

87



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-124495

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO

**EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL
SABOR MEJORADO**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

22/10

SOLICITANTE

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Bogotá, D.C.,

PETITORIO		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
			
		No. 09-124495- -00000-0000	
		Fecha: 2009-11-04 15:38:41 Dep. 2020 NUECREACIONE	
		Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI	
		Act. 411 PRESENTACION Folios: 87	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
Nombre: BAYER ANIMAL HEALTH GMBH		IDENTIFICACIÓN	
Dirección: 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA		C.C. ☐ NIT ☐	
Nacionalidad o domicilio:		C.E. ☐ Otro ☐	
Lugar de Constitución:		Cual: _____	
Teléfono:		Número:	
E-mail:			
Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS		IDENTIFICACIÓN	
Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		C.C. ☒ NIT ☐	
BOGOTA D.C., COLOMBIA		C.E. ☐ Otro ☐	
Teléfono: 2444096 Fax: 2442496		Cual	
E-mail		Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.	
		BOGOTA	
Nombre: VER HOJA ADJUNTA			
Dirección:			
Nacionalidad o Domicilio:			
PCT '(86)			
Solicitud Internacional No. PCT/EP08/004218 Fecha: 28-05-08			
Publicacion Internacional No. WO 2008/148484 A1 Fecha: 11 - 12 - 08			
Título (54):			
EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL SABOR MEJORADO			
Clasificación Internacional (51) A61K 9/00 A61K 9/14 A61K 9/16			
Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	DE	08/06/2007	10 2007 026 550.8
Comprobante de pago No.		Fecha:	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES

- 1) **KANIKANTI, Venkata- Rangarao**
Quettinger Str. 24a, 51381 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: India
- 2) **HAMANN, Hans-Juergen**
Piwipper Str. 19, 41539 Dormagen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **KLEINEBUDDE, Peter**
Vennstr. 124, 40627 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **MICHALK, Andrea**
Matthias-Claudius-Str. 22, 65185 Wiesbaden, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **REITZ, Claudia**
Schorenweg 40, CH-4058 Basel, Suiza
Nacionalidad: Alemana

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2008/148484 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 August 2008 (20.08.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BHC071041-WO	
International application No. PCT/EP2008/004218	International filing date (day/month/year) 28 May 2008 (28.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BAYER HEALTHCARE AG
51368 Leverkusen
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
51368 Leverkusen
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

Form PCT/IB/306 (July 2008)

I/DRHLY4AYT8

Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI - ASIPI - AIPPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company with headquarters in which was initially incorporated at Japan, grant ample and sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No. issued in

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Jose Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signatory) of Bayer Animal Health GmbH and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Alemania.

All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he. the Notary, attests.

Granted and signed, at 2.0 on

Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente, se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Animal Health GmbH** domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, luego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

3371530Y
DNI

Madrid
expedido en

Certificación Notarial:

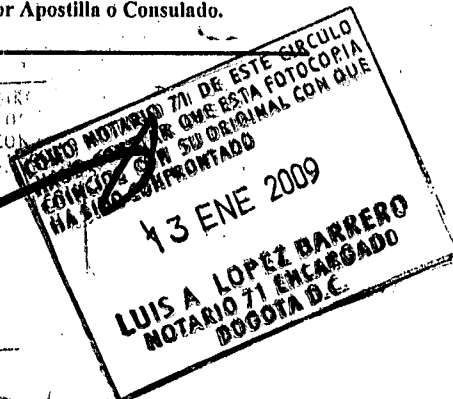
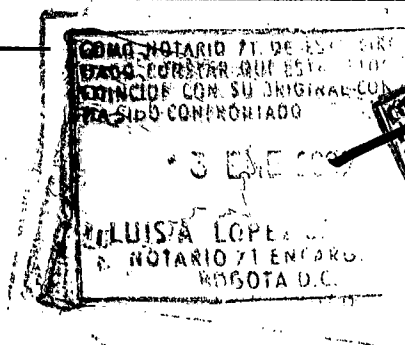
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Jose Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante Autorizado) de Bayer Animal Health GmbH, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Madrid el 18 de Julio de 2.008

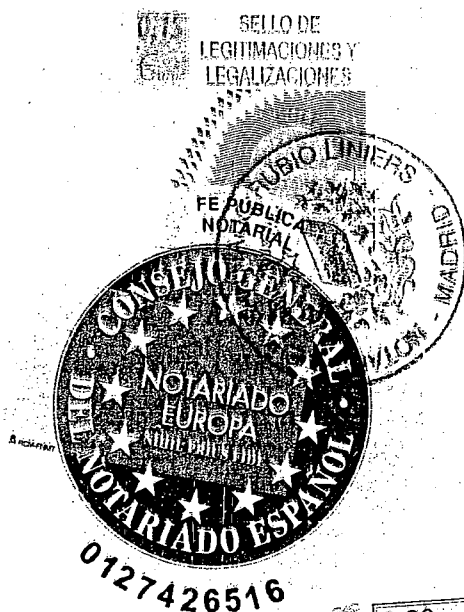
Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.



LEGITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el número 1.870 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a dos de octubre de dos mil ocho. DOY FE.=.



[Handwritten signature of Santiago Rubio Liniers]

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Santiago Rubio Liniers**
3. Actuando en calidad de **NOTARIO**
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

CERTIFICADO

5. En Madrid
6. El **20 . octubre . 2008**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
8. Con el número **74941**
9. Sello / timbre:
10. Firma

[Handwritten signature of Don Ignacio Gómez Lanzón]

Miembro de la Junta Directiva en funciones de Decano

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 02 July 2008 (02.07.2008)	
Applicant's or agent's file reference BHC071041-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/004218	International filing date (day/month/year) 28 May 2008 (28.05.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 08 June 2007 (08.06.2007)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
08 June 2007 (08.06.2007)	10 2007 026 550.8	DE	09 June 2008 (09.06.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 05

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Dezember 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/148484 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER ANIMAL HEALTH
GMBH; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/004218

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AI,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Mai 2008 (28.05.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 026 550.8 8. Juni 2007 (08.06.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI,
Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Str. 24a,
51381 Leverkusen (DE). HAMANN, Hans-Juergen
[DE/DE]; Piwipper Str. 19, 41539 Dormagen (DE).
KLEINEBUDDÉ, Peter [DE/DE]; Vennstr. 124,
40627 Düsseldorf (DE). MICHALK, Andrea [DE/DE];
Matthias-Claudius-Str. 22, 65185 Wiesbaden (DE). RE-
ITZ, Claudia [DE/CH]; Schorenweg 40, CH-4058 Basel
(CH).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), curasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

WO 2008/148484 A1

(54) Title: IMPROVED TASTE-MASKING EXTRUDATES

(54) Bezeichnung: EXTRUDATE MIT VERBESSERTER GESCHMACKSMASKIERUNG

(57) Abstract: The invention relates to extrudates which contain one or more pharmaceutically active substances and have a maximum bar diameter of 0.5 mm as well as the use of said extrudates for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Extrudate enthaltend eine oder mehrere pharmazeutisch wirksame Substanz(en), wobei die Extrudate einen Strangdurchmesser von 0,5 mm oder weniger aufweisen, sowie die Verwendung dieser Extrudate zur Herstellung von Arzneimitteln.

Extrudate mit verbesserter Geschmacksmaskierung

Die Erfindung betrifft Extrudate enthaltend eine oder mehrere pharmazeutisch wirksame Substanzen, wobei die Extrudate einen Strangdurchmesser von 0,5 mm oder weniger aufweisen, sowie die Verwendung dieser Extrudate zur Herstellung von Arzneimitteln.

- 5 Eine kontrollierte Freigabe von Arzneistoffen hat den Vorteil für Verbraucher, schlechten Geschmack von Wirkstoffen kaschieren zu können. Das erhöht die Bereitschaft, die jeweilige Arzneiform einzunehmen, was für eine optimale Therapie wichtig ist. Dabei gibt es verschiedene Möglichkeiten in der Pharmazeutischen Technologie, Geschmack zu kaschieren. Eine Übersicht über sehr viele Methoden nebst Querverweisen zu entsprechenden Literaturstellen geben Roy
10 [Roy, 1994] oder Sohi [Sohi et al., 2004].

Die einfachste Art der Geschmackskaschierung ist ein Zusatz von Geschmacksstoffen, wobei die Kaschierung sehr bitterer und sehr gut wasserlöslicher Stoffe problematisch sein kann. Die Vorgehensweise zum Finden der richtigen Zusätze beschreibt Bienz [Bienz, 1996].

- 15 Auch die Geschmacksmaskierung durch Verarbeitung des Wirkstoffs (Hexahydropyrazinderivate) mit einem hydrophoben Träger zu Granulaten wurde beschrieben (WO 98/03157).

- Eine andere, sehr viel beschriebene Möglichkeit ist der Einsatz von Überzügen auf Arzneiformen.
- 20 Neben einem Schutz vor Umwelteinflüssen kann mittels eines Überzuges die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform auf verschiedene Arten reguliert werden, unter anderem resultierend in einer Geschmackskaschierung. Dazu verwendete Materialien können unterschiedlichen Ursprungs und Aufbaus sein, zum Beispiel Eudragit E [Cerea et al., 2004, Lovrecich et al., 1996, Ohta und Buckton, 2004, Petereit und Weisbrod, 1999], Schellack
25 [Pearnchob et al., 2003b, Pearnchob et al., 2003a] oder Cellulosederivate [Al-Omran et al., 2002, Li et al., 2002, Shirai et al., 1993]. Der Nachteil der Verwendung von Eudragit E ist jedoch, dass die Geschmacksmaskierung auf einer ionischen Wechselwirkung zwischen dem kationischen Hilfsstoff und anionischen Wirkstoffen beruht. Der Einsatz von Schellack ist ebenfalls nicht vorteilhaft, da es ein natürliches Polymer ist, dessen Zusammensetzung variieren kann. Abgesehen
30 davon sind Überzüge ein weiterer Arbeitsaufwand in der Herstellung, was Zeit- und Geldinvestitionen bedingt. Allerdings beschreibt WO 2002/058669 eine feste Dispersion von Chinolon- oder Naphthyridoncarbonsäuren in einer unlöslichen Matrix, bei der es sich insbesondere um eine Schellack-Matrix handeln kann.

Der Einsatz von Ionenaustauscherharzen oder Einschlusskomplexen kann ebenfalls für eine Geschmacksmaskierung in Frage kommen. Jedoch ist im Falle der Ionenaustauscherharze eine breite Anwendbarkeit für viele Arzneistoffe nicht gegeben, da ionische Eigenschaften vorliegen müssen [Chun und Choi, 2004, Lu et al., 1991, Prompruk et al., 2005]. Einschlusskomplexe haben
5 den Nachteil, dass nur geringe Beladungsmöglichkeiten an Wirkstoff bestehen [Sohi et al., 2004].

Fettgrundlagen finden ebenfalls Verwendung bei der Herstellung von geschmackskaschierenden Arzneiformen. Bekannt sind Untersuchungen an monolithischen Arzneiformen auf der Grundlage von Hartfett (Witepsol, Witocan) [Suzuki et al., 2003, Suzuki et al., 2004], wo zusätzlich Lecithin
10 und Süßstoffe zur Verbesserung des Geschmacks eingesetzt werden. Der Nachteil dabei ist, dass die Fettgrundlagen aufgeschmolzen werden müssen, was wiederum zu Instabilitäten führen kann. Die ausgegossenen Tabletten mit einem Durchmesser von 2cm sind zu groß, um anhand dieser Daten Aussagen für einen Einsatz im Tierfutterbereich machen zu können. Des Weiteren wurden
15 Vergleiche zwischen Hartfett, Glyceroldistearat und Stearinsäure als lipophile Bindemittel in der Kalt-Extrusion [Breitkreutz et al., 2003] vorgenommen, wobei auch dabei ein Einsatz von Eudragit E als Überzug nötig war, um eine Geschmackskaschierung zu erreichen. Die Extrusion von Fetten unterhalb ihres Schmelzpunktes zur Herstellung von Arzneimittelgrundstoffen wurde ebenfalls bereits beschrieben [Reitz und Kleinebudde, 2007].

20 EP 855 183 A2 offenbart geschmacksmaskierte Oral-Formulierungen mit Gyraseinhibitoren vom Chinolon-Typ, zu deren Herstellung der Wirkstoff mit höheren Fettsäuren und gegebenenfalls weiteren Additiven gemischt, erhitzt und nach Abkühlen granuliert oder pulverisiert wird.

Weiterhin wurden Pellets auf der Grundlage von Wachsen hergestellt [Adeyeye und Price, 1991, Adeyeye und Price, 1994, Zhou et al., 1996, Zhou et al., 1998]. Dabei wurde die Feststellung
25 gemacht, dass die Freisetzung der Wirkstoffe von dem Schmelzpunkt des Waxes und dessen Konzentration im Pellet abhängt. Je höher der Schmelzpunkt und der Gehalt an Wachs waren, desto langsamer war die Freisetzung.

30 Eine weitere Möglichkeit der Geschmackskaschierung beschreiben Kim und Choi [Kim und Choi, 2004], die einen Fettkern aus Kakaobutter oder Hartfett und dem Wirkstoff herstellten und diesen mit einer Hülle aus Natriumalginat oder Carrageenan versahen. Dabei wird jedoch das Fett vollständig geschmolzen und der Herstellungsschritt des Überziehens stellt einen zusätzlichen Arbeitsschritt dar.

Weiterhin wurde Compritol® 888 ATO als matrixbildende Komponente beschrieben [Mirghani et al., 2000]. Sie beschreiben eine Herstellung von Pellets, die aus geschmolzenem Compritol®, Wirkstoff und einem Polysaccharidmantel bestehen. Die Beschichtung mit dem Polysaccharid ist wiederum ein Arbeitsschritt, der eingespart werden sollte. Li [Li et al., 2006] dagegen beschrieb den Vergleich von Matrixtabletten, die durch Verpressen am Rundläufer entweder aus einer Pulvermischung oder einer pulverisierten festen Dispersion hergestellt wurden. Die Tabletten aus der pulverisierten festen Dispersion zeigten bessere Geschmacksmaskierung. Jedoch wird für die Herstellung der festen Dispersion das Compritol® 888 ATO vollständig geschmolzen. Barthelemy [Barthelemy et al., 1999] verwendete Compritol® 888 ATO zum Überziehen von Theophyllinpellets und -granulaten. Auch hier ist das Fett komplett aufgeschmolzen worden.

Weiterhin ist der Einsatz von Phospholipiden eine Möglichkeit, Geschmack zu verbessern. Dabei wurde festgestellt, dass Phospholipide nur bitteren Geschmack maskieren andere Geschmacksrichtungen dagegen nicht beeinflussen [Katsuragi et al., 1997, Takagi et al., 2001]. Zum einen bietet sich hier also keine universelle Anwendungsmöglichkeit, da nur bitterer Geschmack kaschiert werden kann, zum anderen ist auch bekannt, dass der Zusatz von Phospholipiden die Kristallinität von Lipiden beeinflusst, was zu Instabilitäten führen kann [Schubert, 2005].

Eine weitere Studie zeigte, dass der Aufbau einer Pulvermischung ebenfalls schon zur Geschmacksmaskierung beitragen kann [Barra et al., 1999]. Die Hilfsstoffpartikel (Cellulosederivate) müssen kleiner sein als die Wirkstoffpartikel, um die Kaschierung zu ermöglichen, da die Hilfsstoffpartikel sich auf den Wirkstoffpartikeln anlagern. Der Nachteil ist in diesem Fall eine genügende Größe an Wirkstoffpartikeln, was einen Einsatz von mikronisierten Stoffen ausschließt.

WO 2003/030653 betrifft Tierfutter, in welches Wirkstoffe eingearbeitet werden und das durch Extrusion hergestellt werden kann.

WO 2003/072083 beschreibt die Schmelzextrusion einer Mischung eines basischen Arzneistoffs und eines (Meth)acrylatpolymers; die Extrudate werden anschließend zu einem Granulat oder Pulver zerkleinert. In dem erhaltenen Produkt soll eine Geschmacksisolierung des Wirkstoffs erreicht werden. WO 2004/066976 offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall durch Mischen eines anionischen Wirkstoffs, Methacrylatpolymer und einer mittel- bis langkettigen Fettsäure in der Schmelze. Nach dem Erstarren wird das Produkt gemahlen und in eine wasserlösliche Matrix eingebettet.

US 6 171 615 B1 betrifft eine Sustained-release-Formulierung des Theophyllins in einer halbfesten Matrix enthaltend polyglycolisierte Glyceride und eine Mischung von Stoffen zur Verbesserung der Kristallkeimbildung („nucleation enhancers“). FR 2 753 904 betrifft ein Arzneimittel mit kontrollierter Freisetzung, das den Wirkstoff in einer Lipidmatrix enthält, die ihrerseits einen Behensäureester und ein hydrophobes Verdünnungsmittel umfasst.

WO 2004/014346 betrifft eine palatable Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, die für Hobbytiere geeignet ist. Die Formulierung enthält den Wirkstoff in einer für die kontrollierte Freisetzung geeigneten kleinteiligen („multiparticulate“) Form sowie einen die Palatabilität verbessernden Zusatz.

WO 2005/097064 betrifft ein Arzneimittel, das eine Vielzahl beschichteter Teilchen enthält, deren Kern ein Matrixmaterial und ein wasserquellbares Quellmittel enthält.

Es wurde nun gefunden, dass sich Extrudate gut zur Herstellung von geschmacksmaskierten bzw. geschmackskaschierten Zubereitungen eignen, wobei insbesondere der Strangdurchmesser eine unerwartete Bedeutung hat. Üblicherweise erwartet der Fachmann bei kleineren Partikeln eine erhöhte Freisetzung der Inhaltsstoffe und damit eine schlechtere Geschmackskaschierung. Übliche pharmazeutisch verwendete Extrudate werden mit einem Strangdurchmesser in der Größenordnung von etwa 1 mm hergestellt. Nun wurde gefunden, dass bei einer Verringerung des Strangdurchmessers sich die Freisetzung der Inhaltsstoffe ebenfalls verringert, sodass Extrudate mit geringerem Strangdurchmesser zur Herstellung von geschmackskaschierten Arzneimitteln verwendet werden können.

Die Erfindung betrifft daher:

- Extrudate, enthaltend eine oder mehrere pharmazeutisch wirksame Substanzen, dadurch gekennzeichnet, dass das Extrudat einen Strangdurchmesser von 0,5 mm oder weniger aufweist.

30

- Die Verwendung der vorstehend genannten Extrudate zur Herstellung von Arzneimitteln.

Der Strangdurchmesser der erfindungsgemäßen Extrudate beträgt höchstens 0,5 mm, bevorzugt höchstens 0,3 mm. Üblicherweise können Extrudate ab einem Durchmesser von 0,2 mm verwendet

werden. Bei nichtzylindrischen Extrudaten beträgt die maximale Kantenlänge oder Ellipsenlänge höchstens 0,5 mm, bevorzugt höchstens 0,3 mm.

Die Extrudate enthalten eine für die Extrusion geeignete Grundlage aus einem thermoplastisch
5 verformbaren Material oder einer Mischung mehrerer thermoplastisch verformbarer Materialien sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfs- und Zusatzstoffe.

Die Grundlage besteht aus thermoplastisch verformbaren Materialien wie Polymeren, beispielsweise Polyacrylaten oder Cellulosederivaten, Lipiden, beispielsweise Acylglyceriden,
10 Tensiden, beispielsweise Glycerolmonostearat oder Natriumstearat, Macrogolen, beispielsweise Polyethylenglykol 6000, Zuckern bzw. Zuckeralkoholen, beispielsweise Mannitol oder Xylitol. Bevorzugt wird eine Lipidgrundlage verwendet. Als Lipidgrundlage eignen sich z. B. Fettgrundlagen, insbesondere Glycerolester, bevorzugt handelt es sich um Ester mit C_{12} - C_{24} -
Fettsäuren. Als Glycerolester seien genannt Glyceroldiester, wie z. B. Glyceroldibehenat;
15 Glyceroltriester, wie z. B. Glyceroltrilaurat, Glyceroltrimyristat, Glyceroltripalmitat oder Glyceroltristearat, Mischungen aus Glycerolmono-, -di- und -triestern, wie z.B. Glycerolpalmitostearat. Auch genannt seien Triglyceride auf Basis von Kokosfett, Palmöl und/oder Palmkernöl (wie z. B. die unter der Bezeichnung Witocan® im Handel befindlichen Hartfette). Auch Mono- oder Diglyceride von Zitronen- und/oder Milchsäure sind einsetzbar.

20 Weiterhin seien genannt Wachse, insbesondere solche mit 30 bis 60 Kohlenstoffatomen, wie Cetylpalmitat. Solche Lipide sind z.B. kommerziell unter den Bezeichnungen Precirol®, Compritol® und Dynasan® erhältlich. Besonders bevorzugte Beispiele sind Glyceroldibehenat und Glyceroltrimyristat. Bevorzugt sind die Fettgrundlagen pulverförmig. Viele Lipide sind
25 polymorph und können bei Temperatur- und Druckänderungen unter Umständen metastabile Formen bilden. Bei Lagerung können unter Umständen Umwandlungen der Modifikationen auftreten und sich stabilere Modifikationen bilden. Laut Beschreibungen in der Literatur [Reitz und Kleinebudde, 2007] ist Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®) vergleichsweise stabil gegen solche Änderungen und eignet sich daher besonders als Lipidgrundlage für Arzneimittel.

30 Insbesondere die als Fettgrundlagen verwendeten Stoffe kommen oft als Mischungen z. B. von Mono-, Di- und/oder Triglyceriden in den Handel. Gegenüber diesen sind einheitliche Fettgrundlagen, die im wesentlichen nur aus einer Komponente bestehen, bevorzugt. Mit diesen Hilfsstoffen hergestellte Formulierungen zeichnen sich durch eine gute Lagerstabilität aus.

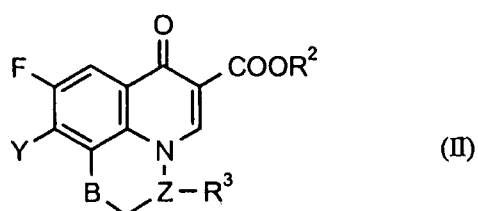
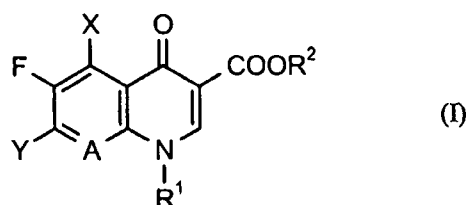
35

Die eingesetzte Menge an Grundlage (aus thermoplastisch verformbaren Materialien) hängt von der Menge der sonstigen Inhaltsstoffe der Extrudate ab. Üblicherweise werden 20 bis 99% [m/m], bevorzugt 25 bis 80% [m/m], besonders bevorzugt 30 bis 70% [m/m] eingesetzt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Extrudate können gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Als solche kommen in Frage: Fließregulierungsmittel, bevorzugt kolloidales Siliciumdioxid in einer Konzentration von 0,2% bis 2% [m/m]; Schmiermittel, bevorzugt Magnesiumstearat oder Calciumdibehenat in einer Konzentration von 0,2% bis 5% [m/m]; Tenside, bevorzugt Lecithin in einer Konzentration von 0,5% bis 10% [m/m]. Weiterhin
- 10 können Antioxidantien eingesetzt werden, es eignen sich beispielsweise Butylhydroxyanisol (BHA) oder Butylhydroxytoluol (BHT), die in üblichen Mengen verwendet werden, in der Regel 0,01 bis 0,5% [m/m], bevorzugt 0,05 bis 0,2% [m/m]. Die Wirkstofffreisetzung lässt sich beispielsweise durch Zusatz von sogenannten Porenbildnern steuern. Dies sind z. B. Zucker, besonders Lactose, Polyole, insbesondere Mannit oder Polyethylenglykole, wie z.B. Macrogol
- 15 1500. Die Porenbildner werden in einer Konzentration von 5% bis 40% [m/m], bevorzugt in einer Konzentration von 5% bis 20% [m/m] eingesetzt. Eine andere Möglichkeit der Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung stellt der Zusatz von Zerfallshilfsmitteln dar. Dazu können sogenannte Supersprengmittel wie Crospovidon, Croscarmellose-Natrium oder quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke eingesetzt werden. Die Supersprengmittel werden in einer
- 20 Konzentration von 1% bis 15% [m/m], bevorzugt in einer Konzentration von 3% bis 10% [m/m] eingesetzt. Alternativ dazu können Stoffe eingesetzt werden, die im Säuren löslich sind und/oder Kohlendioxid entwickeln wie Magnesiumcarbonat oder Calciumcarbonat. Die Kohlendioxid freisetzenden Stoffe werden in einer Konzentration von 5% bis 15% [m/m], bevorzugt in einer Konzentration von 5% bis 10% [m/m] eingesetzt.
- 25 Als pharmazeutisch wirksame Substanzen können Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden und zwar insbesondere solche, deren unangenehmer Geschmack kaschiert werden soll.
- Beispielhaft seien Antibiotika genannt, wie z. B. Chinolon-Antibiotika, wobei unter dieser Bezeichnung auch Verbindungen verstanden werden sollen, die sich vom Naphthyridon ableiten.
- 30 Chinolone, vorzugsweise Fluorchinolone, sind unter anderem Verbindungen, wie sie in folgenden Dokumenten offenbart sind: 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), als konkrete Beispiele für Chinolone seien Pipemidsäure und Nalidixinsäure genannt; als Beispiele für Fluorchinolone seien genannt: Benofloxacin, Bifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin,
- 35 Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafloxacin, Levofloxacin,

Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin.

Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):

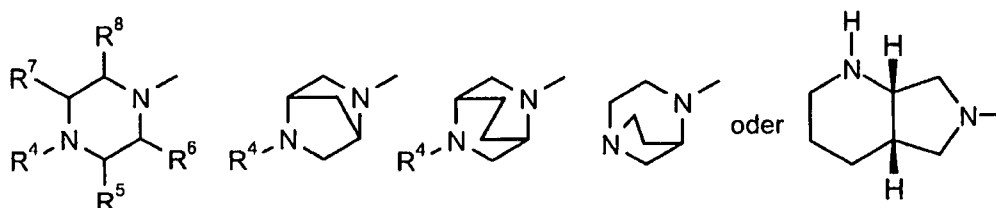


5

in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

Y für Reste der Strukturen



10 steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

15 R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

sowie

- R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,
- R^2 für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,
- R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und
- A für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- oder =C(CN) steht,
- B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH₂ steht,
- Z für =CH- oder =N- steht,

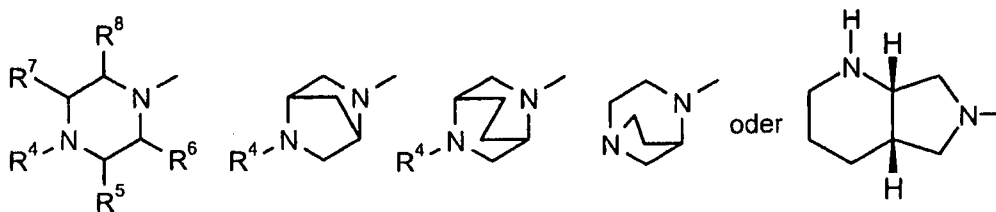
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen.

- Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- A für =CH- oder =C-CN steht,
- R^1 für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl steht,
- R^2 für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,
- Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₃-Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 R⁶ und R⁸ für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

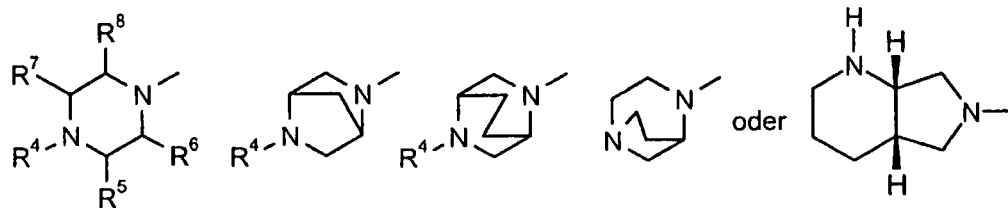
in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

10 R¹ für Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

15 R⁴ für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁶ und R⁸ für Wasserstoff stehen

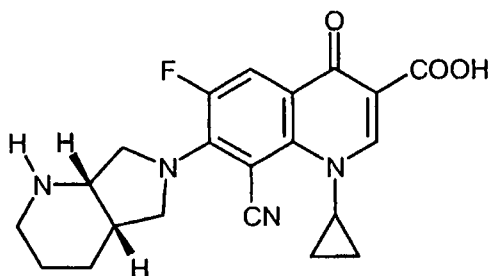
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

20 Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden.

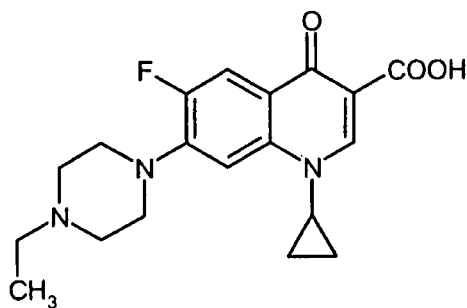
Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



Pradofloxacin wird bevorzugt in seiner freien Form als Anhydrat, z. B. in der Modifikation B (vgl. WO 00/31076), oder als Trihydrat (vgl. WO 2005/097 789) eingesetzt.

Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



Neben Enrofloxacin und Pradofloxacin seien als bevorzugte Chinolon-Antiinfektiva noch Marbofloxacin, Orbifloxacin, Difloxacin und Ibafoxacin genannt.

Weitere geeignete Arzneimittelwirkstoffe sind z. B. Triazinone, wie beispielsweise Diclazuril, und insbesondere Ponazuril und Toltrazuril.

- 5 Weiterhin seien genannt 24-gliedrige cyclische Depsipeptide mit anthelmintischer Wirkung, z. B. PF 1022 und insbesondere Emodespide.

Auch andere Anthelmintika eignen sich. Beispielhaft seien genannt Epsiprantel und insbesondere Praziquantel.

- 10 Weiterhin als Arzneimittelwirkstoffe einsetzbar sind pharmakologisch verträgliche Phosphonsäurederivate, wobei es sich üblicherweise um organische Verbindungen handelt, die sich als Stoffwechselstimulantien und Tonika insbesondere für Nutz- und Haustiere eignen. Als bevorzugte Beispiele seien die bereits lange bekannten Verbindungen Toldimfos und insbesondere Butaphosphan (z. B. verwendet in dem Produkt Catosal®) genannt, die unter anderem der Ergänzung von Mineralstoffen (Phosphor) dienen.

- 15 Grundsätzlich eignen sich auch viele andere pharmazeutische Wirkstoffe für den Einsatz in den erfindungsgemäßen Extrudaten, da es nicht erforderlich ist, den Wirkstoff zu schmelzen. Aufgrund der geschmacksmaskierenden Wirkung der Extrudate eignen sie sich bevorzugt für unangenehm - z. B. bitter - schmeckende Wirkstoffe.

- 20 Durch die Einbettung in eine lipophile Matrix kann – je nach Natur des eingesetzten Wirkstoffs – auch eine verzögerte Freisetzung und damit ein Retard-Effekt erreicht werden.

Bei allen pharmazeutisch wirksamen Bestandteilen können – wie oben für die Chinolone ausführlicher erläutert - die entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze, Hydrate, Solvate und gegebenenfalls verschiedene Modifikationen verwendet werden.

- 25 Optisch aktive Substanzen können in Form ihrer Stereoisomere oder als Stereoisomerengemisch verwendet werden, z.B. als reine oder angereicherte Enantiomere oder als Racemate.

- Die in den Extrudaten eingesetzte Menge an Wirkstoff hängt von der Wirkstärke und der angestrebten Dosierung ab. Es zeigt sich, dass auch Extrudate mit hohen Wirkstoffkonzentrationen von bis zu 80% [m/m], bevorzugt bis zu 70% [m/m], besonders bevorzugt bis zu 60% [m/m] hergestellt werden können. Übliche Konzentrationsbereiche sind z. B. 1 bis 80% [m/m], bevorzugt 30
30 5 bis 70% [m/m], besonders bevorzugt 30 bis 60% [m/m].

Die erfindungsgemäßen Extrudate werden hergestellt, indem man die Ausgangsmaterialien (die pharmazeutisch wirksame(n) Substanz(en), die Grundlage und ggf. Hilfs- und Zusatzstoffe) mischt und dann extrudiert. Die Extrusionen werden bevorzugt bei einer Temperatur durchgeführt, die nicht zu einem vollständigen Schmelzen der thermoplastisch verformbaren Materialien führt und

5 zwar üblicherweise bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur, bevorzugt von 40° C, bis unterhalb des Schmelzbereichs der thermoplastisch verformbaren Materialien. Der Extrusionsprozess sollte bei möglichst konstanter Materialtemperatur durchgeführt werden. Für diesen Zweck eignen sich besonders beheizbare Schneckenextruder, insbesondere Zweischneckenextruder. Der extrudierte Strang hat bevorzugt einen runden Querschnitt und einen

10 Durchmesser wie oben angegeben. Der extrudierte Strang kann direkt bei der Extrusion mit einem Messer oder in einem separaten Schritt durch schonendes Mahlen in einer üblichen Mühle, z. B. in einer Zentrifugalmühle, zerkleinert werden. Die Korngröße des erhaltenen Produkts hängt vom Durchmesser der verwendeten Düse ab, wobei die zerkleinerten Stränge maximal eine Länge aufweisen, die dem dreifachen des Strangdurchmessers entspricht. Typische Korngrößen sind z. B.

15 300 bis 500 µm. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann das Mahlgut noch gesiebt werden. Dadurch kann der Feinanteil entfernt werden.

Die hier gelegentlich verwendete Angabe, dass die Extrudate unterhalb ihres Schmelzpunktes extrudiert werden, ist so zu verstehen, dass die Extrudate - wie oben angegeben - bei einer Temperatur extrudiert werden, bei der die eingesetzte thermoplastische Grundlage noch nicht

20 schmilzt. Oft haben andere Bestandteile, wie z. B. die Wirkstoffe, einen höheren Schmelzpunkt.

Bei den Extrudaten ist die Wirkstofffreisetzung bei geringerem Strangdurchmesser verringert. Solche Extrudate eignen sich also zur Geschmackskaschierung unangenehm schmeckender Inhaltsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Extrudate können nach schonender Zerkleinerung gegebenenfalls zu

25 geeigneten Arzneimittelformen weiter verarbeitet werden. Für die weitere Verarbeitung ist gegebenenfalls der Zusatz weiterer Hilfsstoffe erforderlich. Die erfindungsgemäß bevorzugte Arzneimittelform sind Tabletten, die ggf. an die gewünschte Anwendung angepasste Formen haben können. Andere Arzneimittelformen, die in Frage kommen sind Pasten, Suspensionen, Sachets, Kapseln etc.

30 Die erfindungsgemäßen Extrudate bzw. Arzneimittel eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt, und zwar insbesondere bei Säugetieren.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Straußenvögel. Beispiele für bevorzugte Nutztiere sind Rind, Schaf, Schwein und Huhn.

- 5 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Hunde, Katzen, Kaninchen und Nagetiere wie Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Goldhamster.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde, Katzen, Pferde, Kaninchen, Nagetiere wie Goldhamster, Meerschweinchen, Mäuse, des Weiteren Reptilien, Amphibien und Vögel zur Heim- und Zoonhaltung.

- 10 Die Anwendung der Extrudate erfolgt üblicherweise direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen (Arzneimittelformen) enteral, insbesondere oral.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z. B. oral in Form von Granulaten, Tabletten, Kapseln, Pasten, Granulaten, Suspensionen oder medikiertem Futter.

Geeignete Zubereitungen sind:

- 15 Feste Zubereitungen wie zum Beispiel Granulate, Pellets, Tabletten, Boli und wirkstoffhaltige Formkörper.

Zur Herstellung fester Zubereitungen werden die Wirkstoffe mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

- 20 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

- 25 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe. Geeignete Hilfsstoffe und die erforderlichen Einsatzmengen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Als Konservierungsstoff sei z. B. Sorbinsäure genannt. Als Antioxidantien eignen sich beispielsweise Butylhydroxyanisol (BHA) oder Butylhydroxytoluol (BHT). Als Farbstoffe kommen für pharmazeutische Zwecke geeignete organische und anorganische Farbstoffe bzw. Pigmente in Frage, wie z. B. Eisenoxid.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

- 5 Als weitere Hilfsmittel können Öle wie Pflanzenöle (z. B. Olivenöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl) oder Öle tierischer Herkunft wie z. B. Fischöl eingesetzt werden. Übliche Mengen sind 0,5 bis 20% [m/m], bevorzugt 0,5 bis 10% [m/m], besonders bevorzugt 1 bis 2% [m/m].

- 10 Suspensionen können oral angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel suspendiert.

- 15 Als Trägerflüssigkeiten kommen homogene Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische in Frage, in denen sich die jeweiligen Extrudate nicht lösen. Beispielfhaft seien genannt. Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole sowie Gemische derselben.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) können Tenside eingesetzt werden. Beispielfhaft seien genannt:

nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

- 20 ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykol-etherorthosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien z. B. genannt:

- 25 Viskositätserhöhende und die Suspension stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Halbfeste Zubereitungen können oral verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Die Wirkstoffe können auch in Kombination mit Synergisten oder mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt werden.

5

Beispiele

Soweit nicht anders angegeben handelt es sich bei den Prozentangaben um Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Mischung.

I. Herstellung der Extrudate

- 10 Eine Pulvermischung bestehend aus dem Wirkstoff Enrofloxacin (50% [m/m]) und den Hilfsstoffen Compritol® 888 ATO (49% [m/m]), eine Fettgrundlage mit dem Hauptbestandteil Glyceroldibehenat (es enthält auch den Mono- und Triester, sowie als kleinere Mengen an Estern mit C₁₆-C₂₀-Fettsäuren), und Aerosil® 200 (1% [m/m]), ein pyrogenes kolloidales Siliciumdioxid, dessen Einsatz zur Verbesserung der Fließfähigkeit der Pulvermasse beiträgt, wird vor der
- 15 Extrusion in einem Labormischer bei Raumtemperatur gemischt (15min, 40U/min) und die Pulvermischung in den gravimetrischen Dosierer des Extruders überführt.

- Für die Schmelzextrusion wird ein gleichläufiger Zweischnckenextruder mit einem Rondenwerkzeug und stumpfen Schneckenaußensätzen verwendet. Die Einstellung der Dosierate und der Schneckengeschwindigkeit wird je nach der verwendeten Düsenplatte angepasst, um einen
- 20 reproduzierbaren Prozess zu gewährleisten. Die jeweiligen Einstellungen sind in Tab. 1 aufgelistet.

Tab. 1: Einstellungsdaten der Extrusionen

Charge	Durchmesser [mm]	Schnackengeschwindigkeit [U/min]	Dosierate [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

Es werden 6 verschiedene Düsenplatten für die Herstellung der unterschiedlichen Chargen verwendet. Sie unterschieden sich hinsichtlich ihrer Düsendurchmesser, Düsenanzahl und Düsenlängen. Dabei wird darauf geachtet, bei den Düsenplatten mit Düsendurchmessern kleiner/gleich 1,0mm die offene Fläche und das Verhältnis von Länge zu Durchmesser der Düsen konstant zu halten, um stets die gleiche Beanspruchung der Extrudatmasse voraussetzen zu können. Tab. 2 zeigt die jeweiligen Parameter der einzelnen Düsenplatten.

Tab. 2: Düsenplattenparameter

Durchmesser der Düsen [mm]	5.0	2.7	1.0	0.5	0.4	0.3
Anzahl der Düsen	1	3	3	12	19	33
Länge der Düsen [mm]	5.0	7.5	2.5	1.25	1.0	0.75
Verhältnis von Länge zu Durchmesser	1	2.8	2.5	2.5	2.5	2.5
Offene Fläche [mm²]	19.64	17.18	2.36	2.36	2.39	2.33

Die Schmelzextrusionen erfolgen stets bei den gleichen Temperaturen und werden unterhalb des Schmelzbereiches von Compritol® 888 ATO (ca. 70°C) durchgeführt. Die Temperatur an der Düsenplatte war 60°C, die Zylinder des Extruders von der Düsenplatte in Richtung der Pulvereinspeisung wurden wie folgt temperiert: 60°C, 55°C, 55°C, 55°C, 55°C, 25°C, 25°C, 25°C. Nach der Schmelzextrusion werden die Extrudate mit einer Zentrifugalmühle bei 6000U/min, einem 12-Zahnrotor und einer Siebeinlage mit 1,5mm Conidurlochung gemahlen. Die Siebfraction 315-400µm einer jeden Charge wird für alle Untersuchungen verwendet.

Weitere Rezepturen für Extrudate (soweit nicht anders angegeben handelt es sich bei den Prozentangaben um Gew.-%):

Beispiel 2

- Praziquantel 50%
- Glycerylbehenat (Compritol® 888 ATO) 49%
- Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200) 1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur der Düsenplatte 60°C. Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 3

Emodepside	50%
Glycerylbehenat (Compritol® 888 ATO)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- 5 Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.5 mm, Temperatur der Düsenplatte 60°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 4

Praziquantel	50%
10 Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.5 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

15 Beispiel 5

Emodepside	50%
Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- 20 Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 6

Praziquantel	50%
Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®)	49%
25 Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 7

30 Praziquantel	50%
-----------------	-----

Glyceroltripalmitat (Dynasan 116®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 56°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1
5 erfolgen.

Beispiel 8

Praziquantel	50%
Glyceroltristearat (Dynasan 118®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- 10 Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 65°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 9

Praziquantel	50%
15 Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

20 Beispiel 10

Praziquantel	50%
Glyceroltripalmitat (Dynasan 116®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur
25 der Düsenplatte 56°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 11

Praziquantel	50%
Glyceroltristearat (Dynasan 118®)	49%
30 Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur der Düsenplatte 65°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 12

5	Emodepside	50%
	Glyceroltripalmitat (Dynasan 116®)	49%
	Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 56°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1
10 erfolgen.

Beispiel 13

Emodepside	50%
Glyceroltristearat (Dynasan 118®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

15 Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 65°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 14

	Emodepside	50%
20	Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®)	49%
	Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

25 Beispiel 15

Emodepside	50%
Glyceroltripalmitat (Dynasan 116®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur
30 der Düsenplatte 56°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1
erfolgen.

Beispiel 16

Emodepside	50%
Glyceroltristearat (Dynasan 118®)	49%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- 5 Die drei Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur der Düsenplatte 65°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 17

Butafosfan	50%
10 Butylhydroxytoluol	0.1%
Glyceroltrimyrstat (Dynasan 114®)	48.9%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

- Die Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.4 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1
15 erfolgen.

Beispiel 18

Praziquantel	50%
Glyceroltrimyrstat (Dynasan 114®)	39%
Polyethylenglycol 1500	10%
20 Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

Die Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

25 Beispiel 19

Emodepside	50%
Glyceroltrimyrstat (Dynasan 114®)	39%
Polyethylenglycol 1500	10%
Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

30

Die Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

Beispiel 20

5	Butafosfan	50%
	Butylhydroxytoluene	0.1%
	Glyceroltrimyristat (Dynasan 114®)	38.9%
	Polyethyleneglycol 1500	10%
	Kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	1%

10

Die Einsatzstoffe werden gemischt und extrudiert (Düsendurchmesser: 0.33 mm, Temperatur der Düsenplatte 50°C). Die weitere Verarbeitung der extrudierten Stränge kann wie in Beispiel 1 erfolgen.

15 II. Langzeituntersuchung der Arzneistofffreisetzung

Langzeituntersuchungen zur Arzneistofffreisetzung werden mittels Freisetzungsanlage nach Ph. Eur. 2.9.3, Apparatur 2 durchgeführt. Zusätzlich wird ein Sinkgefäß verwendet, in welchem sich die Probe befindet. Das Sinkgefäß liegt auf dem Boden des Freisetzungsgefäßes, der Abstand zur Unterkante des Blattrührers beträgt 2,5cm. Alle Messungen werden mit 50U/min des Blattrührers
20 bei 37°C ± 0,5°C in 900ml Medium für 6 Proben pro Charge durchgeführt. Die Freisetzung wird bei einem pH von 7,4 (nach „Buffer Solutions“ des USP27) durchgeführt unter Zusatz von 0,001% Polysorbat 20.

Es zeigt sich ein Unterschied in den Freigabeprofilen im Medium pH 7,4, welches dem pH-Bereich
25 in der Mundhöhle entspricht (siehe Abb. 1: Freisetzungsprofile in pH 7,4 aller untersuchten Chargen [Mittelwerte aus 6 Bestimmungen]). Hier ist eindeutig eine stärkere Enrofloxacin-Freigabe pro Zeiteinheit bei Zunahme des originalen Durchmessers der Extrudate zu erkennen. Bei Mahlprodukten aus Extrudaten der zwei größten Originaldurchmesser gibt es keinen Unterschied im Freisetzungsprofil.

30

III. Kurzzeituntersuchung der Arzneistofffreisetzung

Mit dem Verfahren der Langzeitfreisetzungsuntersuchungen können aus technischen Gründen keine Kurzzeituntersuchungen der anfänglichen Freisetzung durchgeführt werden. Für Kurzzeituntersuchungen wird daher folgendes Verfahren verwendet:

5

Für diese Untersuchungen wird ein Zerfallstester mit 700ml Medium pH 7,4 (wie in den Langzeituntersuchungen) bei $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ verwendet. Die Proben werden auf drei Sinkgefäße verteilt, diese in die Probenhalterung (nach Ph. Eur. 5.5, 2.9.1. Apparatur für Test B) eingebracht und für 15s oder 1min der Test durchgeführt. Die Geschwindigkeit beim Auf- und Abfahren des

10 Probenhalters ist konstant in allen Tests. Zum Vergleich mit den Langzeituntersuchungen werden außerdem 60min-Tests nach dem Kurzzeittest-Schema durchgeführt.

Abb. 2 zeigt die Ergebnisse aus den Kurzzeittests nach 15s und 1min (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen aus 6 Proben). Es ist der freigesetzte Wirkstoffanteil gegen den

15 Strangdurchmesser der Chargen aufgetragen. Ganz eindeutig findet eine Abnahme der Wirkstofffreigabe pro Zeiteinheit mit Abnahme des Strangdurchmessers statt. Besonders für Strangdurchmesser unterhalb von 0,5 mm ist eine deutliche Abnahme der Freisetzung zu beobachten.

20 Zur Absicherung eines möglichen Vergleichs der zwei angewandten Freisetzungsuntersuchungen werden die Ergebnisse der Langzeituntersuchung mit denen der Kurzzeituntersuchung korreliert. Die 1min- und 60min-Testwerte aus dem Kurzzeittest werden jeweils den Daten der Langzeitstudie zugeordnet. Eine Korrelation der Werte ist sehr gut möglich, es besteht ein linearer Zusammenhang (siehe Abb. 3). Jeder Punkt im Diagramm entspricht einem bestimmten

25 Durchmesser.

LITERATURVERZEICHNIS

- 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.
- 5 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 A.M., Saleh S.I., Taste masking of diclofenac sodium using microencapsulation, *Journal of Microencapsulation*, 2002; (19): 45-52.
- 10 Barra J., Lescure F., Doelker E., Taste masking as a consequence of the organisation of powder mixes, *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 1999; (74): 37-42.
- 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.
- 15 Bienz M., Taste masking strategies for drug dosage forms, *Manufacturing Chemist*, 1996; (67): 17-20.
- Breitkreutz 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.
- 20 Cerea M., Zheng W.J., Young C.R., 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.
- 25 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.
- 30 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., Martellucci 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.
- 5 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., Vadrere M., A Polymer Carrier System for Taste Masking of Macrolide Antibiotics, *Pharmaceutical Research*, 1991; (8): 706-712.
- 10 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.
- 15 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.
- Pearnchob N., Dashevsky A., Siepmann 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.
- 20 Pearnchob N., Siepmann 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.
- Petereit H.U., Weisbrod W., Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1999; (47): 15-25.
- 25 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
- 30 Roy G., Taste masking in oral pharmaceuticals, *Pharmaceutical technology Europe*, 1994; (18): 84-99.
- 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.
- 35 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.
- 5 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.
- Suzuki H., Onishi H., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste, *International Journal of Pharmaceutics*, 2003; (251): 123-132.
- 10 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.
- 15 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.

Patentansprüche

1. Extrudat, enthaltend eine oder mehrere pharmazeutisch wirksame Substanz(en), dadurch gekennzeichnet, dass das Extrudat einen Strangdurchmesser von 0,5 mm oder weniger aufweist.
5
2. Extrudat gemäß Anspruch 1 mit einem Strangdurchmesser von 0,3 mm oder weniger.
3. Extrudat gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend eine Lipidgrundlage als Hilfsstoff.
4. Extrudat gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend einen Glycerolester mit C₁₂-C₂₄-Fettsäuren als Lipidgrundlage.
10
5. Extrudat gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Glyceroldibehenat als Lipidgrundlage.
6. Extrudat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend Glyceroltrimyristat, Glyceroltripalmitat oder Glyceroltristearat als Lipidgrundlage
7. Extrudat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6, enthaltend Glyceroltrimyristat als Lipidgrundlage.
15
8. Extrudat gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, das unterhalb seines Schmelzpunktes extrudiert wurde.
9. Verwendung von Extrudaten gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln.
20
10. Arzneimittel, enthaltend ein Extrudat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 sowie einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.

Abb. 1:

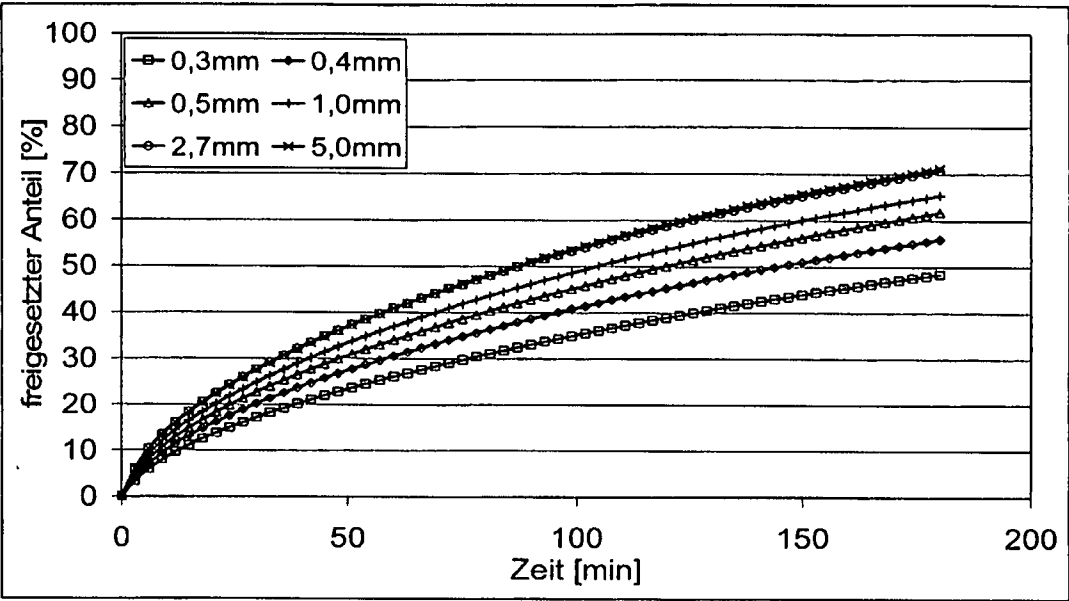


Abb. 2:

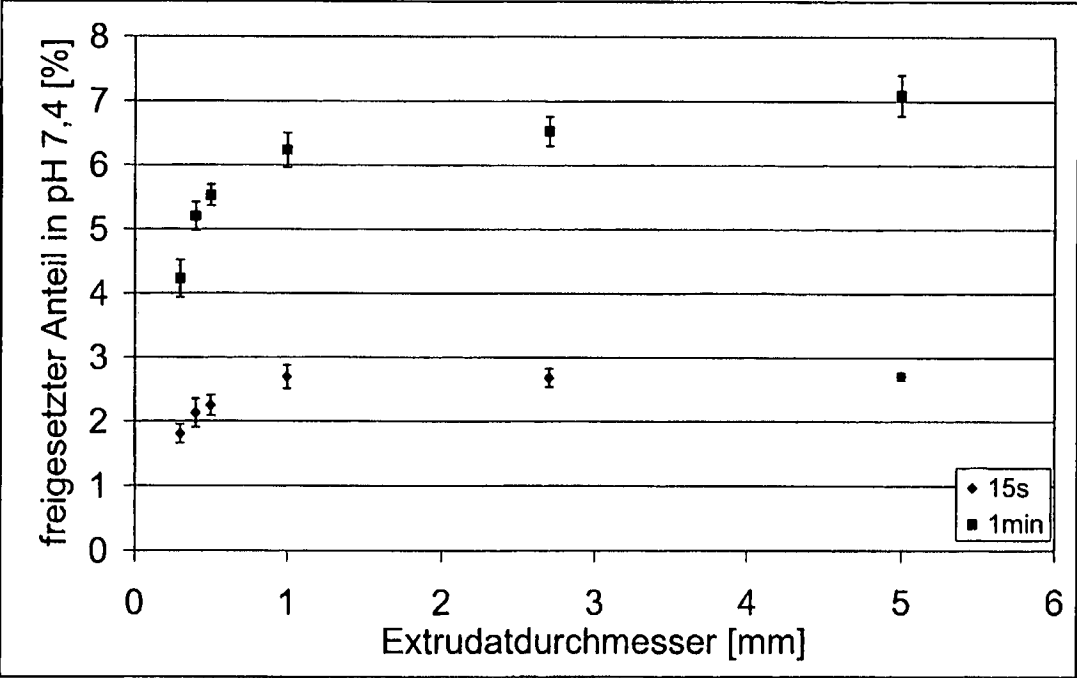
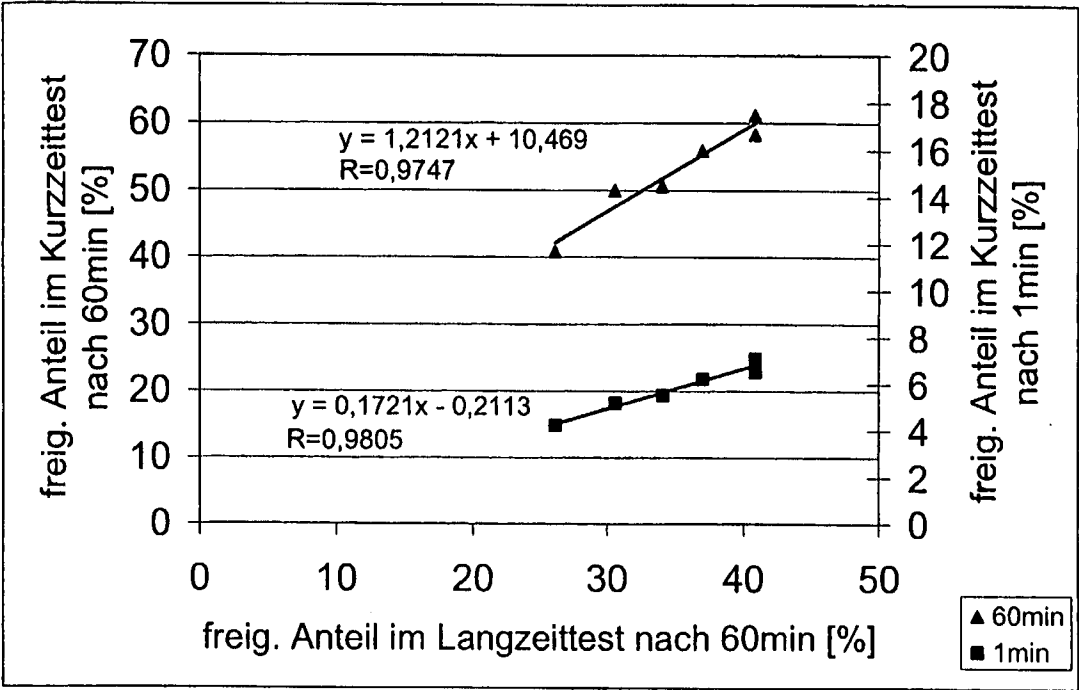


Abb. 3:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/004218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/14 A61K9/16
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/063552 A (LUPIN LTD [IN]; KOLHE SACHIN PUNDLIK [IN]; KUNDU SUBRATA [IN]; WAGH SA) 7 June 2007 (2007-06-07) examples	1,2,8-10
X	EP 0 477 979 A (SUNFIBRE CO. LTD [JP]; UNIV TOTTORI [JP]) 1 April 1992 (1992-04-01) examples 1,2	1
X	WO 2005/065663 A (ALPHARMA INC [US]; BOEHM GARTH [US]; DUNDON JOSEPHINE [US]) 21 July 2005 (2005-07-21) paragraphs [0237] - [0241]	1-4,8-10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

*. Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 9 Oktober 2008	Date of mailing of the international search report 20/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/004218

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/093801 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; OSHLACK BENJAMIN [US]; VAN BUSKIRK GLEN [US]; C) 4 November 2004 (2004-11-04) paragraphs [0149] - [0151] paragraphs [0096], [0100], [0101]	1-10
X	WO 96/14058 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; OSHLACK BENJAMIN [US]; CHASIN MARK [US]; HUANG) 17 May 1996 (1996-05-17) page 6, lines 9-30 page 15, lines 22-28 page 17, lines 9,10	1-4,8-10
Y	WO 2006/024881 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; HAYES GEOFFREY GERARD [GB]; MARTINELLI VINCENZO) 9 March 2006 (2006-03-09) page 2, lines 3-19 page 16, lines 23-25 page 17, lines 5-7	1-10
Y	WO 03/072083 A (ROEHM GMBH [DE]; PETEREIT HANS-ULRICH [DE]; MEIER CHRISTIAN [DE]; GRYC) 4 September 2003 (2003-09-04) cited in the application examples	1-10
X	EP 0 199 531 A (UNITIKA LTD [JP]) 29 October 1986 (1986-10-29) page 5, lines 6-11	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/004218

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007063552	A	07-06-2007	NONE	
EP 0477979	A	01-04-1992	JP 2579610 B2 JP 4138169 A	05-02-1997 12-05-1992
WO 2005065663	A	21-07-2005	EP 1841414 A1	10-10-2007
WO 2004093801	A	04-11-2004	AR 056243 A1 AU 2004232001 A1 BR PI0409623 A CA 2519552 A1 CN 1809340 A EP 1615615 A2 JP 2006524249 T KR 20060012589 A MX PA05011279 A NZ 542446 A UY 28281 A1 ZA 200507691 A	03-10-2007 04-11-2004 18-04-2006 04-11-2004 26-07-2006 18-01-2006 26-10-2006 08-02-2006 25-05-2006 30-04-2008 30-11-2004 28-06-2006
WO 9614058	A	17-05-1996	AT 356616 T AT 357909 T AT 397441 T AT 257375 T AU 705894 B2 AU 4157096 A AU 4736299 A CA 2204180 A1 DE 69532415 D1 DE 69532415 T2 DE 69535426 T2 DE 69535445 T2 DK 1449530 T3 DK 1449531 T3 DK 1741426 T3 DK 785775 T3 EP 1348429 A2 EP 1449530 A2 EP 1449531 A2 EP 1488786 A1 EP 1741426 A2 EP 0785775 A1 ES 2282756 T3 ES 2282757 T3 ES 2214512 T3 HK 1069109 A1 HK 1069110 A1 HU 77626 A2 IL 115871 A IL 129410 A IL 142413 A JP 3186064 B2 JP 10508608 T KR 100232945 B1 PT 785775 T TW 425288 B US 5965161 A US 2001033865 A1	15-04-2007 15-04-2007 15-06-2008 15-01-2004 03-06-1999 31-05-1996 28-10-1999 17-05-1996 12-02-2004 30-12-2004 06-12-2007 24-01-2008 02-07-2007 30-07-2007 06-10-2008 24-05-2004 01-10-2003 25-08-2004 25-08-2004 22-12-2004 10-01-2007 30-07-1997 16-10-2007 16-10-2007 16-09-2004 14-09-2007 14-09-2007 29-06-1998 17-08-1999 24-06-2003 19-02-2004 11-07-2001 25-08-1998 01-12-1999 30-04-2004 11-03-2001 12-10-1999 25-10-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/004218

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9614058	A		US 5958452 A ZA 9509367 A	28-09-1999 13-06-1996
WO 2006024881	A	09-03-2006	AU 2005278919 A1 BR PI0514474 A CA 2576275 A1 CN 101052379 A EP 1809249 A2 GB 2418854 A JP 2008511604 T KR 20070046871 A	09-03-2006 10-06-2008 09-03-2006 10-10-2007 25-07-2007 12-04-2006 17-04-2008 03-05-2007
WO 03072083	A	04-09-2003	AT 362754 T AU 2003210196 A1 BR 0307995 A CA 2474691 A1 DE 10208344 A1 EP 1478344 A2 ES 2286447 T3 JP 2005526731 T MX PA04008345 A US 2004253314 A1	15-06-2007 09-09-2003 07-12-2004 04-09-2003 04-09-2003 24-11-2004 01-12-2007 08-09-2005 26-11-2004 16-12-2004
EP 0199531	A	29-10-1986	DE 3678603 D1 JP 1816227 C JP 5026498 B JP 61240963 A US 4651725 A	16-05-1991 18-01-1994 16-04-1993 27-10-1986 24-03-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004218

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/00 A61K9/14 A61K9/16		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/063552 A (LUPIN LTD [IN]; KOLHE SACHIN PUNDLIK [IN]; KUNDU SUBRATA [IN]; WAGH SA) 7. Juni 2007 (2007-06-07) Beispiele	1,2,8-10
X	EP 0 477 979 A (SUNFIBRE CO LTD [JP]; UNIV TOTTORI [JP]) 1. April 1992 (1992-04-01) Beispiele 1,2	1
X	WO 2005/065663 A (ALPHARMA INC [US]; BOEHM GARTH [US]; DUNDON JOSEPHINE [US]) 21. Juli 2005 (2005-07-21) Absätze [0237] - [0241]	1-4,8-10
-/--		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
9. Oktober 2008		20/10/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Villla Riva, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004218

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/093801 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; OSHLACK BENJAMIN [US]; VAN BUSKIRK GLEN [US]; C) 4. November 2004 (2004-11-04) Absätze [0149] - [0151] Absätze [0096], [0100], [0101] -----	1-10
X	WO 96/14058 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; OSHLACK BENJAMIN [US]; CHASIN MARK [US]; HUANG) 17. Mai 1996 (1996-05-17) Seite 6, Zeilen 9-30 Seite 15, Zeilen 22-28 Seite 17, Zeilen 9,10	1-4,8-10
Y	WO 2006/024881 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; HAYES GEOFFREY GERARD [GB]; MARTINELLI VINCENZO) 9. März 2006 (2006-03-09) Seite 2, Zeilen 3-19 Seite 16, Zeilen 23-25 Seite 17, Zeilen 5-7 -----	1-10
Y	WO 03/072083 A (ROEHM GMBH [DE]; PETEREIT HANS-ULRICH [DE]; MEIER CHRISTIAN [DE]; GRYC) 4. September 2003 (2003-09-04) in der Anmeldung erwähnt Beispiele -----	1-10
X	EP 0 199 531 A (UNITIKA LTD [JP]) 29. Oktober 1986 (1986-10-29) Seite 5, Zeilen 6-11 -----	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/004218

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007063552	A	07-06-2007	KEINE
EP 0477979	A	01-04-1992	JP 2579610 B2 05-02-1997
			JP 4138169 A 12-05-1992
WO 2005065663	A	21-07-2005	EP 1841414 A1 10-10-2007
WO 2004093801	A	04-11-2004	AR 056243 A1 03-10-2007
		AU 2004232001 A1 04-11-2004	
		BR PI0409623 A 18-04-2006	
		CA 2519552 A1 04-11-2004	
		CN 1809340 A 26-07-2006	
		EP 1615615 A2 18-01-2006	
		JP 2006524249 T 26-10-2006	
		KR 20060012589 A 08-02-2006	
		MX PA05011279 A 25-05-2006	
		NZ 542446 A 30-04-2008	
		UY 28281 A1 30-11-2004	
		ZA 200507691 A 28-06-2006	
WO 9614058	A	17-05-1996	AT 356616 T 15-04-2007
			AT 357909 T 15-04-2007
			AT 397441 T 15-06-2008
			AT 257375 T 15-01-2004
		AU 705894 B2 03-06-1999	
		AU 4157096 A 31-05-1996	
		AU 4736299 A 28-10-1999	
		CA 2204180 A1 17-05-1996	
		DE 69532415 D1 12-02-2004	
		DE 69532415 T2 30-12-2004	
		DE 69535426 T2 06-12-2007	
		DE 69535445 T2 24-01-2008	
		DK 1449530 T3 02-07-2007	
		DK 1449531 T3 30-07-2007	
		DK 1741426 T3 06-10-2008	
		DK 785775 T3 24-05-2004	
		EP 1348429 A2 01-10-2003	
		EP 1449530 A2 25-08-2004	
		EP 1449531 A2 25-08-2004	
		EP 1488786 A1 22-12-2004	
		EP 1741426 A2 10-01-2007	
		EP 0785775 A1 30-07-1997	
		ES 2282756 T3 16-10-2007	
		ES 2282757 T3 16-10-2007	
		ES 2214512 T3 16-09-2004	
		HK 1069109 A1 14-09-2007	
		HK 1069110 A1 14-09-2007	
		HU 77626 A2 29-06-1998	
		IL 115871 A 17-08-1999	
		IL 129410 A 24-06-2003	
		IL 142413 A 19-02-2004	
		JP 3186064 B2 11-07-2001	
		JP 10508608 T 25-08-1998	
		KR 100232945 B1 01-12-1999	
		PT 785775 T 30-04-2004	
		TW 425288 B 11-03-2001	
		US 5965161 A 12-10-1999	
		US 2001033865 A1 25-10-2001	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/004218

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9614058	A	US 5958452 A ZA 9509367 A	28-09-1999 13-06-1996
WO 2006024881	A 09-03-2006	AU 2005278919 A1 BR P10514474 A CA 2576275 A1 CN 101052379 A EP 1809249 A2 GB 2418854 A JP 2008511604 T KR 20070046871 A	09-03-2006 10-06-2008 09-03-2006 10-10-2007 25-07-2007 12-04-2006 17-04-2008 03-05-2007
WO 03072083	A 04-09-2003	AT 362754 T AU 2003210196 A1 BR 0307995 A CA 2474691 A1 DE 10208344 A1 EP 1478344 A2 ES 2286447 T3 JP 2005526731 T MX PA04008345 A US 2004253314 A1	15-06-2007 09-09-2003 07-12-2004 04-09-2003 04-09-2003 24-11-2004 01-12-2007 08-09-2005 26-11-2004 16-12-2004
EP 0199531	A 29-10-1986	DE 3678603 D1 JP 1816227 C JP 5026498 B JP 61240963 A US 4651725 A	16-05-1991 18-01-1994 16-04-1993 27-10-1986 24-03-1987

EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL SABOR MEJORADO

La invención se refiere a extrudidos que contienen una o varias sustancia(s) farmacéuticamente activa(s), en donde los extrudidos presentan
5 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 los principios activos. Esto aumenta la disposición de tomar la respectiva forma farmacéutica, lo que es
10 importante para una terapia óptima. A este respecto hay distintas posibilidades en la técnica farmacéutica para ocultar el sabor. Roy [Roy, 1994] o Sohi [Sohi y col., 2004] facilitan una revisión sobre muchos procedimientos a cerca de las referencias cruzadas de la bibliografía correspondiente.

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

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

Otra posibilidad muy descrita es el uso de revestimientos de formas farmacéuticas. Además de una protección de 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
25 enmascaramiento del sabor. Materiales usados a tal fin pueden ser de distinto

origen y configuración, por ejemplo Eudragit E (Cerea y col., 2004, Lovrecich y col., 1996, Ohta y Buckton, 2004, Petereit y Weisbrod, 1999), goma laca Shellac [Pearnchob y col., 2003b, Pearnchob y col., 2003a] o derivados de celulosa [Al-Omran y col., 2002, Li y col., 2002, Shirai y col., 1993]. La
5 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 son un coste de procesamiento
10 adicional en la preparación, que implica inversiones de tiempo y dinero. Sin embargo el documento WO 2002/058669 describe una dispersión sólida de ácidos quinoloncarboxílico o naftiridoncarboxílico en una matriz no soluble, que se puede tratar de forma particular de una matriz de como goma laca.

El uso de resinas de intercambio iónico o complejos de inclusión se
15 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 medicamentos, ya que deben presentar propiedades iónicas [Chun y Choi, 2004, Lu y col., 1991, Prompruk y col., 2005]. Los complejos de inclusión tienen la desventaja de dar sólo bajas posibilidades de
20 carga en principio activo [Sohi y col, 2004].

Son igualmente de uso 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 y col., 2003, Suzuki y col., 2004], donde se usan además lecitina y
25 sustancias edulcorantes para la mejora del sabor. La desventaja a este

- respecto es que los sustratos grasos se deben fundir, lo que puede conducir de nuevo 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 campo de piensos para animales.
- 5 Adicionalmente se llevaron a cabo comparaciones entre grasa dura, diestearato de glicerol y ácido esteárico como aglutinantes lipófilos en la extrusión en frío [Breitkreutz y col., 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
- 10 punto de fusión para la preparación de sustratos de medicamento [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

15 superiores y dado el caso otros aditivos, se calienta y tras enfriamiento se granula o pulveriza.

Además se prepararon agregados sobre el sustrato de ceras [Adeyeye y Prince, 1991, Adeyeye y Price, 1994, Zhou y col., 1996, Zhou y col., 1998]. A este respecto se hizo la comprobación de que la liberación de principios activos

20 depende del punto de fusión de la cera y su concentración en el agregado. Cuanto mayor fuesen el punto de fusión y el contenido en cera, tanto más lenta sería la liberación.

Kim y Choi [Kim y Choi, 2004] describen una posibilidad adicional del enmascaramiento del sabor, estos autores prepararon un núcleo graso de

25 manteca cacao o grasa dura y el principio activo y proveyeron este con una

envoltura de alginato de sodio o carragenano. Sin embargo a este respecto se funde la grasa por completo y la etapa de preparación del revestimiento constituye una etapa de proceso adicional.

Además se describió Compritol® ATO como componente formador de
5 matriz [Mirghani y col., 2000]. Estos autores describen una preparación de agregados que se componen de Compritol® fundido, principio activo y una envoltura de polisacárido. El recubrimiento con el polisacárido es una vez más una etapa de proceso que se debería ahorrar. Li [Li y col., 2006] por el contrario describió la comparación de comprimidos de matriz que se prepararon
10 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 y col., 1999] usó Compritol®
15 888 ATO para el revestimiento de agregados 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 sólo enmascaran el sabor amargo, por el contrario otros correctores del sabor no influyen
20 [Katsuragi y col., 1997, Takagi y col., 2001]. Por un lado no se ofrece aquí posibilidad de aplicación universal alguna, ya que sólo se puede ocultar 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].

25 Otro estudio adicional mostró que el desarrollo de una mezcla de polvo

puede contribuir igualmente al enmascaramiento del sabor [Barra y col., 1999]. Las partículas de coadyuvante (derivados de celulosa) deben ser menores que las partículas de principio activo para posibilitar el ocultamiento, ya que las partículas de coadyuvante se depositan sobre las partículas de principio activo.

- 5 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.

- 10 El documento WO 2003/072083 describe la extrusión en estado fundido de una mezcla de un medicamento básico y un polímero de (met)acrilato; los extrudidos se trituran a continuación hasta un granulado o polvo. En el producto obtenido se debe conseguir un aislamiento del sabor del principio activo. El documento WO 2004/066976 da a conocer un procedimiento para la
15 preparación de una forma farmacéutica para vía oral con disgregación inmediata con 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 6171615 B1 se refiere a una formulación de liberación
20 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 2753904 se refiere a un medicamento con liberación controlada, que contiene el principio activo en una matriz de lípido, que comprende por su parte un éster
25 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 adecuada para la liberación controlada ("multiparticulado") así como un aditivo de mejora de la palatabilidad.

El documento WO 2005/097064 se refiere a un medicamento que contiene una pluralidad de partículas recubiertas, cuyo núcleo contiene un material matriz y una agente hinchante que se hincha en agua.

Se ha encontrado ahora que son adecuados extrudidos para la preparación de preparados de sabor enmascarado o de sabor ocultado, en donde el diámetro de hebra tiene particularmente una importancia inesperada. Normalmente el especialista en la técnica espera con 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 las sustancias contenidas, 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, caracterizados porque el extrudido presenta un diámetro de hebra de 0,5 mm o inferior.
- 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

5 llega como máximo a 0,5 mm, preferiblemente como máximo 0,3 mm.

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

10 El sustrato se compone de materiales termoplásticamente conformables como polímeros, por ejemplo, poliacrilatos o derivados de celulosa, lípidos, por ejemplo, acilglicéridos, tensioactivos, por ejemplo, monoestearato de glicerina o estearato de sodio, macrogeles, por ejemplo, polietilenglicol 6000, azúcares o

15 alcoholes de azúcares, por ejemplo, manitol o xilitol. 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 son de citar diésteres de glicerina como, por ejemplo, dibehenato de glicerina; triésteres de glicerina como, por ejemplo trilaurato de glicerina,

20 trimiristato de glicerina, tripalmitato de glicerina o triestearato de glicerina, mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerina como, por ejemplo, palmitoestearato de glicerina. También son de citar triglicéridos basados en grasa de coco, aceite de palma y/o aceite de palmisto (como, por ejemplo, las grasas duras que se encuentran en el mercado con la denominación

25 Witocan®). También se pueden usar mono- o diglicéridos de ácido cítrico y/o

ácido láctico.

Además son de citar ceras, de forma particular con 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
5 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
10 modificaciones y formarse modificaciones más estables. En virtud de las descripciones de la bibliografía [Reitz y Kleinebudde, 2007] el miristato de glicerina (Dynasan 114®) es comparativamente estable frente a tales cambios y es adecuado por tanto especialmente como sustrato lipídico para fármacos.

De forma particular las sustancias usadas como sustratos grasos se
15 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 de un componente. Las formulaciones preparadas con estos coadyuvantes se caracterizan por una buena estabilidad de almacenamiento.

20 La cantidad usada en sustrato (de materiales termoplásticamente conformables) depende de la cantidad de sustancias internas contenidas de los extrudidos. Normalmente se usan del 20 al 99% [m/m], preferiblemente del 25 al 80% [m/m], con especial preferencia del 30 al 70% [m/m].

Los extrudidos de acuerdo con la invención pueden contener dado el
25 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 formadores de poros. Estos son, por ejemplo, azúcares, especialmente lactosa, polioles, de forma particular manitol o polietilenglicoles como, por ejemplo, Macrogol 1500. Los formadores 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 lo 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].

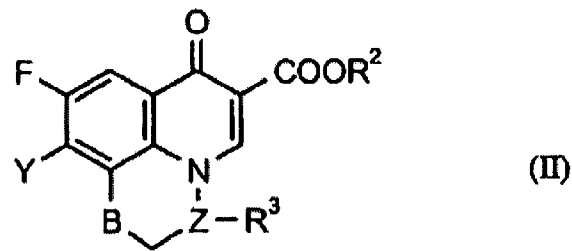
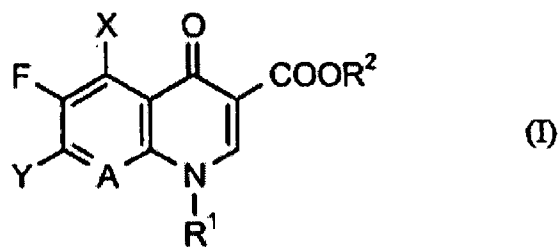
Como sustancias de efecto farmacéutico se pueden usar principios

activos de medicamentos y en concreto particularmente aquellos cuyo sabor desagradable se debe ocultar.

A modo de ejemplo son de citar antibióticos como, por ejemplo, antibióticos de quinolona, en donde se deben entender con esta denominación
5 también compuestos que se derivan de naftiridona.

Quinolonas, preferiblemente fluoroquinolonas, son compuestos como los que se dan a conocer en los siguientes documentos, entre otros: US 4670444 (Bayer AG), US 4472405 (Riker Labs), US 4730000 (Abbott), US 4861779 (Pfizer), US 4382892 (Daiichi), US 4704459 (Toyama), como ejemplos
10 concretos de quinolonas son de citar ácido pipemídico y ácido nalidixínico; como ejemplos de fluoroquinolonas son de citar: benofloxacina, binfloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, fleroxacina, ibafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina, pefloxacina,
15 temafloxacina, tosufloxacina, sarafloxacina, esparfloxacina.

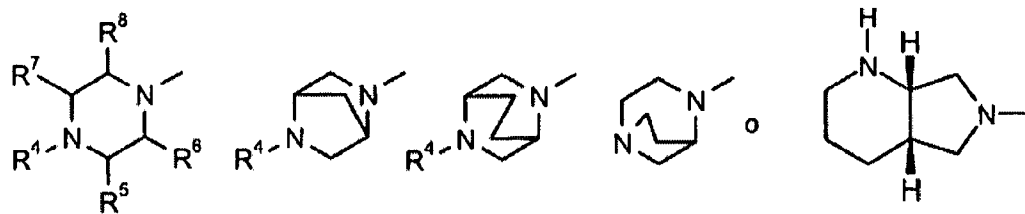
Un grupo preferido de fluoroquinolonas son las de fórmula (I) ó (II):



en las que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,

Y representa restos de estructuras



5

en las que

R⁴ representa alquilo C₁-C₄ de carbono de cadena lineal o ramificada
sustituido dado el caso con hidroxí o metoxi, ciclopropilo, acilo con
1 a 3 átomos,

10

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,

así como

- R¹ representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,
- 5 R² representa hidrógeno o alquilo sustituido dado el caso con metoxi o 2-metoxietoxi con 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),
- 10 B representa oxígeno, =NH sustituido dado el caso con metilo o fenilo o =CH₂,
- Z representa =CH- o =N-,
- y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

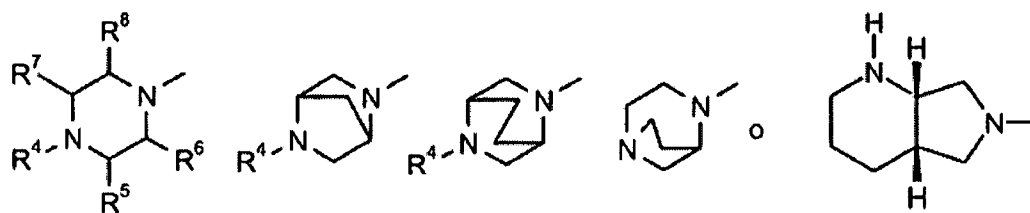
Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden presentarse en forma de

15 sus racematos o en formas enantioméricas.

Se prefieren compuestos de fórmula (I)

en la que

- A representa =CH- o =C-CN,
- 20 R¹ representa alquilo C₁-C₃ sustituido dado el caso con halógeno o ciclopropilo,
- R² representa hidrógeno o alquilo C₁-4,
- Y representa restos de estructuras



en las que

R^4 representa alquilo C_1 - C_3 de cadena lineal o ramificada sustituido
dado el caso con hidroxilo, oxoalquilo con 1 a 4 átomos de C,

5 R^5 representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^6 y R^8 representan hidrógeno

y sus hidratos y sales de uso farmacéutico.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula (I),

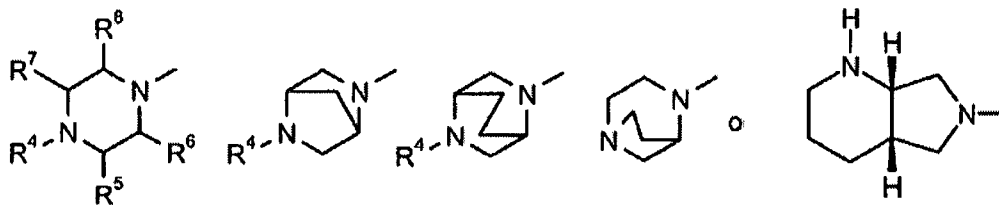
10 en la que

A representa $=CH-$ o $=C-CN$,

R^1 representa ciclopropilo,

R^2 representa hidrógeno, metilo o etilo,

Y representa restos de estructuras



15

en las que

R^4 representa metilo, etilo sustituido dado el caso con hidroxilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

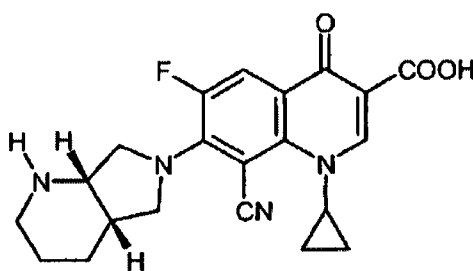
R^6 y R^8 representan hidrógeno,
y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

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

- 5 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
- 10 acuerdo con la invención a intercambiadores de iones ácidos o básicos. Como sales básicas de uso farmacéutico son de citar 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.

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

- Como fluoroquinolonas especialmente preferidas son de citar 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-
- 20 dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacin) con la fórmula

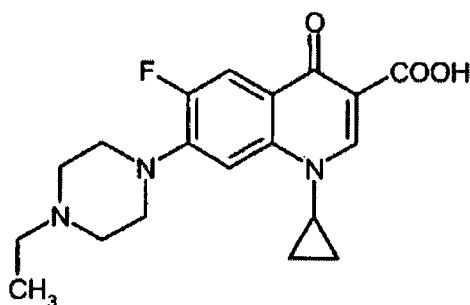


La pradofloxacin se prefiere en su forma libre como anhidrato, por

ejemplo, en la modificación B (véase el documento WO 00/31076) o como trihidrato (véase el documento WO 2005/097789).

Adicionalmente se usa con especial preferencia enrofloxacin:

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



Además de enrofloxacin y pradofloxacin son de citar como antiinfectivos de quinolona preferidos también marbofloxacin, orbifloxacin, difloxacin e ibafloxacin.

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

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

15 También son adecuados otros antihelmínticos. A modo de ejemplo son de citar epsiprantel y de forma particular praziquantel.

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
20 del metabolismo y tonificantes, de forma particular para animales de aprovechamiento y de compañía. Como ejemplos preferidos son de citar los

compuestos ya conocidos desde hace tiempo toldimfós y de forma particular butafosfano (por ejemplo, se usa en el producto Catosal®), que sirven entre otros para complemento de sustancias minerales (fósforo).

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

Mediante la inclusión en una matriz lipófila se puede conseguir – según
10 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
15 farmacéuticamente aceptables correspondientes.

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 en principio activo depende del
20 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]. Intervalos de concentración habituales son, por ejemplo, del 1 al 80% [m/m], preferiblemente del 5 al 70% [m/m], con especial
25 preferencia del 30 al 60% [m/m].

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 termoplásticamente deformables 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 termoplásticamente deformables. El procedimiento de extrusión debería llevarse a cabo a temperatura del material lo más constante posible.

10 Para este fin se son adecuadas extrusoras de husillo especialmente calentables, de forma particular extrusoras de doble husillo. La hebra extrudida presenta preferiblemente una sección transversal redonda y un diámetro como se indica anteriormente. La hebra extrudida se puede triturar directamente en la extrusión con una cuchilla o en una etapa a parte mediante molienda moderada

15 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. Tamaños de partícula típicos son, por ejemplo, de 300 a 500 µm. Según una forma de realización preferida se puede

20 tamizar luego 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

25 una temperatura a la que no se funde el sustrato termoplástico usado.

Frecuentemente otros componentes, como por 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 también para el
5 enmascaramiento del sabor de sustancias internas de sabor desagradable.

Los extrudidos de acuerdo con la invención se pueden procesar adicionalmente tras trituración moderada dado el caso en formas farmacéuticas adecuadas. Para el posterior procesamiento se requiere dado el caso la adición de otros coadyuvantes. La forma farmacéutica preferida de acuerdo con la
10 invención son comprimidos, que puede 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
15 preferiblemente en la tenencia de animales y cría de animales en animales de aprovechamiento, de cría, zoológico, laboratorio, ensayo y compañía, y en concreto de forma particular en mamíferos.

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

A los animales de laboratorio y ensayo pertenecen perros, gatos,
25 conejos y roedores como ratones, ratas, cobayas y hámster dorado.

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

La aplicación de extrudidos se realiza normalmente directamente o en
5 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.

10 Son preparaciones adecuadas:

Preparaciones sólidas 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 uso de coadyuvantes y se
15 llevan a la forma deseada.

Como vehículos son de citar 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
20 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.

Coadyuvantes son conservantes, antioxidantes, colorantes. Se conocen
25 básicamente por el especialista en la técnica coadyuvantes y las cantidades de

uso requeridas adecuadas. Como conservante es de citar, por ejemplo, ácidos
sorbico. 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
5 como, por ejemplo, óxido de hierro.

Otros coadyuvantes adecuados son lubricantes y agentes de
deslizamiento como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico,
talco, bentonitas, sustancias que favorecen la disgregación como almidón o
polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, aglutinantes como, por ejemplo,
10 almidón, gelatinas o polivinilpirrolidona lineal así como aglutinantes secos como
celulosa microcristalina.

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 como, por ejemplo, aceite de pescado. Son
15 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].

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
20 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 disuelve los extrudidos respectivos.
A modo de ejemplo son de citar disolventes fisiológicamente compatibles como
agua, alcoholes como etanol, butanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles
25 así como mezclas de los mismos.

Como humectantes (agentes dispersantes) se pueden usar tensioactivos. A modo de ejemplo son de citar:

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

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

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

tensioactivos cationactivos como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Como otros coadyuvantes son de citar, por ejemplo:

Sustancias que aumentan la viscosidad y estabilizan la suspensión como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón,
15 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
20 diferencian de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente sólo por su mayor viscosidad.

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

Ejemplos

25 En tanto no se indique otra cosa los datos en porcentaje se tratan de

porcentaje en peso referido a la mezcla preparada.

I. Preparación de los extrudidos

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 glicerol (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.

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 de la tasa 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.

Tabla 1: datos de regulaciones de las extrusiones

Carga	Diámetro [mm]	Velocidad de husillo [revoluciones/minutos]	Tasa 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

Se usan 6 cuerpos de boquilla distintos para la preparación de 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 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 la boquilla [mm]	5,0	2,7	1,0	0,5	0,4	0,3
Cantidad de 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

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 la boquilla era de 60° C, se acondicionó térmicamente como sigue el cilindro de la extrusora del cuerpo de la boquilla en la dirección de alimentación del polvo como sigue: 60° C, 55° 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.

Otras formulaciones para extrudidos (en tanto no se indique otra cosa los datos en porcentaje se tratan de % en peso):

Ejemplo 2

Praziquantel	50%
Behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO)	49%
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 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%

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%

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%

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%
5	Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®)	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.

10 **Ejemplo 7**

	Praziquantel	50%
	Tripalmitato de glicerina (Dynasan 114®)	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 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%
20	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 9

25	Praziquantel	50%
----	--------------	-----

Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®)	49%
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
5 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%

10 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%
15 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: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 65° C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

20 **Ejemplo 12**

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

Se mezclan y extruden las tres sustancias de uso (diámetro de la
25 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

	Emodepsida	50%
	Triestearato de glicerina (Dynasan 118®)	49%
5	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%
25	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: 0,4 mm, temperatura del cuerpo de boquilla 65° C). El procesamiento restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

5 **Ejemplo 17**

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

10 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

Praziquantel 50%
15 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
20 restante de las hebras extrudidas se puede realizar como en el ejemplo 1.

Ejemplo 19

Emodepsida 50%
Trimiristrato de glicerina (Dynasan 114®) 39%
Polietilenglicol 1500 10%
25 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

5	Butafosfano	50%
	Butilhidroxitolueno	0,1%
	Trimiristato de glicerina (Dynasan 114®)	38,9%
	Polietilenglicol 1500	10%
	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.

II. Estudio de liberación de fármaco a largo plazo

Se llevan a cabo estudios a largo plazo para la liberación de fármaco
15 mediante dispositivo de liberación según Ph. Eur. 2.9.3, apartado 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 a los bordes inferiores del agitador laminar es de 2,5 cm. Todas las medidas se llevan a cabo con 50 revoluciones/minuto del
20 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.

Se evidencia una diferencia en los perfiles de liberación en medio pH 7,4, que corresponde al intervalo de pH en la cavidad bucal (véase el párrafo 1:
25 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.

5 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:

- 10 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 $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. 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 ó 1 minuto. La velocidad en el
- 15 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.

- La figura 2 muestra los resultados de los ensayos a corto plazo después de 15 segundos y 1 minutos (valores medios $\pm$ desviaciones estándar de 6
- 20 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.

- 25 Para asegurar una posible comparación de los dos estudios de

liberación 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,
 5 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
 10 Physical Characteristics, Pharmaceutical Research, 1991; (8): 1377-1383.

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
 15 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.

20 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,
 25 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 Pharmacaitics 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*
10 *Research*, 2004; (27): 670-675
- 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, *Phamaceutical Research*, 1997; (14): 720-724.
- Kim E-H., Choi H.K., Preparation of various solid-lipid beads for Drug
15 *Delivery of Enrofloxacin*, *Drug Delivery*, 2004; (11) 365-370.
- 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
20 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.
- Lovrecich M., Nobile F., Rubessa F., Zingone G., Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragits, *International*
25 *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.

Mirghani A., Idkaidek N.M., Salem M.S., Najib N.M., Formulation and
5 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
10 methacrylate copolymers and possible links to instability, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004; (272): 121-128.

Pearnchob N., Dashevsky A., Siepmann 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;
15 (13): 387-396.

Pearnchob N. Siepmann 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.

20 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.

Prompruk K., Govender T., Zhang S., Xiong C.D., Stolnik S., Synthesis of
25 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
5 **doi:10.1016/j.ejpb.2007.03.008**

Roy G., Taste masking in oral pharmaceuticals, Pharmaceutical technology Europe, 1994; (18): 84-99.

Schubert M.A.S.B.C., Thermal analysis of the drystallization and melting behavior of lipid matrices and lipid nanoparticles containing high amounts of
10 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
15 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,
20 2004; (278): 51-61.

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
5 combination of waxes, starches and maltodextrins, *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; (133): 155-160.

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;
10 (168): 79-84.

Habiéndose descrito la presente invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Extrudido, que contiene una o más sustancia(s) farmacéuticamente activa(s), caracterizado porque el extrudido presenta un diámetro de hebra de 0,5 mm o inferior.

10 2. Extrudido según la reivindicación 1 con un diámetro de hebra de 0,3 mm o inferior.

3. Extrudido según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un sustrato lipídico como coadyuvante.

15

4. Extrudido según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un éster de glicerina con ácidos grasos C₁₂-C₂₄ como sustrato lipídico.

20 5. Extrudido según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene dibehenato de glicerina como sustrato lipídico.

6. Extrudido según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene trimiristato de glicerina, tripalmitato de glicerina o triestearato de glicerina como sustrato lipídico.

25

7. Extrudido según una de las reivindicaciones 1 a 4 o 6, que contiene trimiristato de glicerina como sustrato lipídico.
8. Extrudido según una de las reivindicaciones precedentes, que se extruyó
5 por debajo de su punto de fusión.
9. Uso de extrudidos según una de las reivindicaciones precedentes para la preparación de fármacos.
10. 10. Fármacos, que contienen un extrudido según una de las reivindicaciones 1 a 8 así como uno o varios coadyuvantes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL SABOR MEJORADO**Resumen**

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

Figura 1:

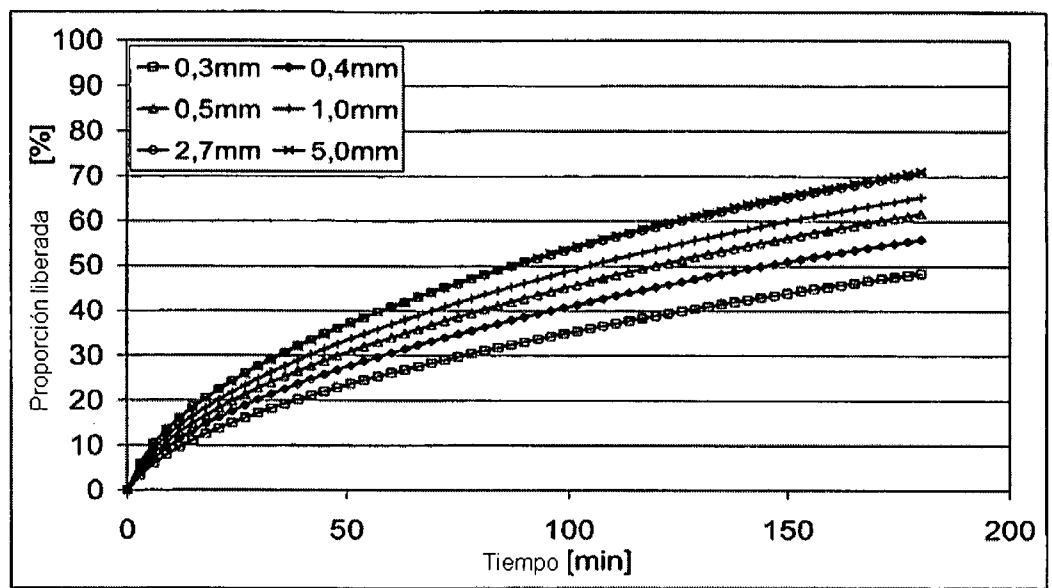


Figura 2:

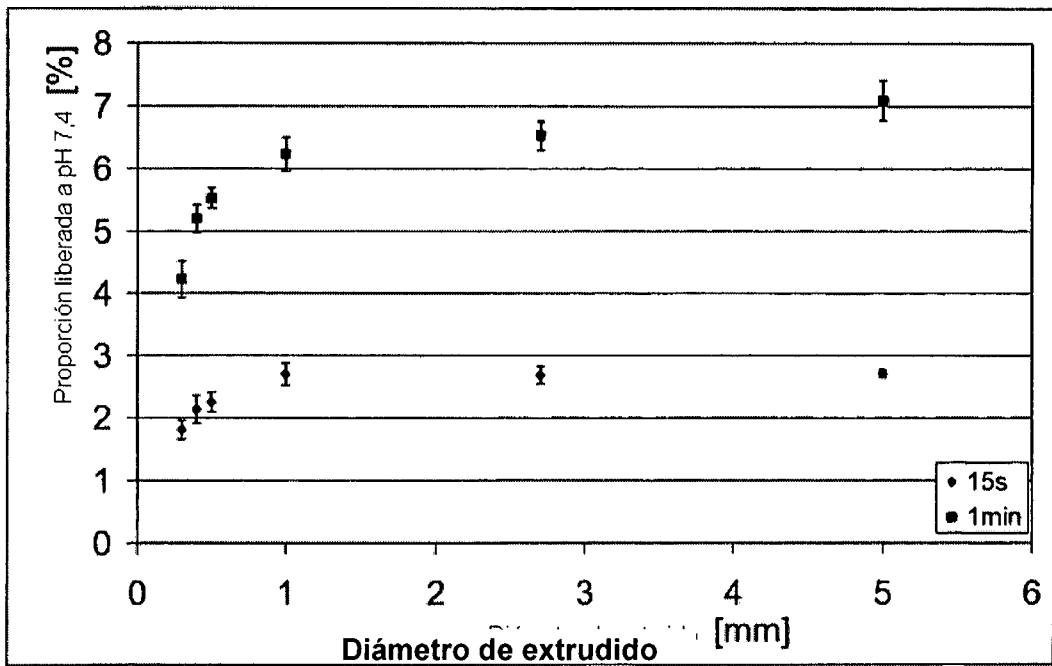
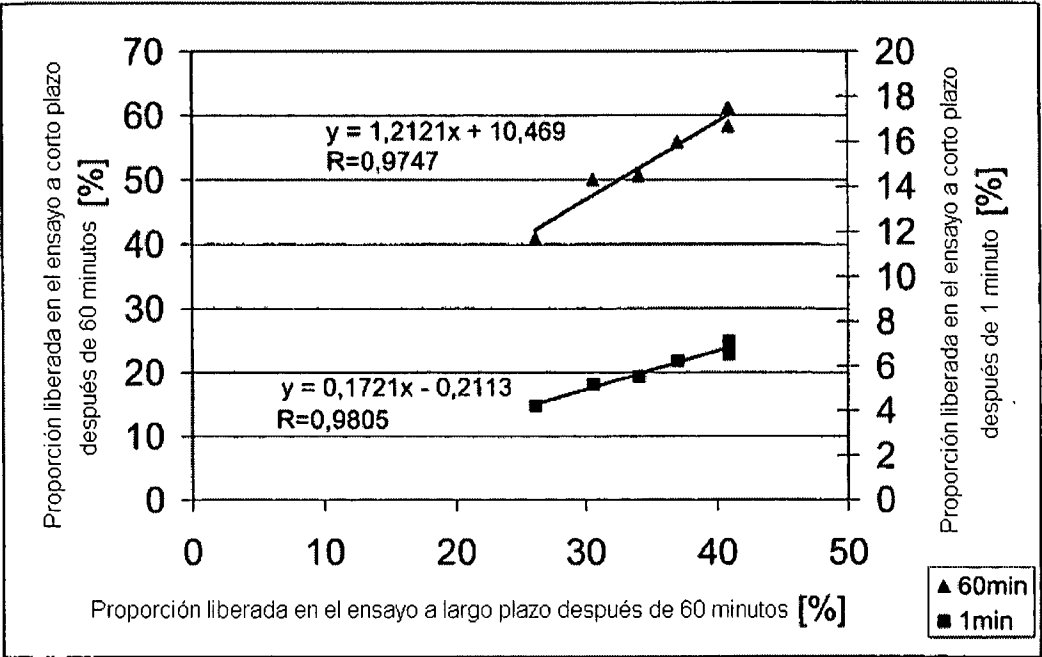


Figura 3:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**

(72) Inventor(es): **KANIKANTI, Venkata- Rangarao; HAMANN, Hans-Juergen; KLEINEBUDDE, Peter; MICHALK, Andrea y REITZ, Claudia**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2007 026 550.8		08/06/07		DE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **08/01/2010**

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: **11 - 12 - 08**

Fecha de presentación de la solicitud: **28-05-08**

No. Publicación: **WO2008/148484 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2008/ 004218**

(54) Título: **EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL SABOR MEJORADO**

(57) Resumen: La invención se refiere a extrudidos que contienen una o varias sustancia(s) farmacéuticamente activa(s), en donde los extrudidos presentan un diámetro de hebra de 0,5 mm o inferior, así como al uso de estos extrudidos para la preparación de fármacos.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

(72) Inventor(es) **KANIKANTI, Venkata- Rangarao; HAMANN, Hans-Juergen; KLEINEBUDDE, Peter; MICHALK, Andrea y REITZ, Claudia**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

10 2007 026 550.8

08/06/2007

DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **08/01/2010**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **28-05-08**

No. de solicitud **PCT/EP2008/ 004218**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **11 - 12 - 08** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2008/ 148484 A1**

(54) Título:

EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL SABOR MEJORADO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH KANIKANTI, Venkata-Rangarao; HAMANN, Hans-Juergen; KLEINEBUDDE, Peter; MICHALK, Andrea y REITZ, Claudia	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2007 026 550.8	(32) Fecha 08/06/07	(33) Pais DE
(72) Inventor(es)		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/01/2010 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28-05-08 No. de solicitud PCT/EP2008/ 004218		(87) Publicación Internacional Fecha: 11-12-08 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2008/ 148484 A1	
(54) Título: EXTRUDIDOS CON ENMASCARAMIENTO DEL SABOR MEJORADO			

Resumen:

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

Pat. Pct / EP08 / 004218

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 74,888
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-124495- -00000-0000

Fecha: 2009-11-04 15:38:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	55009135	05/10/2009	10,085,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 124495
	Solicitud internacional	QPCT/EP2008/004218
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1289

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 124495

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 FEB. 2010
adpall