presentes en el extrudido en su forma y tamaño originales.

Basándose en los resultados descritos anteriormente, el especialista en la técnica habría esperado que los grandes cristales de mesalazina con forma de agujas produjeran mayores problemas en la extrusión que las pequeñas agujas de praziquantel. Sin embargo, el bloqueo de las aberturas de la tobera y el rápido aumento de presión hizo que esto no ocurriera en una medida tan grande con la mesalazina como con el praziquantel, debido a que las grandes agujas de mesalazina ya se habían cortado en gran medida por la acción de cizalla de los tornillos de la extrusora durante el procedimiento.

V. Ejemplo Comparativo: Extrudido sin Agente Antiestático

Se produjeron extrudidos con praziquantel triturado de forma análoga al ejemplo II. Se usó una mezcla en polvo de un 50% [p/p] de praziquantel triturado/49% [p/p] de Dynasan 116®/1% [p/p] de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®); Dynasan 116® es una base grasa cuyo 98% está constituido por tripalmitato de glicerol. La extrusión se realizó a través de una tobera plana con un diámetro de 0,3 mm.

En el transcurso de la extrusión de esta fórmula, se produjeron cargas eléctricas mucho más fuertes en los extrudidos debido a la fricción de la masa lipófila sobre las superficies internas de la tobera, de forma que después de unos pocos minutos el extrudido ya estaba atraído electrostáticamente de manera fuerte por la propia extrusora y se mantuvo adherido a la cabeza de la tobera. Debido a esta carga, también se bloquearon algunas aberturas de la tobera y aumentó la presión detrás de la tobera plana, aunque se usó praziquantel triturado. Las cargas que se producen deben registrarse continuamente por medio del detector electrostático IZD 10-510 de SMC, que se acopló directamente delante de la tobera plana durante el procedimiento. Durante la extrusión en este ejemplo comparativo, la carga electrostática ya alcanzó un valor de -5 kV justo después de 2 minutos (Fig. 9).

VI. Ejemplo: Extrudido con Agente Antiestático

Se produjeron extrudidos de forma análoga al ejemplo comparativo V con la adición de un 5 y un 10% de PEG 1500 como agente antiestático. Se usaron mezclas en polvo de un 50% [p/p] de praziquantel triturado/44% [p/p] de Dynasan 116®/5% [p/p] de PEG 1500/1% [p/p] de Aerosil® o de un 50% [p/p] de praziquantel triturado/39% [p/p] de Dynasan 116®/10% [p/p] de PEG 1500/1% [p/p] de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®). La temperatura del cilindro fue de aproximadamente 60°C, lo cual aseguraba la fusión del PEG 1500 durante el procedimiento de extrusión.

En el transcurso de la extrusión con un 5% de PEG, de nuevo se bloquearon algunas aberturas de la tobera y después de un tiempo de procesamiento de 3 minutos se midieron cargas electrostáticas de 1-2 kV delante de la tobera plana. En contraste con esto, el procedimiento de extrusión con un 10% de PEG avanzó de forma uniforme y reproducible, sin bloquearse las aberturas de la tobera y sin que se produjeran cargas electrostáticas medibles (Fig.

9).

Por medio de la adición de un 10% de PEG como agente antiestático, fue posible impedir la carga electrostática del extrudido que contenía triésteres de glicerol de alta pureza, y de esta manera fue posible mejorar el procedimiento visiblemente.

5 VII. Ejemplo Comparativo: Extrudido con Agente Antiestático no Fundido

Se produjeron extrudidos de forma análoga al ejemplo VI con la adición de un 10% de PEG 6000 como agente antiestático. Se usó una mezcla en polvo de un 50% [p/p] de praziquantel triturado/39% [p/p] de Dynasan 116® /10% [p/p] de PEG 6000/1% [p/p] de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®). La temperatura del cilindro fue al principio de aproximadamente 60°C y posteriormente se enfrió después de 8 minutos primero a 55°C y finalmente a 52°C. El intervalo de fusión del PEG 6000 es de aproximadamente 55-60°C, de forma que después de reducir la temperatura del cilindro el PEG ya no estaba presente en forma fundida.

Al principio, de forma análoga al ejemplo VI con un 10% de PEG 1500, el procedimiento se realizó de forma uniforme y sin cargas electrostáticas y las aberturas de la tobera estaban limpias (Fig. 10). Después de reducir la temperatura, los materiales extrudidos se cargaron electrostáticamente, se bloquearon algunas aberturas de la tobera y como resultado aumentó la presión detrás de la tobera plana.

Pudo demostrarse que el PEG debía estar presente en forma fundida durante el procedimiento de extrusión para manifestar su acción antiestática.

VIII. Ejemplo Comparativo: Extrudido con Cafeína no Triturada

Se produjeron extrudidos de forma análoga al ejemplo comparativo I con cafeína no triturada. Se usó una mezcla en polvo de un 50% [p/p] de cafeína no triturada (tamaño de partículas $d(0,9) = 1170 \mu\text{m}$)/49% [p/p] de Compritol®/1% [p/p] de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®); la extrusión se realizó a través de una tobera plana con un diámetro de 0,3 mm. En el procedimiento de producción se produjeron problemas similares a los del ejemplo comparativo I. Después de una extrusión de 8 minutos, la presión ya había aumentado tanto por medio del bloqueo completo de las aberturas de la tobera que el procedimiento tuvo que detenerse.

25 IX. Ejemplo: Extrudido con Cafeína Triturada

Se obtuvo cafeína con un tamaño de partículas más pequeño mediante trituración dos veces en un molino de chorro de aire.

Mediante el uso de esta cafeína triturada en el procedimiento de extrusión de forma análoga al ejemplo II, el procedimiento pudo mejorarse decisivamente. Durante la extrusión, después de 3 minutos, la presión ya se había fijado a un nivel constante de 500 kPa (5 bar) y la extrusión se realizó a velocidad uniforme a través de todas las aberturas de la tobera. Por lo tanto, por medio del uso de cafeína triturada fue posible impedir el bloqueo de las aberturas de la tobera y mejorar notablemente el procedimiento de extrusión.

Los siguientes extrudidos se produjeron de forma análoga a los ejemplos previos:

X. Ejemplo

35 70% [p/p] Praziquantel (triturado, $d(0,9) = 5,7 \mu\text{m}$)
17% [p/p] Triestearato de glicerol (Dynasan® 118)
12% [p/p] PEG 6000
1% [p/p] dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®)

40 Diámetro de tobera: 0,3 mm (aberturas de la tobera limpias en un 100% durante la extrusión), velocidad del tornillo: 60 rpm, temperatura de extrusión: 67°C.

XI. Ejemplo

45 50% [p/p] praziquantel (molido, $d(0,9) = 5,7 \mu\text{m}$)
29% [p/p] triestearato de glicerol (Dynasan®118)
20% [p/p] PEG 6000
1% [p/p] dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®)

Diámetro de tobera: 0,2 mm (180 aberturas de tobera; aberturas de tobera limpias en un 100% durante la extrusión), velocidad del tornillo: 60 rpm, temperatura de extrusión: 67°C.

XII. Ejemplo

50 50% [p/p] praziquantel (molido, $d(0,9) = 5,7 \mu\text{m}$)
29% [p/p] triestearato de glicerol (Dynasan®118)

20% [p/p] PEG 6000
1% [p/p] dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®)

Diámetro de tobera: 0,3 mm (aberturas de tobera limpias en un 100% durante la extrusión), velocidad del tornillo: 60 rpm, temperatura de extrusión: 67°C.

5 XIII. Ejemplo

50% [p/p] praziquantel (molido, $d(0,9) = 5,7 \mu\text{m}$)
49% [p/p] triestearato de glicerol (Dynasan®118)
1% [p/p] dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®)

10 Diámetro de tobera: 0,3 mm (aberturas de tobera limpias en un 3% durante la extrusión), velocidad del tornillo: 60 rpm, temperatura de extrusión: 67°C.

Ejemplo Biológico: Ensayo de Aceptación en Gatos

Cuarenta gatos se distribuyeron en 4 grupos de 10 animales cada uno. Se ensayaron los extrudidos de cada uno de los ejemplos X a XIII, cada uno en un grupo de 10 gatos, de la siguiente manera:

15 Se añadió la cantidad de extrudido que corresponde a una dosificación de 5 mg de praziquantel por kg de peso corporal a pienso seco de gato como un recubrimiento y se ofreció a los gatos a las horas de comer normales. Todos los gatos se comieron todo el pienso. Esto se consideró una evidencia de una aceptación del 100%.

Después de una pausa de una semana se repitió el experimento, pero esta vez se usó durante el experimento comida enlatada (húmeda) para gatos. Se observó el mismo resultado que en el ensayo con pienso seco, y se evaluó como una aceptación del 100%.

20 Figuras

Fig. 1: distribución del tamaño de partículas de praziquantel no triturado, $d(0,5) = 6,2 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 25,1 \mu\text{m}$, medido por difracción láser después de dispersión en húmedo (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern UK).

25 Fig. 2: transcurso del procedimiento de extrusión con un 50% de praziquantel no triturado/49% de Compritol®/1% de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®), tobera plana de 0,3 mm de diámetro.

Fig. 3: distribución del tamaño de partículas de praziquantel triturado dos veces, $d(0,5) = 1,7 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 3,6 \mu\text{m}$, medida por difracción láser después de dispersión en húmedo (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern UK).

30 Fig. 4: transcurso del procedimiento de extrusión con un 50% de praziquantel triturado/49% de Compritol®/1% de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®), tobera plana de 0,3 mm de diámetro.

Fig. 5: distribución del tamaño de partículas de mesalazina no triturada, $d(0,5) = 10,7 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 44,0 \mu\text{m}$, medida por difracción láser después de dispersión en húmedo (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern UK).

35 Fig. 6: transcurso del procedimiento de extrusión con un 50% de mesalazina no triturada/49% de Compritol®/1% de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®), tobera plana de 0,3 mm de diámetro.

Fig. 7: distribución del tamaño de partículas de mesalazina triturada dos veces, $d(0,5) = 4,9 \mu\text{m}$, $d(0,9) = 11,9 \mu\text{m}$, medida por difracción láser después de dispersión en húmedo (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern UK).

40 Fig. 8: transcurso del procedimiento de extrusión con un 50% de mesalazina triturada/49% de Compritol®/1% de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®), tobera plana de 0,3 mm de diámetro.

Fig. 9: carga electrostática delante de la tobera plana durante el procedimiento de extrusión con un 0, 5 y 10% de contenido de PEG 1500 respectivamente.

Fig. 10: transcurso del procedimiento de extrusión con un 50% de praziquantel triturado/39% de Dynasan 116®/10% de PEG 6000/1% de dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®).

45

REIVINDICACIONES

1. Extrudidos que contienen al menos una sustancia farmacéuticamente activa en forma de agujas, **caracterizados porque** la relación entre el tamaño de partículas de la sustancia farmacéuticamente activa con forma de agujas y el diámetro de la cadena es de al menos 1:20,
5 porque el extrudido contiene una base lipídica como adyuvante y porque el extrudido se ha extrudido por debajo del límite inferior del intervalo de fusión de la base contenida en el mismo.
2. Extrudidos de acuerdo con la reivindicación 1 con una relación entre el tamaño de partículas de la sustancia farmacéuticamente activa con forma de agujas y el diámetro de la cadena es de al menos 1:25.
- 10 3. Extrudidos de acuerdo una de las reivindicaciones anteriores, con un diámetro de la cadena es de 0,5 mm o menor.
4. Extrudido de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un éster de glicerol con ácidos grasos C₁₂-C₂₄ como base lipídica.
- 15 5. Extrudido de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un diéster de glicerol como base lipídica.
6. Extrudido de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene dibehenato de glicerol como base lipídica.
7. Extrudido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un triéster de glicerol como base lipídica.
- 20 8. Extrudido de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene trimiristato de glicerol, tripalmitato de glicerol o triestearato de glicerol como base lipídica.
9. Extrudido de acuerdo con la reivindicación 8, que contiene triestearato de glicerol como base lipídica.
10. Extrudido de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un agente antiestático, en particular un polietilenglicol.
11. Uso de extrudidos de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para la preparación de medicamentos.
- 25 12. Medicamento que contiene un extrudido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más adyuvantes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Fig. 1:

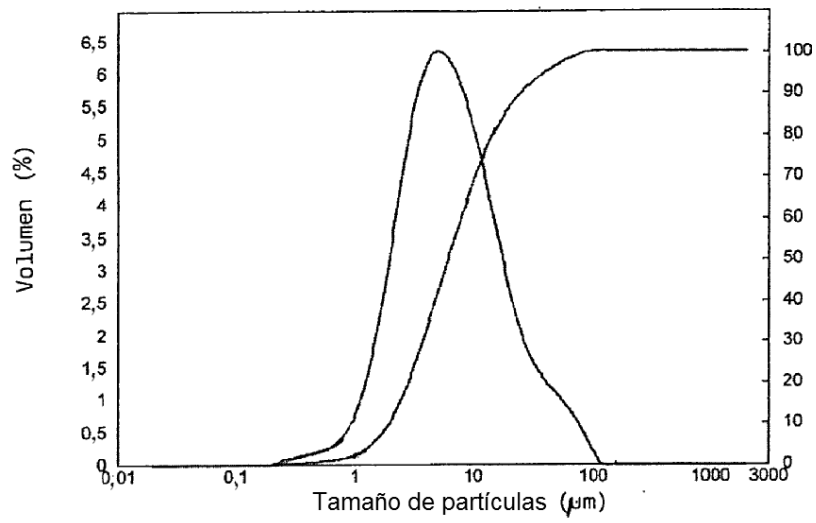


Fig. 2:

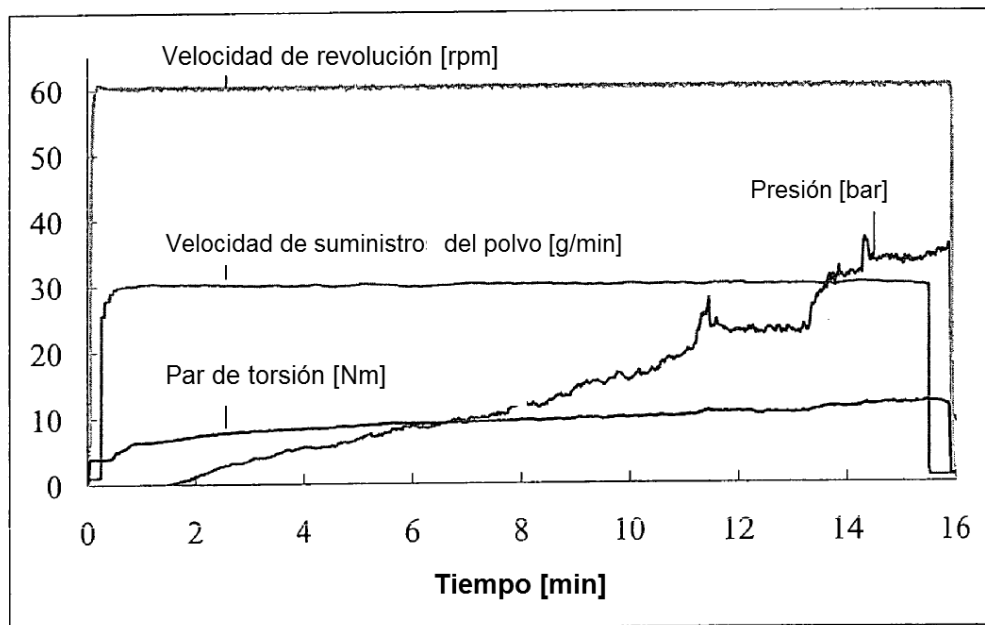


Fig. 3:

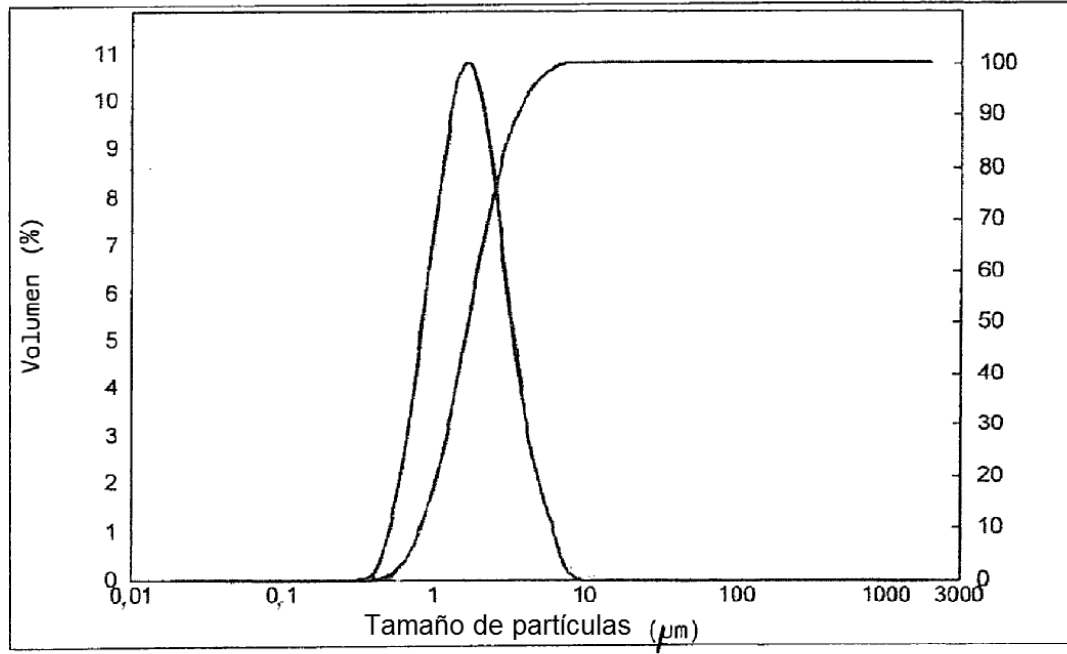


Fig. 4

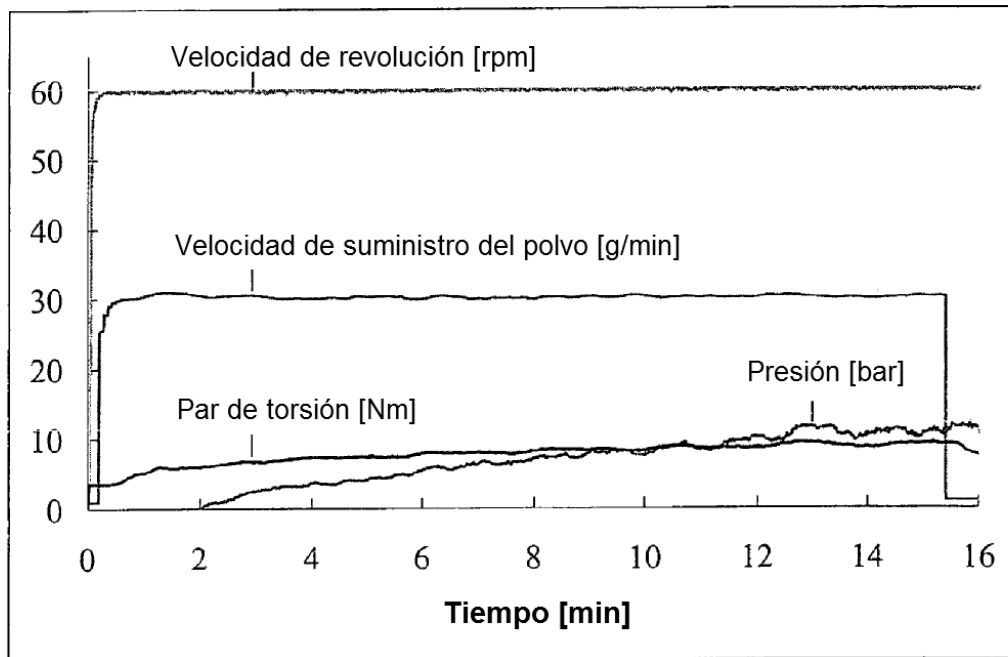


Fig. 5

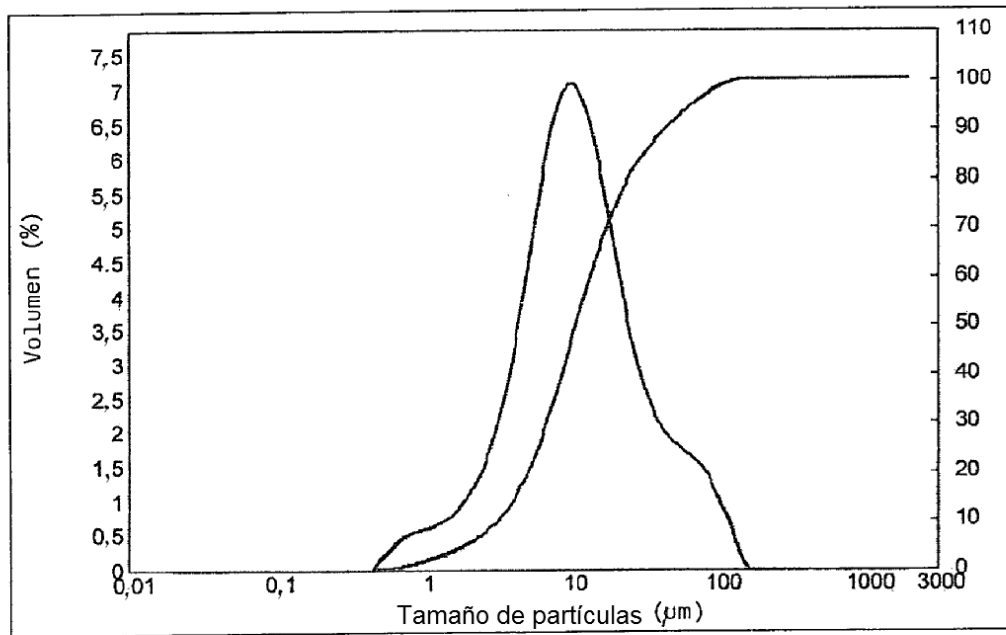


Fig. 6

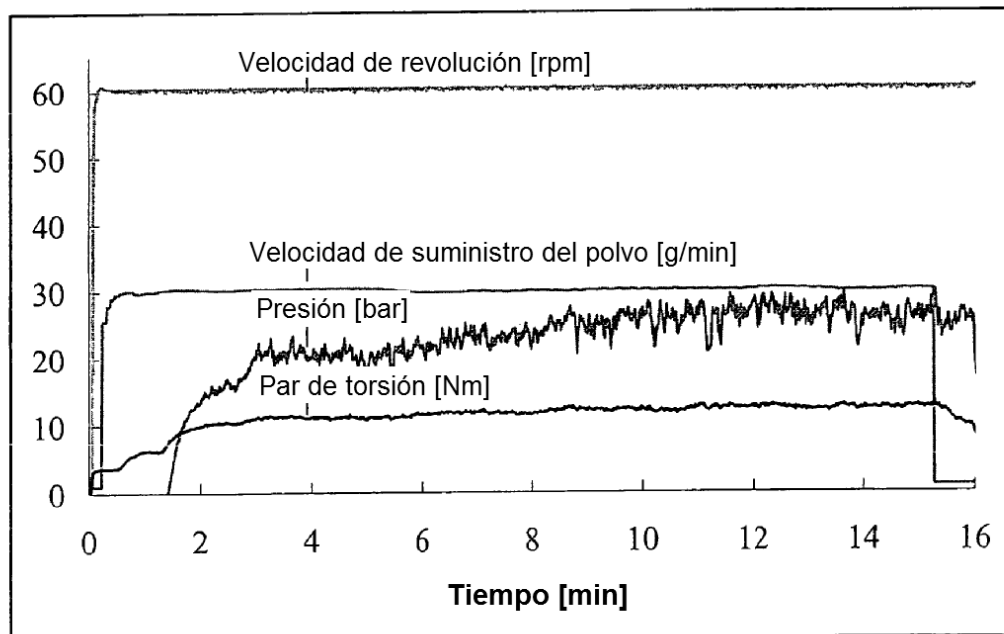


Fig. 7:

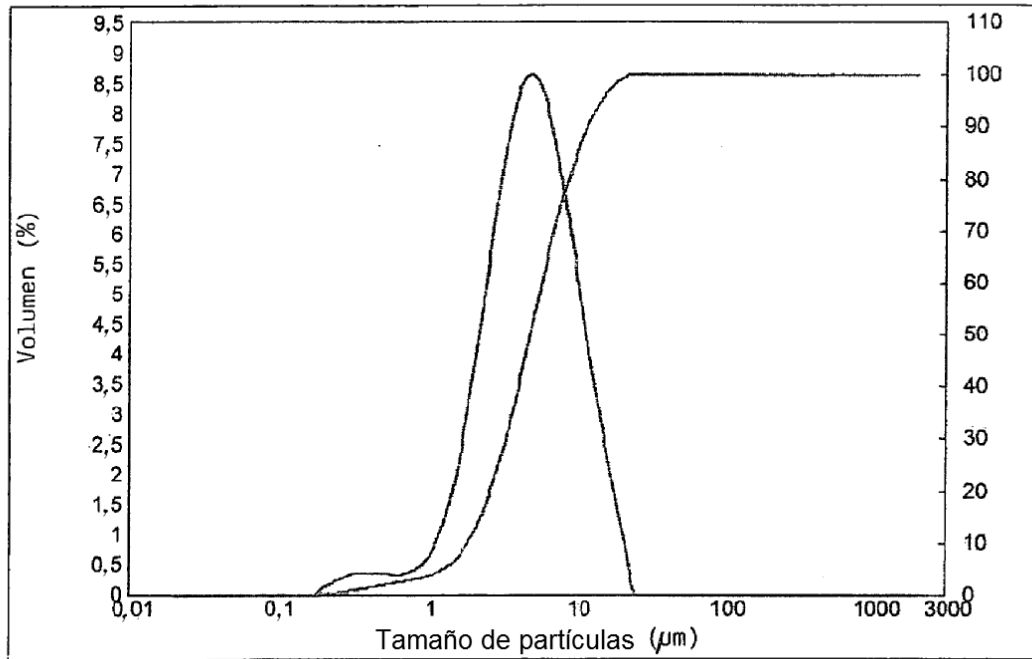


Fig. 8

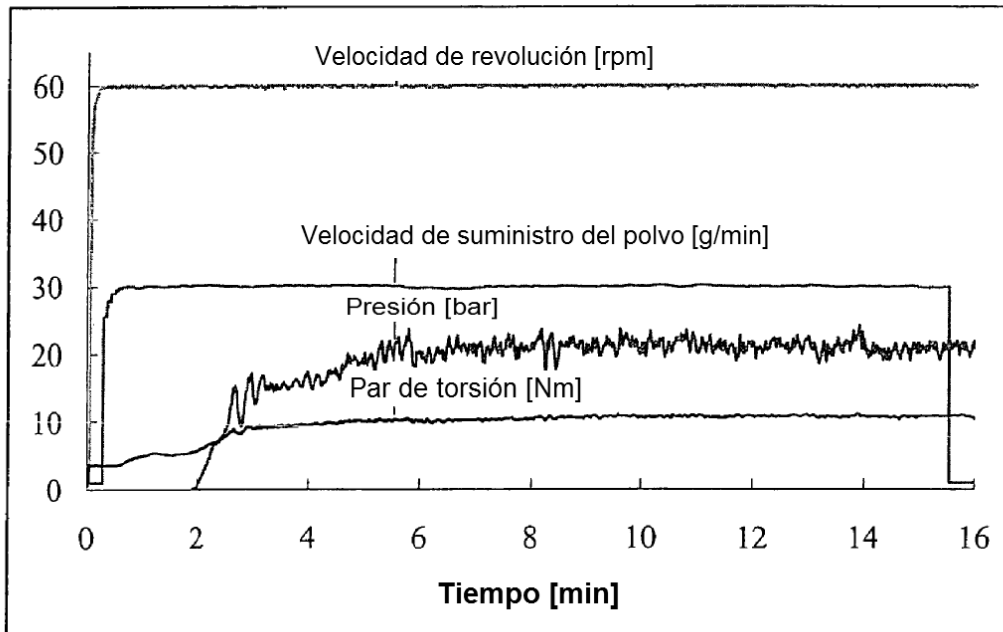


Fig. 9

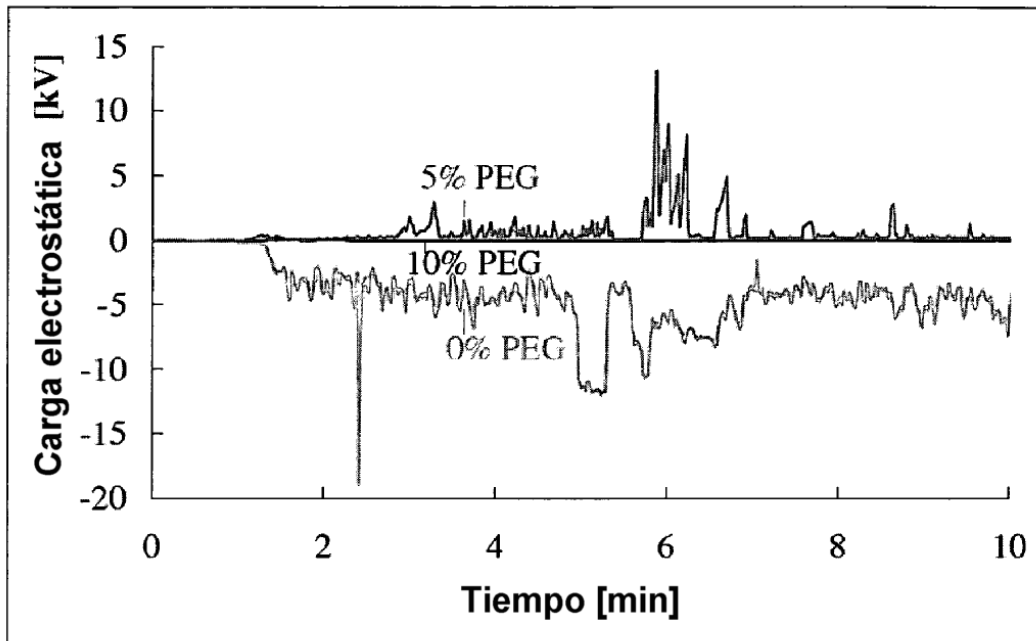


Fig. 10

