



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0922302-9 B1



(22) Data do Depósito: 24/11/2009

(45) Data de Concessão: 15/09/2020

(54) Título: EXTRUDADOS COM SUBSTÂNCIAS ATIVAS ACICULARES, SEU USO, E MEDICAMENTOS

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 9/14; A61K 47/14; A61K 47/44.

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2008 DE 102008060472.0.

(73) Titular(es): BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

(72) Inventor(es): VENKATA-RANGARAO KANIKANTI; HANS-JÜRGEN HAMANN; PETER KLEINEBUDDE; RIEKE WITZLEB.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009008341 de 24/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/063387 de 10/06/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/06/2011

(57) Resumo: EXTRUDADOS COM SUBSTÂNCIAS ATIVAS ACICULARES. A invenção refere-se a extrudados contendo pelo menos uma substância farmacologicamente ativa na forma de agulhas, na qual a razão do tamanho de partícula da substância farmacologicamente ativa em forma de agulha em relação ao diâmetro do cordão é de pelo menos 1:15, e ao uso desses extrudados para a produção de medicamentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**EXTRUDADOS COM SUBSTÂNCIAS ATIVAS ACICULARES, SEU USO, E MEDICAMENTOS**".

[001] A presente invenção se refere a extrudados contendo pelo menos uma substância de ação farmacêutica na forma de agulhas, sendo que a razão do tamanho de partículas da substância de ação farmacêutica aciculares em relação ao diâmetro de filamento é pelo menos 1:15, e ao uso desses extrudados para a produção de medicamentos.

[002] O mascaramento do gosto das substâncias dos medicamentos amargos é importante para melhorar a conformidade com os medicamentos para seres humanos, não apenas para as formulações pediátricas, mas também para os medicamentos de uso veterinário. O tipo mais simples do mascaramento do gosto é a adição de aromatizantes, o que pode ser um problema com as substâncias muito amargas e muito solúveis em água (Bienz, 1996). O mascaramento do gosto pelo processamento de uma substância ativa em grânulos com um portador hidrofóbico também foi descrito (Kalbe e Hopkins, 1998). Uma outra possibilidade é o revestimento de formas de medicamentos. Exemplos de materiais usados para isso são Eudragit E (Cerea et al., 2004; Lovrecich et al., 1996; Ohta e Buckton, 2004; Petereit e Weisbrod, 1999), goma laca (Pearnchob et al., 2003b; Pearnchob et al., 2003a) e derivados de celulose (Al-Omran et al., 2002; Li et al., 2002; Shirai et al., 1993). A desvantagem do Eudragit E é que o mascaramento do gosto é baseado em uma interação iônica entre um aditivo catiônico e substâncias ativas aniônicas. A desvantagem da goma-laca é que ela é um polímero natural, cuja composição pode variar. Exceto quanto a isso, o revestimento de formas de medicamento é uma etapa adicional de processamento intensiva no que diz respeito a custo e a tempo. Além disso, dispersões sólidas de quinolona- ou de ácidos naft-

tiridonacarboxílicos em uma matriz de goma-laca insolúvel já foram descritas (Cabrera, 2002).

[003] Resinas de troca iônica e conjuntos de inclusão são também usados para o mascaramento do sabor. A usabilidade das resinas de troca iônica é limitada pelo fato de que a substância da droga deve ter propriedades iônicas (Chun e Choi, 2004; Lu et al., 1991; Prompruk et al., 2005). Conjuntos de inclusão somente podem ser carregados com pequenas quantidades de substâncias de medicamentos (Sohi et al., 2004).

[004] Bases de lipídios também podem ser usados para o mascaramento do gosto/sabor. Formas de medicamento monolíticas baseadas em gordura dura, que também contêm lecitina e adoçantes para o mascaramento do gosto, têm sido descritas (Suzuki et al., 2003; Suzuki et al., 2004). A desvantagem aqui é que durante o processo de produção os lipídios devem ser completamente derretidos, o que pode levar a instabilidade física. Além do mais, gordura dura, distearato de glicerol e ácido esteárico têm sido usados como aglutinantes lipofílicos em extrusão fria, com o uso de Eudragit E como um revestimento também sendo necessário aqui para se fazer o mascaramento do gosto (Breitkreutz et al., 2003). A extrusão de gorduras abaixo do seu ponto de fusão para a produção de formas de medicamento também foi descrita, embora não para a finalidade de mascaramento do gosto (Reitz e Kleinebudde, 2007; Windbergs et al., 2008).

[005] Formulações com gosto mascarado com inibidores de glicólise do tipo quinolona foram obtidas misturando-se a substância ativa com ácidos graxos mais fortes e se necessário com outros aditivos, aquecimento, e granulação ou pulverização após o resfriamento (Ahrens et al., 1998). Além disso, bolotas baseadas em ceras têm sido produzidas (Adeyeye e Price, 1991; Adeyeye e Price, 1994; Zhou et al., 1996; Zhou et al., 1998). Os estudos mostraram que a liberação das substâncias ativas depende do ponto de fusão da cera usada e da

concentração da mesma na bolota. Quanto mais altos eram o ponto de fusão e o conteúdo da cera, mais lenta era a liberação. Uma outra possibilidade para o mascaramento do gosto é descrita por Kim e Choi (2004), que prepararam um núcleo de manteiga de coco ou de gordura dura e a substância ativa e o proveram de um revestimento de alginato de sódio ou carragenina. No processo, entretanto, a gordura foi derretida completamente, o que foi desvantajoso por motivos de estabilidade, além disso, a etapa de produção para o revestimento foi uma etapa de processamento adicional.

[006] Adicionalmente, o Compritol® 888 ATO tem sido descrito como um componente formador de matriz. As bolotas consistiam de Compritol® derretido, da substância ativa e de um revestimento de polissacarídeo (Mirghani et al., 2000). Em um outro estudo, comprimidos matrizes foram prensados ou diretamente de um mistura de pó ou de uma dispersão sólida pulverizada. Os comprimidos da dispersão sólida pulverizada apresentaram melhor mascaramento de gosto, entretanto para a produção deles o Compritol® tinha que ser completamente derretido (Li et al., 2006). Barthelemy usou Compritol® para o revestimento de bolotas e grânulos de teofilina. Aqui também, a gordura foi completamente derretida (Barthelemy et al., 1999).

[007] O uso de fosfolipídios é uma outra possibilidade para o mascaramento de gosto amargo, porém não de outros tipos de gostos (Katsuragi et al., 1997; Takagi et al., 2001). Além disso, a adição de fosfolipídios afeta a cristalinidade dos lipídios, o que pode levar a instabilidade (Schubert, 2005). O mascaramento do gosto de pós é possível depositando-se pequenas partículas de aditivos sobre grandes partículas de substância ativa (Barra et al., 1999).

[008] Ração animal na qual substâncias ativas foram incorporadas por extrusão também foi descrita (Huber et al., 2003). Pela extrusão por derretimento de uma substância de droga básica e de um polímero metacrilato, Petereit et al. obtiveram extrudados com gosto

mascarado que foram então moídos para formarem grãos ou pó (Petereit et al., 2003) e uma forma de droga de rápida desintegração misturando-se os dois componentes com um ácido graxo de cadeia média a longa na fusão. Após a solidificação, o produto foi moído e incorporado em uma matriz solúvel em água (Petereit et al., 2004). Medicamentos com liberação controlada, que continham a substância ativa em uma matriz de lipídio de ésteres behenate e um diluente hidrofóbico foram estudados (Nabil et al., 1998). Thombre descreve uma formulação para animais de estimação em uma forma de múltiplos particulados com um aditivo de mascaramento de gosto (Thombre, 2004).

[009] No pedido de patente pendente "Extrudados com mascaramento de gosto melhorado" (Pedido de patente alemã Arquivo N° 102007026550.8, ver também o Pré-Depósito Internacional de Patente ("PCT") correspondente N° PCT/EP2008/004218) extrudados farmacologicamente utilizáveis com um diâmetro de filamento de cabo de 0,5 mm e menos foram descritos. Esses extrudados são apropriados para o mascaramento de gosto de substâncias de medicamentos.

[0010] Entretanto, na extrusão de misturas que contêm substâncias ativas em forma de agulha, surgem dificuldades inesperadas: se a forma de cristal utilizada das substâncias do medicamento tiver forma de agulha, nenhum processo de produção estável e reprodutível pode ser realizado, mesmo quando o comprimento das agulhas for marcadamente menor do que o diâmetro do filamento. Em princípio, dificuldades de processamento com substâncias de medicamento em forma de agulha eram bem conhecidas com outras tecnologias de produção. Foi mostrado em vários estudos que as propriedades de pós e dos comprimidos resultantes dependem da forma da partícula das substâncias usadas (Alderborn e Nyström, 1982; Wong e Pilpel, 1990). Por exemplo, paracetamol no hábito de cristal em forma de agulha pode ser comprimido para formar comprimidos bem menos bem do que em outras formas de cristal, o que se manifestou em comprimidos de re-

vestir e pouca fluidez de pó (Wang & Zhang, 1995). Na forma de cristal com formato de agulha, o ibuprofeno também demonstrou muito pouca fluidez, propriedades de coesão e de aderência, uma grande entrada de energia foi necessária para compactar e para formar comprimidos, e os comprimidos resultantes eram mecanicamente instáveis. Por aglomeração ou recristalização em formas de cristal isométrico, as propriedades de formação de comprimidos do ibuprofeno podiam ser marcadamente melhoradas (Jbilou et al., 1999; Rasenack e Müller, 2002).

[0011] Entretanto, no que diz respeito ao processo de extrusão já se sabia pelo processamento de vidro que partículas em forma de agulha se arranjam na direção da extrusão. Nesse caso, era desejado um alinhamento, para se conseguir propriedades anisotrópicas nos vidros produzidos (Moiescu et al., 1999). Em comparação com partículas isométricas, a viscosidade da massa de vidro amolecida durante a extrusão de fusão era marcadamente maior se continha partículas em forma de agulha (Yue et al., 1999).

[0012] A pessoa versada na técnica não esperaria nenhum problema desde que o tamanho da partícula fosse menor por um fator considerável (como por exemplo, 5) do que o diâmetro do filamento, particularmente desde que ela pudesse certamente supor que as partículas se alinhariam paralelamente, de modo favorável para a extrusão.

[0013] De modo surpreendente, entretanto, surgem problemas na extrusão de misturas contendo substâncias ativas em forma de agulha: os problemas no processo de produção se manifestam na forma de acumulações antes da placa do bocal, de modo que os orifícios do bocal são bloqueados e, em resultado disso, a pressão antes da placa do bocal extrusor se eleva. Além disso, as misturas de pó fluem tão dificilmente que é quase impossível se manter uma taxa de alimentação constante a altas velocidades de processamento.

[0014] Para se chegar a um processo de extrusão satisfatório para

as substâncias ativas em forma de agulha, diversos métodos são possíveis: modificações na fórmula, como, por exemplo, variação da base do lipídio, adição de outros aditivos ou experimentos com várias cargas de substância ativa não produzem melhorias suficientes. Além disso, podem ser usadas placas de bocal com alargamento gradativo do canal do bocal na direção do processo, contudo, no presente caso, isso em algumas circunstâncias leva a uma deterioração na uniformidade do processo. Mesmo extrusão através de placas de bocal com superfície especialmente lisa nos orifícios da abertura não resulta em qualquer alteração significativa. Como uma outra variação do equipamento, pode-se usar diferentes configurações, mas isso também não resulta em qualquer melhoria. Além do mais, os parâmetros do processo de temperatura, taxa de alimentação e taxa de rotação do parafuso podem ser variados. Temperaturas de extrusão de 20°C abaixo da faixa de fusão do lipídio usadas até dentro da faixa de fusão são possíveis. A uma temperatura baixa demais, os bocais ficam bloqueados imediatamente e a pressão se eleva muito rapidamente, e a uma temperatura alta demais os lipídios se derretem completamente e saem dos bocais como uma pasta mole.

[0015] Entretanto, foi constatado que com bocais de maior diâmetro certas melhorias são alcançadas. Uma vez que nenhuma das outras modificações melhora decisivamente o processo, o pó da substância ativa é moído (p. ex. em um moinho de jato de ar); as estruturas de cristal em forma de agulha são pulverizadas pela moagem. Verificou-se que a um tamanho de partícula suficientemente pequeno os extrudados podem ser produzidos sem quaisquer problemas. O processo de extrusão com uma substância ativa moída de forma suficientemente fina via de regra prossegue de maneira suave e reprodutível a uma pressão constante, mesmo com uma carga alta de substância de medicamento (por ex. de 50% ou até mesmo de 80%) e um bocal de diâmetro de, por exemplo, 0,3 mm ou mesmo de somente 0,2 mm.

[0016] A invenção assim é relacionada a:

- Extrudados contendo pelo menos uma substância farmacologicamente ativa na forma de agulhas, caracterizados pelo fato de que a razão do tamanho da partícula da substância farmacologicamente ativa em forma de agulha em relação ao diâmetro do filamento é de pelo menos 1:15.

- O uso dos extrudados acima mencionados para a produção de medicamentos.

[0017] A razão do tamanho da partícula das substâncias farmacologicamente ativas em relação ao diâmetro do filamento é em geral de pelo menos 1:15, de preferência pelo menos 1:20, particularmente de preferência pelo menos 1:25, e bem particularmente de preferência pelo menos 1:50, em particular pelo menos 1:100.

[0018] Em caso de dúvida, tamanho de partícula aqui deve ser entendido como significando o valor $d(0.9)$ determinado por difractometria a laser. No sentido desta invenção, $d(0.9)$ é entendido como significando uma distribuição de tamanho de partícula baseada em volume na qual 90% de todas as partículas têm uma dimensão (diâmetro) menor do que ou igual a esse valor (ocasionalmente os termos $d(90)$ ou $d(v, 90)$ são também usados para isso, este último para deixar claro que essa é uma distribuição de tamanho de partícula baseada em volume). Os termos $d(0.5)$, $d(0.1)$ e similares devem ser entendidos de modo correspondente. Os tamanhos de partícula aqui declarados foram determinados pelo método da difração a laser com o modo de avaliação por difração Malvern Mastersizer 2000 (unidade de dispersão Hydro 2000G) e com o modo de avaliação por difração Fraunhofer, uma vez que os índices refrativos das partículas da substância ativa não são conhecidos. Para isso, uma quantidade apropriada da solução amostra foi previamente dispersada com uma quantidade de 2 a 3 ml de um meio de dispersão (por exemplo, uma solução aquosa a 0,1% de dioctil

sulfosucinato de sódio para praziquantel ou etanol para mesalazina) com agitação. A dispersão foi então alimentada na unidade de dispersão do instrumento com agitação (300 rpm) e bombeamento (900 rpm) e a medição feita. O software de avaliação estabeleceu o tamanho de partícula como valores $d(0.9)$ ou valores $d(0.5)$ ou similares.

[0019] Partículas de substância ativa que são solúveis demais em solventes comuns (por exemplo, cafeína) são dispersas a seco com uma unidade apropriada (por exemplo, alimentador de pó seco Scirocco 2000) por meio de um fluxo de ar a uma pressão de ar de 0,05 MPa (0,5 bar).

[0020] O diâmetro do filamento do extrudado, de acordo com a invenção, é de preferência no máximo 0,5 mm, particularmente de preferência no máximo de 0,3 mm. Normalmente extrudados com um diâmetro superior a 0,1 mm, de preferência superior a 0,2 mm, podem ser usados. Com extrudados não cilíndricos, a extensão de borda máxima ou extensão de elipse é no máximo de 0,5 mm, de preferência no máximo de 0,3 mm.

[0021] Os extrudados contêm uma base apropriada para extrusão feita de um material termoplasticamente deformável ou de uma mistura de vários materiais termoplasticamente deformáveis e, se necessário, de outros agentes auxiliares e aditivos farmacologicamente aceitáveis.

[0022] A base consiste em materiais termoplasticamente deformáveis tais como polímeros, por exemplo poliacrilatos ou derivados de celulose, lipídios, por exemplo acilglicerídeos, tensoativos, por exemplo monoestearato de glicerol ou estearato de sódio, macrogols, por exemplo, polietileno glicol 6000, açúcares ou álcoois de açúcar, por exemplo manitol ou xilitol. De preferência usa-se uma base lipídica. Como a base lipídica, por exemplo, bases graxas, em particular ésteres de glicerol, são apropriadas, e essas são, de preferência, ésteres com ácidos graxos C_{12} - C_{24} . Como ésteres de glicerol, diésteres de glicerol, tais como, por exemplo, dibehenato de glicerol, triésteres de gli-

cerol, tais como, por exemplo, trilaurato de glicerol, trimiristato de glicerol, tripalmitato de glicerol ou triestearato de glicerol, e misturas de glicerol mono-, di- e triésteres, tais como, por exemplo, palmitoestearato de glicerol, podem ser mencionados. Triglicerídeos baseados em manteiga de coco, óleo de palma e/ou óleo de amêndoa de palma (tal como, por exemplo, as gorduras duras obteníveis no comércio sob o nome de Witocan[®]) podem também ser mencionados. Mono- ou diglicerídeos de ácido cítrico e/ou de ácido láctico são também utilizáveis.

[0023] Além disso, ceras, particularmente aquelas com 30 a 60 átomos de carbono, tais como palmitato de cetila, podem ser mencionadas.

[0024] Tais lipídios são, por exemplo, disponíveis comercialmente sob os nomes de Precirol[®], Compritol[®] e Dynasan[®].

[0025] Um exemplo particularmente preferido da série de diésteres de glicerol é o dibehenato de glicerol (por exemplo, Compritol[®] 888 ATO, o qual contém principalmente dibehenato de glicerol, mas também monobehenato de glicerol e tribehenato de glicerol). Exemplos particularmente preferidos da série de triésteres de glicerol são o trimiristato de glicerol (por exemplo, Dynasan[®] 114), tripalmitato de glicerol (por exemplo, Dynasan[®] 116) e triestearato de glicerol (por exemplo, Dynasan[®] 118).

[0026] De preferência as bases graxas são em forma de pó. Muitos lipídios são polimorfos e podem em algumas circunstâncias formar formas metaestáveis no caso de mudança na temperatura e na pressão. Na armazenagem em algumas circunstâncias, podem ocorrer conversões das modificações, e serem formadas modificações mais estáveis. De acordo com descrições na literatura [Reitz e Kleinebudde, 2007; Windbergs et al., 2008] os triésteres de glicerol (conhecidos, por exemplo, como Dynasan[®]), particularmente o trimiristato de glicerol (Dynasan 114[®]) ou também o tripalmitato de glicerol (p.ex. Dynasan[®] 116) ou o triestearato de glicerol (por exemplo, Dynasan[®] 118) são

comparativamente estáveis contra tais alterações e são, por conseguinte, particularmente apropriados como a base lipídica para medicamentos.

[0027] Em particular, as substâncias usadas como bases graxas são frequentemente vendidas como misturas, por exemplo, de mono-, di- e/ou triglicerídeos. Bases graxas homogêneas, as quais essencialmente consistem de somente um componente, são preferíveis a essas. As formulações produzidas com esses aditivos são caracterizadas pela boa estabilidade na armazenagem.

[0028] A quantidade de base (feita de materiais termoplasticamente deformáveis) usada depende da quantidade de outras substâncias contidas no extrudado. Normalmente de 15 a 99% [p/p], de preferência de 20 a 99% [p/p], particularmente de preferência de 25 a 80% [p/p], e bem particularmente de preferência de 30 a 70% [p/p] é usada.

[0029] As bases usadas, particularmente as bases de lipídio, via de regra têm uma faixa de fusão cujo limite inferior geralmente é de pelo menos 50°C, de preferência de pelo menos 60°C.

[0030] Os extrudados, de acordo com a invenção, podem se necessário conter um ou mais outros agentes auxiliares e aditivos. Possivelmente como esses estão: os reguladores de fluxo, de preferência dióxido de silicone coloidal a uma concentração de 0,2 a 2% [p/p], lubrificantes, de preferência estearato de magnésio ou dibehenato de cálcio a uma concentração de 0,2 a 5% [p/p], e tensoativos, de preferência lecitina, a uma concentração de 0,5 a 10% [p/p]. Além disso, antioxidantes podem ser usados, e, por exemplo, butilhidroxianisol (BHA) ou butilhidroxitolueno (BHT), que são utilizados em quantidades normais, por via de regra de 0,01 a 0,5% [p/p], de preferência 0,05 a 0,2% [p/p] são apropriados. A liberação de substância ativa pode, por exemplo, ser controlada pela adição dos assim chamados materiais formadores de poros. Exemplos desses materiais são os açúcares, particularmente lactose, polióis, particularmente manitol ou polietileno-

glicóis (PEG), de preferência PEG de 1500 a 10 000, particularmente de preferência PEG de 1500 a 6000, por exemplo, PEG 1500 (Macrogol 1500). Os materiais formadores de poros são utilizados a uma concentração de 5 a 40% [p/p], de preferência a uma concentração de 5 a 20% [p/p]. Uma outra possibilidade para influenciar a liberação de substância ativa é a adição de auxiliares de desintegração. Adicionalmente, os assim chamados super desintegradores tais como crospovidone, croscarmelose de sódio ou carboximetilamido de sódio reticulado podem ser usados. Os super desintegradores são usados a uma concentração de 1 a 15% [p/p], de preferência a uma concentração de 3 a 10% [p/p]. Alternativamente a isso, podem-se usar substâncias que são solúveis em ácidos e/ou que envolvem dióxido de carbono tais como carbonato de magnésio ou carbonato de cálcio. As substâncias liberadoras de dióxido de carbono são usadas a uma concentração de 5 a 15% [p/p], de preferência a uma concentração de 5 a 10% [p/p].

[0031] Além disso, os extrudados, de acordo com a invenção, podem conter agentes antiestáticos. Isso especialmente deve ser recomendado se cargas eletrostáticas afetarem a extrusão. Cargas eletrostáticas podem resultar em bloqueio aos orifícios do bocal, que podem ser prevenidas pela adição de agentes antieletrostáticos. Como agentes antiestáticos, podem-se usar, de preferência, os polietilenoglicóis (PEG) possibilidades particulares sendo os PEG de 1500 a 6000. Os PEG devem, de preferência, estar na forma de pó e derreterem durante a extrusão, para exercerem um efeito antiestático. Consequentemente, com a adição do PEG como um agente antiestático, a temperatura de fusão do PEG deve ser suficientemente baixa de tal maneira que na extrusão o PEG derreta, porém não derreta a base graxa usada. Na prática, cargas estáticas não surgem com todas as bases. Essas cargas são acima de tudo observadas com triésteres ácidos graxos de glicerol com ácidos graxos, tais como, por exemplo, trimiristato de glicerol, tripalmitato de glicerol ou triestearato de glicerol. Por isso, com

o uso de tais bases é recomendável que se adicione um agente antiestático à mistura a ser extrudada, para se assegurar uma extrusão isenta de problemas. Os agentes antiestáticos são usados a uma concentração de pelo menos 5% [p/p], de preferência de pelo menos 10% [p/p]. Geralmente não se usa mais do que 30% [p/p].

[0032] Como substâncias farmacologicamente ativas, podem-se usar substâncias ativas em medicamentos, e especialmente aquelas cujo gosto desagradável precisa ser mascarado.

[0033] De acordo com a invenção, são usadas substâncias ativas que têm forma de agulha. Em geral, essas substâncias são cristais em forma de agulha.

[0034] Aqui, "agulha" ou "em forma de agulha" deve ser entendido como significando partículas cujo comprimento é marcadamente maior do que seu diâmetro, nas quais a relação comprimento/diâmetro é pelo menos maior do que 3:1, de preferência maior do que 5:1, particularmente de preferência maior do que 10:1, e bem particularmente de preferência maior do que 20:1. Uma vez que as agulhas, por via de regra não são redondas, no caso de dúvida, "diâmetro" deve ser entendido como significando a maior dimensão perpendicular ao comprimento.

[0035] Essencialmente, não há grande restrição na escolha da substância ativa em forma de agulha, uma vez que não é necessário que se derreta a substância ativa. Por causa da ação de mascaramento de gosto do extrudado, essa ação é de preferência apropriada para substâncias ativas desagradáveis, como por exemplo, substâncias amargas.

[0036] As substâncias ativas podem, por exemplo, pertencer aos seguintes grupos: antibióticos, medicamentos contra protozoários parasitas, anti-helmínticos, agentes estimulantes do metabolismo e substâncias inibidoras de inflamação.

[0037] Naturalmente, o termo substância ativa também inclui sais e

solvatos em forma de agulha.

[0038] Como um exemplo específico de uma substância ativa, pode-se mencionar a mesalazina. A mesalazina é uma substância medicamentosa inibidora de inflamações que é usada contra doenças intestinais inflamatórias crônicas. É muito pouco solúvel em água, tem um ponto de fusão de 280°C e um formato de cristal em forma de agulha.

[0039] Um outro exemplo é a cafeína cristalina.

[0040] Como um exemplo específico preferido de substância ativa em forma de agulha, a praziquantel, uma substância anti-helmítica há muito tempo conhecida que é ativa contra tênias e esquistossomos, pode ser mencionada. Ela é pouco solúvel em água, e tem um ponto de fusão de 139°C e um formato de cristal em forma de agulha. Normalmente, usa-se um grão moído em um moinho de disco fixo com um tamanho de partícula de 25 µm, expresso como d(0.9), medido por difractometria a laser (figura 1).

[0041] Incorporando-se em uma matriz lipofílica, dependendo da natureza da substância ativa usada, pode-se obter uma liberação lenta e conseqüentemente um efeito retardado.

[0042] A quantidade de substância ativa utilizada nos extrudados depende da potência da ação e da dosagem desejada. Verificou-se que até mesmo extrudados com grandes concentrações de substância ativa de até 80% [p/p], de preferência de até 70% [p/p], particularmente de preferência de até 60% [p/p] podem ser produzidos. Exemplos de faixas de concentração normais são de 1 até 80% [p/p], de preferência de 5 a 70% [p/p] e particularmente de preferência de 30 a 60% [p/p].

[0043] Os extrudados, de acordo com a invenção, são produzidos misturando-se os materiais de partida (a(s) substância(s) farmacologicamente ativa(s), a base e, se necessário, agentes auxiliares e aditivos) e em seguida extrudando-se. As extrusões são de preferência feitas a uma temperatura que não leva à completa fusão dos materiais termoplasticamente deformáveis, e de fato, normalmente a uma tempe-

ratura que fica na região da temperatura ambiente, de preferência de 40°C, até abaixo da faixa de fusão dos materiais termoplasticamente deformáveis. Na prática, isso normalmente é baseado na faixa de fusão declarada para a base em questão. Por via de regra, a temperatura de extrusão é estabelecida não abaixo de 20°C, de preferência não abaixo de 15°C, particularmente de preferência não abaixo de 10°C, abaixo do limite inferior da gama de fusão da base, particularmente da base graxa. Normalmente, a temperatura de extrusão é estabelecida não superior ao limite inferior da faixa de fusão da base, de preferência 1°C abaixo, particularmente de preferência 5°C abaixo. O objetivo é evitar a extrusão de uma pasta mole. O processo de extrusão deve ser realizado a uma temperatura do material tão constante quanto possível. Para essa finalidade, extrusores de parafuso, particularmente extrusores de parafusos duplos, são especialmente apropriados. O filamento extrudado de preferência tem uma seção transversal circular e um diâmetro como mencionado acima. O filamento extrudado pode ser triturado diretamente na extrusão com uma faca ou em uma etapa separada por uma moagem suave em um moinho normal, p.ex. em um moinho centrífugo. O tamanho de grão do produto obtido depende do diâmetro do bocal utilizado, e os cordões triturados têm no máximo um comprimento que corresponde a três vezes o diâmetro do filamento. Tamanhos típicos de grão são, por exemplo, de 300 a 500 µm ou mesmo de 200 a 500 µm no caso de um diâmetro de bocal menor. De acordo com uma concretização preferida, o produto moído pode também ser peneirado. Dessa maneira, a fração das partículas finas pode ser removida.

[0044] A declaração ocasionalmente utilizada aqui, de que os extrudados são extrudados abaixo do seu ponto de fusão, deve ser entendida como significando que, como acima mencionado, os extrudados estão em uma temperatura na qual a base de termoplástico usada ainda não funde completamente. Frequentemente outros componen-

tes, como, por exemplo, as substâncias ativas, têm um ponto de fusão mais alto. Tais extrudados são apropriados para o mascaramento de gosto de componentes de gosto desagradável.

[0045] Após uma moagem suave, os extrudados, de acordo com a invenção, podem se necessário ser ainda processados em formas apropriadas de medicamentos. A adição de outros aditivos é ocasionalmente necessária para o processamento posterior. As formas de medicamentos preferidas, de acordo com a invenção, são comprimidos, que podem se necessário ter as formas adequadas para a aplicação desejada. Outras formas de medicamentos que são possíveis são pastas, suspensões, sachês, cápsulas, etc.

[0046] Os extrudados ou medicamentos, de acordo com a invenção, são geralmente apropriados para uso em seres humanos e em animais. Eles são de preferência utilizados na criação de animais domésticos e no melhoramento genético de animais, na agricultura, na reprodução de animais, em animais de zoológico, em animais de laboratório e de experiência e em "animais de hobby", e particularmente em mamíferos.

[0047] Os animais rurais e de reprodução incluem mamíferos tais como, por exemplo, gado, cavalos, ovelhas, porcos, bodes, camelos, búfalos d'água, burros, coelhos, corças, renas, animais de peles felpudas tais como, por exemplo, marta, chinchila, guaxinim, e aves tais como, por exemplo, galinhas, gansos, perus, patos, pombos e tipos de avestruzes/emas. Os exemplos de animais rurais preferidos são gado, ovelhas, porcos e galináceos.

[0048] Os animais de laboratório e experimentais incluem cachorros, gatos, coelhos e roedores tais como camundongos, ratos, porquinhos da Índia e marmotas/hamsters.

[0049] Os animais de estimação incluem cachorros, gatos, cavalos, coelhos, roedores tais como marmotas/hamsters, porquinhos da Índia, camundongos, e também répteis, anfíbios e pássaros para se

manter em casa e nos zoológicos.

[0050] Os medicamentos extrudados são normalmente usados por via intestinal, particularmente por via oral, diretamente ou na forma de preparações apropriadas (formas de medicamentos).

[0051] A utilização por via intestinal ocorre, por exemplo, oralmente na forma de grânulos, comprimidos, cápsulas, pastas, suspensões ou rações animais com medicamentos integrados. Uma opção para a administração por via oral é a assim chamada cobertura medicamentosa ou "top dressing", sendo isso um pó, grânulos ou uma pasta que é colocada sobre a ração animal e ingerida junto com a ração.

[0052] As preparações sólidas são:

[0053] preparações sólidas tais como, por exemplo, grânulos, bolotas/pellets, comprimidos, pílulas grandes e corpos moldados contendo substâncias ativas.

[0054] Para a produção de preparações sólidas, os extrudados triturados são misturados com portadores apropriados se necessário com a adição de aditivos, e confeccionados com a forma desejada.

[0055] Como portadores, todas as substâncias inertes sólidas fisiologicamente compatíveis podem ser mencionadas. Substâncias inorgânicas e orgânicas são utilizadas como tais. Exemplos de substâncias inorgânicas são o sal comum, carbonatos tais como carbonato de cálcio, carbonatos de hidrogênio, óxidos de alumínio, ácidos silícicos, aluminas, dióxido de silicone precipitado ou coloidal e fosfatos.

[0056] Exemplos de substâncias orgânicas são açúcar, celulose, produtos alimentícios e rações para animais tais como leite em pó, alimentos de animais, farinha de cereais e trigo para ser moído, e amidos.

[0057] Aditivos são conservantes, antioxidantes e corantes. Aditivos apropriados e as quantidades necessárias a serem adicionadas são essencialmente conhecidas da pessoa versada na técnica. Como um conservante, por exemplo, ácido sórbico pode ser mencionado.

Como antioxidantes, por exemplo, butilhidroxianisol (BHA) ou butilhidroxitolueno (BHT) são apropriados. Possíveis corantes são corantes ou pigmentos orgânicos e inorgânicos apropriados para fins farmacêuticos tais como, por exemplo, óxido de ferro.

[0058] Outros aditivos apropriados são lubrificantes e agentes separadores tais como, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, bentonita, substâncias promotoras de desintegração tais como amido ou polivinilpirrolidona reticulado, aglutinantes tais como, por exemplo, amido, gelatina ou polivinilpirrolidona linear e aglutinantes secos tais como celulose microcristalina.

[0059] Como outros aditivos, óleos tais como óleos de planta (p.ex. óleo de oliva, óleo de soja, óleo de girassol) ou óleos de origem animal tais como, por exemplo, óleo de peixe podem ser usados. As quantidades normais são de 0,5 a 20% [p/p], de preferência de 0,5 a 10% [p/p], particularmente de preferência de preferência de 1 a 2% [p/p].

[0060] As suspensões podem ser usadas por via oral. Elas são produzidas suspendendo-se os extrudados triturados em um líquido portador, se necessário com a adição de outros aditivos tais como agentes umectantes, corantes, substâncias promotoras de absorção, conservantes, antioxidantes ou estabilizadores leves.

[0061] Possíveis líquidos portadores são solvents homogêneos ou misturas de solventes, nos quais os extrudados em questão não se dissolvem. A título de exemplo, os solventes fisiologicamente compatíveis tais como água, álcoois tais como etanol, butanol, glicerina, propileno glicol, polietileno glicóis e misturas dos mesmos podem ser mencionados.

[0062] Como agentes umectantes (dispersantes), tensoativos podem ser usados. A título de exemplo:

[0063] tensoativos não ionigênicos, por exemplo óleo de rícino polietoxilado, sorbitan mono-oleado polietoxilado, monoestearato de sor-

bitan, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietil ou éteres alquilfenol poliglicol;

[0064] tensoativos anfólics tais como, por exemplo di-Na N-lauril- β -iminodipropionato ou lecitina;

[0065] tensoativos ânion-ativos, tais como por exemplo Na lauril sulfato, sulfatos de éter de álcool graxo ou mono/dialquilpoliglicol éter ortofosfato éster sal monoetanolamina; e

[0066] tensoativos cátion-ativos tais como, por exemplo cloreto de cetiltrimetilamônia podem ser mencionados.

[0067] Como outros aditivos, por exemplo:

[0068] Substâncias elevadoras da viscosidade e estabilizadoras de suspensão tais como carboximetilcelulose, metil-celulose e outros derivados de celulose e de amido, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma-arábica, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, copolímeros de metil vinil éter e anidrido maleico, polietileno glicóis, ceras, ácido cílcico coloidal ou misturas das substâncias listadas podem ser mencionadas.

[0069] Preparações semissólidas podem ser administradas por via oral. Elas diferem das suspensões e das emulsões acima descritas somente por sua alta viscosidades.

[0070] As substâncias ativas podem também ser usadas em combinação com sinérgicos ou com outras substâncias ativas.

Exemplos

[0071] A não ser que tenham sido mencionados de forma diferente, os valores percentuais são percentual em peso baseado na mistura acabada.

I. Exemplo Comparativo: Extrudado com Praziquantel:

[0072] Uma mistura em pó consistente da substância ativa praziquantel (50% [p/p]) com um tamanho de partícula $d(0.9) = 25 \mu\text{m}$, vide figura 1) e os aditivos Compritol[®] 888 ATO (49% [p/p]), uma base graxa com o principal componente dibehenato de glicerol (também contém o mono- e triéster, e quantidades menores de ésteres com áci-

dos graxos C₁₆-C₂₀), e Aerosil® 200 (1% [p/p]), um dióxido de silício coloidal pirogênico (também descrito como dióxido de silício de alta dispersão), o uso do qual contribui para a melhoria da fluidez da massa do pó, foi misturado em um misturador de laboratório à temperatura ambiente (15 minutos, 40 rpm) antes da extrusão, e a mistura em pó foi transferida para a alimentação gravimétrica do extrusor.

[0073] Para a extrusão da fusão, utilizou-se um extrusor de duplo parafuso de velocidade constante com uma ferramenta circular e anexos de parafuso cego.

[0074] No decorrer da extrusão dessa formula, muitos orifícios do bocal ficaram bloqueados (a placa do bocal tem um total de 67 orifícios de bocal cada um com um diâmetro de 0,3 mm), e em resultado disso a uma taxa de rotação e a uma taxa de alimentação constantes a pressão subiu continuamente (figura 2). Em virtude do acúmulo de pressão atrás da placa do bocal durante o processo com praziquantel não moído, a taxa de saída do extrudado dos orifícios do bocal que permaneceram desobstruídos aumentou muito notavelmente.

II. Exemplo Comparativo: Extrudado com Praziquantel Moído de Maneira Fina

[0075] O experimento do exemplo comparativo foi repetido usando-se praziquantel que havia sido moído duas vezes em um moinho de jato de ar ($d(0.5) = 1,7 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 3,6 \mu\text{m}$, vide figura 3).

[0076] O processo de extrusão com praziquantel moído com uma carga de substância de medicamento de 50% e um diâmetro de bocal de 0,3 mm foi uniforme e reprodutível a pressão constante. Pelo curso do processo mostrado na figura 4 pode-se ver que após cerca de 12 minutos a pressão se estabilizou a um nível constante e a 10 bar foi marcadamente menor do que no processo com praziquantel não moído (figura 2), quando a pressão havia subido para quase 40 bar após um tempo de processamento de 15 minutos. A extrusão ocorreu a uma velocidade uniforme através de todos os orifícios do bocal.

[0077] Na comparação do extrudado do exemplo comparativo I e deste exemplo, percebe-se diferenças: devido ao considerável atrito, mais lipídio foi pressionado sobre a superfície do extrudado, que pode ser visto muito claramente sob o microscópio eletrônico de escaneamento; a superfície do extrudado é lisa e regular. Em contraste com isso, a superfície do extrudado com praziquantel moído é irregular, as partículas do praziquantel estão localizadas diretamente sob a superfície e sua forma é aparente através da fina camada de lipídios.

III. Exemplo Comparativo: Extrudado com Mesalazina Não Moída

[0078] Extrudados com mesalazina não moída ($d(0.5) = 10.7 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 44.0 \mu\text{m}$, figura 5 para comparação) foram produzidos de modo análogo ao do exemplo comparativo I. Uma mistura em pó de 50% [p/p] de mesalazina não moída/49% [p/p] Compritol[®]/1% [p/p] dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]) foi utilizada, e a extrusão foi feita através de uma placa de bocal com 0,3 mm de diâmetro. Problemas similares aos mencionados no exemplo comparativo I ocorreram no processo de produção. Pelo curso do processo (figura 6) fica claro que depois de 10 minutos a pressão se estabilizou em cerca de 2,5 MPa (25bar), mas ainda está flutuando muito fortemente. Nessa experiência também, o bloqueio parcial dos orifício do bocal foi observado, porém isso não ocorreu tão rapidamente nem em escala tão grande como aconteceu com o praziquantel.

IV. Exemplo: Extrudado com Mesalazina Moída

[0079] Por se moer duas vezes em um moinho por jato de ar, obteve-se mesalazina com um tamanho de partícula menor: $d(0.5) = 4.9 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 11.9 \mu\text{m}$, vide figura 7. Após a moagem, as partículas apresentavam uma forma notavelmente alterada.

[0080] Através do uso dessa mesalazina moída no processo de extrusão de modo análogo ao do exemplo comparativo III, foi possível se melhorar o processo de maneira decisiva. Pode-se ver na figura 8 que depois de cinco (5) minutos a pressão já tinha se estabilizado em

um nível constante de 2 MPa (20 bar), e a extrusão ocorreu a uma velocidade uniforme através de todas as aberturas do bocal. Consequentemente, por meio do uso da mesalazina moída o bloqueio dos orifícios do bocal pôde ser evitado, e o processo de extrusão foi assim melhorado.

[0081] Na comparação dos extrudados, verificou-se que os cristais de mesalazina em forma de agulha do exemplo comparativo foram amplamente destruídos durante a extrusão, enquanto o pó de mesalazina moído deste exemplo ainda tinha sua forma de partícula e tamanho originais após a extrusão, o que, por exemplo, pode-se perceber claramente sob o microscópio ótico com um slide que se pode esquentar. Em contraste com isso, os cristais de praziquantel em forma de agulha não foram destruídos durante a extrusão e também ainda estavam presentes no extrudado em sua forma e tamanho originais.

[0082] Com base nos resultados acima descritos, a pessoa versada na técnica teria esperado que os grandes cristais de mesalazina em forma de agulha causariam maiores problemas na extrusão do que as agulhas de praziquantel menores. Contudo, o bloqueio dos orifícios do bocal e o rápido acúmulo de pressão fizeram com que isso não ocorresse tão fortemente com mesalazina como com praziquantel, porque as grandes agulhas de mesalazina já estavam muito trituradas pela ação de cisalhamento dos parafusos extrusores durante o processo.

V. Exemplo Comparativo: Extrudado com Agente Antiestático

[0083] Extrudado foram produzidos com praziquantel moído de maneira análoga à do exemplo II. Uma mistura em pó de 50% [p/p] de praziquantel moído/49% [p/p] Dynasan 116[®]/1% [p/p] dióxido de silício (Aerosil[®]) de alta dispersão foi usada; Dynasan 116[®] é uma base graxa que em 98% consiste em tripalmitado de glicerol. A extrusão foi efetuada através de uma placa de bocal com 0,3 mm de diâmetro.

[0084] No curso da extrusão desta formula, cargas elétricas cada vez mais fortes surgiram sobre os extrudados devido ao atrito da mas-

sa lipofílica sobre as superfícies internas do bocal, de modo que depois de alguns poucos minutos o extrudado já estava fortemente atraído eletrostaticamente pelo próprio extrusor e permaneceram aderindo à cabeça do bocal. Em virtude dessa carga elétrica, alguns orifícios de bocal também ficaram bloqueados e a pressão por trás da placa do bocal aumentou, embora praziquantel moído tivesse sido utilizado. As cargas que estavam surgindo podiam ser continuamente registradas por meio do sensor de cargas eletrostáticas IZD 10-510 da empresa SMC, que estava fixado diretamente antes da placa do bocal durante o processo. Durante a extrusão neste exemplo comparativo, a carga eletrostática já havia atingido um valor de -5 kV depois de após 2 minutos (figura 9).

VI. Exemplo: Extrudado com Agente Antiestático

[0085] Extrudados foram produzidos de modo análogo ao do exemplo comparativo V com a adição de 5 e de 10% de PEG 1500 como um agente antiestático. Misturas em pó de 50% [p/p] de praziquantel moído/44% [p/p] Dynasan 116[®]/5% [p/p] PEG 1500/1% [p/p] Aerosil[®] ou de 50% [p/p] de praziquantel moído/39% [p/p] Dynasan 116[®]/10% [p/p] PEG 1500/1% [p/p] dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]) foram usadas. A temperatura do cilindro era de cerca de 60°C, o que assegurava a fusão do PEG 1500 durante o processo de extrusão.

[0086] No curso da extrusão com 5% de PEG, uns poucos orifícios do bocal novamente ficaram bloqueados e depois de um tempo de processamento de 3 minutos cargas eletrostáticas de 1-2 kV foram medidas antes da placa do bocal. Em contraste com isso, o processo de extrusão com 10% de PEG prosseguiu de modo uniforme e reproduzível, sem orifícios do bocal bloqueados e sem formação de cargas eletrostáticas mensuráveis (Fig. 9).

[0087] Através da adição de 10% de PEG como um agente antiestático, foi possível prevenir o carregamento eletrostático do extrudado

contendo triésteres de glicerol de alta pureza, e dessa forma melhorar o processo de modo notável.

VII. Exemplo Comparativo: Extrudado com Agente Antiestático Não Fundido

[0088] Extrudados foram produzidos de modo análogo ao do exemplo VI com a adição de 10% de PEG 6000 como um agente antiestático. Uma mistura em pó de 50% [p/p] de praziquantel moído/39% [p/p] Dynasan 116[®]/10% [p/p] PEG 6000/1% [p/p] dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]) foi usada. A temperatura do cilindro era a princípio de cerca de 60°C e então foi esfriada após 8 minutos inicialmente para 55°C e finalmente para 52°C. A faixa de fusão do PEG 6000 é de aproximadamente 55-60°C, de modo que depois do abaixamento da temperatura do cilindro o PEG não estava mais presente na sua forma fundida.

[0089] A princípio, de modo análogo ao do exemplo VI com 10% de PEG 1500, o processo ocorreu de maneira uniforme e livre de cargas eletrostáticas, e todos os orifícios do bocal estavam desobstruídos (figura 10). Após o abaixamento da temperatura, os extrudados se tornaram eletrostaticamente carregados, alguns orifícios do bocal ficaram bloqueados e em resultado disso a pressão atrás da placa do bocal aumentou.

[0090] Podia ser mostrado que o PEG devia estar presente em forma derretida durante o processo de extrusão para manifestar sua ação antiestática.

VIII. Exemplo Comparativo: Extrudado com Cafeína Não Moída

[0091] Extrudados foram produzidos de modo análogo ao do exemplo comparativo I com cafeína não moída. Uma mistura em pó de 50% [p/p] de cafeína não moída (tamanho de partícula $d(0.9) = 1170 \mu\text{m}$)/49% [p/p] Compritol[®]/ 1% [p/p] dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]) foi usada; a extrusão foi feita através de uma placa de bocal com 0,3 mm de diâmetro. Problemas similares àqueles do

exemplo comparativo I surgiram no processo de produção. Depois de 8 minutos de extrusão, a pressão já havia aumentado tanto em razão do bloqueio completo dos orifícios do bocal que o processo teve que ser parado.

IX. Exemplo: Extrudado com Cafeína Moída

[0092] Cafeína com um tamanho de partícula menor foi obtida moendo-se essa cafeína duas vezes em um moinho a jato da ar.

[0093] Pelo uso dessa cafeína moída no processo de extrusão de modo análogo ao do exemplo II, o processo podia ser melhorado decisivamente. Durante a extrusão, depois de 3 minutos a pressão já estabilizou a um nível constant de 0,5 MPa (5bar), e a extrusão ocorreu a velocidade uniforme através de todos os orifícios do bocal. Conseqüentemente, por meio do uso de cafeína moída foi possível se prevenir o bloqueio dos orifícios do bocal e melhorar notavelmente o processo de extrusão.

[0094] Os extrudados a seguir foram produzidos de maneira análoga à dos exemplos anteriores:

X. Exemplo

70% [p/p] praziquantel (moído, $d(0.9) = 5.7 \mu\text{m}$)
 17% [p/p] triestearato de glicerol (Dynasan® 118)
 12% [w/w] PEG 6000
 1% [w/w] dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil®)

[0095] Diâmetro do bocal: 0,3 mm (orifícios do bocal 100% desobstruídos durante a extrusão), velocidade do parafuso:

[0096] 60 rpm, temperatura de extrusão: 67°C.

XI. Exemplo

50% [p/p] praziquantel (moído, $d(0.9) = 5.7 \mu\text{m}$)
 29% [p/p] triestearato de glicerol (Dynasan® 118)
 20% [p/p] PEG 6000
 1% [p/p] dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil®)

[0097] Diâmetro do bocal: 0,2 mm (180 orifícios do bocal, orifícios

do bocal 100% desobstruídos durante a extrusão), velocidade do parafuso: 60 rpm, temperatura de extrusão: 67°C.

XII. Exemplo

50% [p/p]	praziquantel (moído, $d(0.9) = 5.7 \mu\text{m}$)
29% [p/p]	triestearato de glicerol (Dynasan® 118)
20% [p/p]	PEG 6000
1% [p/p]	dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil®)

[0098] Diâmetro do bocal: 0,3 mm (orifícios do bocal 100% desobstruídos durante a extrusão), velocidade do parafuso: 60 rpm, temperatura de extrusão: 67°C.

XIII. Exemplo

50% [p/p]	praziquantel (moído, $d(0.9) = 5.7 \mu\text{m}$)
49% [p/p]	triestearato de glicerol (Dynasan® 118)
1% [p/p]	dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil®)

[0099] Diâmetro do bocal: 0,3 mm (3% de orifícios do bocal desobstruídos durante a extrusão), velocidade do parafuso: 60 rpm, temperatura de extrusão: 67°C.

Exemplo Biológico: Teste de Aceitação em Gatos

[00100] Quarenta gatos foram divididos em 4 grupos cada grupo com 10 animais. Extrudados de cada um dos exemplos de X a XIII foram testados, cada um em um grupo de 10 gatos, da seguinte maneira:

[00101] A quantidade de extrudado que corresponde a uma dose de 5m de praziquantel por kg de peso corporal foi adicionada a ração de gato seca como cobertura medicamentosa e oferecida para os gatos nos horários normais de alimentação. Todos os gatos comeram todo o alimento. Isso foi considerado como prova de 100% de aceitação.

[00102] Depois de uma pausa de uma semana, o experimento foi repetido, durante o qual, entretanto, alimento afinado (umedecido) para gatos foi usado. O mesmo resultado foi observado como no teste com alimento seco, e avaliado como uma aceitação de 100%.

Figuras

[00103] Figura 1: Distribuição de tamanho de partícula de praziquantel não moído, $d(0.5) = 6.2 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 25.1 \mu\text{m}$, medido por difractometria a laser após dispersão molhada (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido).

[00104] Figura 2: Curso do processo de extrusão com 50% de praziquantel não moído/49% Compritol[®]/1% de dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]), placa do bocal com 0,3 mm de diâmetro.

[00105] Figura 3: Distribuição de tamanho de partícula de praziquantel moído duas vezes, $d(0.5) = 1.7 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 3.6 \mu\text{m}$, medido por difractometria a laser após dispersão molhada (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido).

[00106] Figura 4: Curso do processo de extrusão com 50% de praziquantel moído /49% Compritol[®]/1% de dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]), placa do bocal com 0,3 mm de diâmetro.

[00107] Figura 5: Distribuição de tamanho de partícula de mesalazina não moída, $d(0.5) = 10.7 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 44.0 \mu\text{m}$, medido por difractometria a laser após dispersão molhada (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido).

[00108] Figura 6: Curso do processo de extrusão com 50% de mesalazina não moída/49% Compritol[®]/1% de dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]), placa do bocal com 0,3 mm de diâmetro.

[00109] Figura 7: Distribuição de tamanho de partícula de mesalazina moída duas vezes, $d(0.5) = 4.9 \mu\text{m}$, $d(0.9) = 11.9 \mu\text{m}$, medido por difractometria a laser após dispersão molhada (Mastersizer 2000 Ver. 5.54, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido).

[00110] Figura 8: Curso do processo de extrusão com 50% de mesalazina moída /49% Compritol[®]/1% de dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil[®]), placa do bocal com 0,3 mm de diâmetro.

[00111] Figura 9: Carga eletrostática atrás da placa do bocal durante o processo de extrusão com 0, 5, e 10% de conteúdo de PEG 1500

respectivamente.

[00112] Figura 10: Curso do processo de extrusão com 50% de praziquantel moído/39% Dynasan 116®/10% de PEG 6000/1% de dióxido de silício de alta dispersão (Aerosil®).

Literaturas

[00113] Adeyeye C.M., Price J.C., 1991. Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres. 1. Effect of Formulation Variables on Physical Characteristics. Pharm. Res. 8, 1377-1383.

[00114] Adeyeye C.M., Price J.C., 1994. Development and Evaluation of Sustained-Release Ibuprofen-Wax Microspheres. 2. In-Vitro Dissolution. Pharm. Res. 11, 575-579.

[00115] Ahrens G., Mentrup E., Maas J., Radau M., 1998. Production of taste-masked preparations of antibacterially active quinolone derivatives. EP 1998/0855183.

[00116] Alderborn G., Nyström C., 1982. Studies on direct compression of tablets. 3. The effect on tablet strength of changes in particle-shape and texture obtained by milling. Acta Pharm. Suec. 19, 147-156.

[00117] Al-Omran M.F., Al-Suwayeh S.A., El-Helw A.M., Saleh S.I., 2002. Taste masking of diclofenac sodium using microencapsulation. J. Microencapsul. 19, 45-52.

[00118] Barra J., Lescure F., Doelker E., 1999. Taste masking as a consequence of the organisation of powder mixes. Pharm. Acta Helv. 74, 37-42.

[00119] Barthelemy P., Laforet J.P., Farah N., Joachim J., 1999. Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 87-90.

[00120] Bienz M., 1996. Taste masking strategies for drug dosage forms. Manufacturing Chemist. 67, 17-20.

[00121] Breitskreutz J., El-Saleh F., Kiera C., Kleinebudde P., Wiedey W., 2003. Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated

- granules with a lipophilic binder. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 255-260.
- [00122] Cabrera F.A., 2002. Solid Phase Dispersion of Quinolone-OR Naphthyridonecarboxylic acids. WO 2002/058669.
- [00123] Cerea M., Zheng W.J., Young C.R., McGinity J.W., 2004. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *Int. J. Pharm.* 279, 127-139.
- [00124] Chun M.K., Choi H.K., 2004. Preparation and characterization of enrofloxacin/carbopol complex in aqueous solution. *Arch. Pharm. Res.* 27, 670-675.
- [00125] Farah N., Barthelemy P., Joachim J., 1998. Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix. WO 1998/14176.
- [00126] Huber G.R., Jones D.R., Kuenzi J.C., Kuenzi K.D., Cabrera F.A., 2003. Animal Feeds including Actives and Methods of using same. WO 2003/030653.
- [00127] Jbilou M., Ettabia A., Guyot-Hermann A.M., Guyot J.C., 1999. Ibuprofen Agglomerates Preparation by Phase Separation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 297-305.
- [00128] Kalbe J., Hopkins T., 1998. Orally administrable granules of hexahydropyrazine derivatives. WO 1998/03157.
- [00129] Katsuragi Y., Mitsui Y., Umeda T., Otsuji K., Yamasawa S., Kurihara K., 1997. Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors: Selective inhibition of bitterness by phospholipids. *Pharm. Res.* 14, 720-724.
- [00130] Kim E.-H., Choi H.K., 2004. Preparation of various solid-lipid beads for Drug Delivery of Enrofloxacin. *Drug Deliv.* 11, 365-370.
- [00131] Li F.-Q., Hu J.-H., Deng J.-X., Su H., Xu S., Liu J.-Y., 2006. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol® 888 ATO-based matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 324, 152-157.
- [00132] Li S.P., Martellucci S.A., Bruce R.D., Kinyon A.C., Hay M.B., Higgins J.D., 2002. Evaluation of the film-coating properties of a hy-

droxyethyl cellulose/hydroxypropyl methylcellulose polymer system. Drug Dev. Ind. Pharm. 28, 389-401.

[00133] Lovrecich M., Nobile F., Rubessa F., Zingone G., 1996. Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragits. Int. J. Pharm. 131, 247-255.

[00134] Lu M.Y.F., Borodkin S., Woodward L., Li P., Diesner C., Hernandez L., Vadnere M., 1991. A Polymer Carrier System for Taste Masking of Macrolide Antibiotics. Pharm. Res. 8, 706-712.

[00135] Moiescu C., Jana C., Habelitz S., Carl G., Rüssel C., 1999. Oriented fluoroapatite glass-ceramics. J. Noncry. Sol. 248, 176-182.

[00136] Mirghani A., Idkaidek N.M., Salem M.S., Najib N.M., 2000. Formulation and release behavior of diclofenac sodium in Compritol® 888 ATO matrix beads encapsulated in alginate. Drug Dev. Ind. Pharm. 26, 791-795.

[00137] Nabil, F. et al., 1998. Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix. FR2753904 (A1).

[00138] Ohta M., Buckton G., 2004. The use of inverse gas chromatography to assess the acid-base contributions to surface energies of cefditoren pivoxil and methacrylate copolymers and possible links to instability. Int. J. Pharm. 272, 121-128.

[00139] Pearnchob N., Dashevsky A., Siepmann J., Bodmeier R., 2003a. Shellac used as coating material for solid pharmaceutical dosage forms: understanding the effects of formulation and processing variables. Stp Pharma Sciences. 13, 387-396.

[00140] Pearnchob N., Siepmann J., Bodmeier R., 2003b. Pharmaceutical applications of shellac: Moisture protective and taste masking coatings and extended-release matrix tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 29, 925-938.

- [00141] Petereit H.U., Weisbrod W., 1999. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47, 15-25.
- [00142] Petereit H.U., Meier C., Gryczke A., 2003. Melt extrusion of active substance salts. WO 2003/072083.
- [00143] Petereit H.U., Meier C., Gryczke A., 2004. Process for the production of an oral drug form with direct disintegration and active substance release. WO 2004/066976.
- [00144] Prompruk K., Govender T., Zhang S., Xiong C.D., Stolnik S., 2005. Synthesis of a novel PEG-blockpoly (aspartic acid-stat-phenylalanine) copolymer shows potential for formation of a micellar drug carrier. *Int. J. Pharm.* 297, 242-253.
- [00145] Rasenack N., Müller B.W., 2002. Crystal habit and tableting behaviour. *Int. J. Pharm.* 244, 45-57.
- [00146] Reitz C., Kleinebudde P., 2007. Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 440-448.
- [00147] Schubert M.A., Schicke B.C., Müller-Goymann C.C., 2005. Thermal analysis of the crystallization and melting behavior of lipid matrices and lipid nanoparticles containing high amounts of lecithin. *Int. J. Pharm.* 298, 242-254.
- [00148] Shirai Y., Sogo K., Yamamoto K., Kojima K., Fujioka H., Makita H., Nakamura Y., 1993. A Novel Fine Granule System for Masking Bitter Taste. *Biol. Pharm. Bull.* 16, 172-177.
- [00149] Sohi H., Sultana Y., Khar R.K., 2004. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: Recent developments and approaches. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 429-448.
- [00150] Suzuki H., Onishi H., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., 2003. Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste. *Int. J. Pharm.* 251, 123-132.
- [00151] Suzuki H., Onishi H., Hisamatsu S., Masuda K., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., 2004. Acetaminophen-containing chewable

tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling. *Int. J. Pharm.* 278, 51-61.

[00152] Takagi S., Toko K., Wada K., Ohki T., 2001. Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue. *J. Pharm. Sci.* 90, 2042-2048.

[00153] Thombre A.G., 2004. Palatable controlled-release formulations for companion animals. WO 2004/014346.

[00154] Wang H., Zhang R., 1995. Compaction behaviour of paracetamol powders of different crystal shapes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 863-868.

[00155] Windbergs M., Strachan C.J., Kleinebudde P., 2008 Understanding the solid-state behaviour of triglyceride solid lipid extrudates and its influence on dissolution. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* In Press.

[00156] Wong L.W., Pilpel N., 1990. The effect of particle shape on the mechanical properties of powders. *Int. J. Pharm.* 59, 145-154.

[00157] Yue Y., Moisescu C., Carl G., Rüssel C., 1999. Influence of suspended iso- and anisometric crystals on the flow behaviour of fluoroapatite glass melts during extrusion. *Physics and Chemistry of Glasses.* 40, 243-247.

[00158] Zhou F., Vervaet C., Remon J.P., 1996. Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins. *Int. J. Pharm.* 133, 155-160.

[00159] Zhou F., Vervaet C., Schelkens M., Lefebvre R., Remon J.P., 1998. Bioavailability of ibuprofen from matrix pellets based on the combination of waxes and starch derivatives. *Int. J. Pharm.* 168, 79-84.

REIVINDICAÇÕES

1. Extrudados contendo pelo menos uma substância farmacologicamente ativa selecionada do grupo de antibióticos, medicamentos contra protozoários parasitas, anti-helmínticos, agentes estimulantes do metabolismo e substâncias inibidoras de inflamação, na forma de agulha, caracterizados pelo fato de que a razão do tamanho de partícula da substância farmacologicamente ativa em forma de agulha em relação ao diâmetro do filamento é de pelo menos 1:20;

sendo que o diâmetro do filamento é 0,5 mm ou menos;

sendo que o dito extrudado contém uma base de lipídeo, selecionada de um éster de glicerol com ácidos C₁₂-C₂₄ graxos, como um aditivo; e

sendo que o dito extrudado foi extrusado abaixo do limite inferior da faixa de fusão da base nele contida.

2. Extrudados, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que a razão do tamanho de partícula da substância farmacologicamente ativa em forma de agulha em relação ao diâmetro do filamento é de pelo menos 1:25.

3. Extrudados, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que contêm um diéster de glicerol como a base lipídica.

4. Extrudados, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que contêm dibehenato de glicerol como a base lipídica.

5. Extrudados, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que contêm um triéster de glicerol como a base lipídica.

6. Extrudados, de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo fato de que contêm trimistato de glicerol, tripalmitado de glicerol ou triestearato de glicerol, como a base lipídica.

7. Extrudados, de acordo com a reivindicação 6, caracteri-

zado pelo fato de que contêm triestearato de glicerol como a base lipídica.

8. Extrudados, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que contêm um agente antiestático, particularmente, um polietileno glicol.

9. Uso de extrudados, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para produção de medicamentos.

10. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém um extrudado, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e uma ou mais substâncias e/ou aditivos auxiliares farmacêuticamente aceitáveis.

Fig. 1:

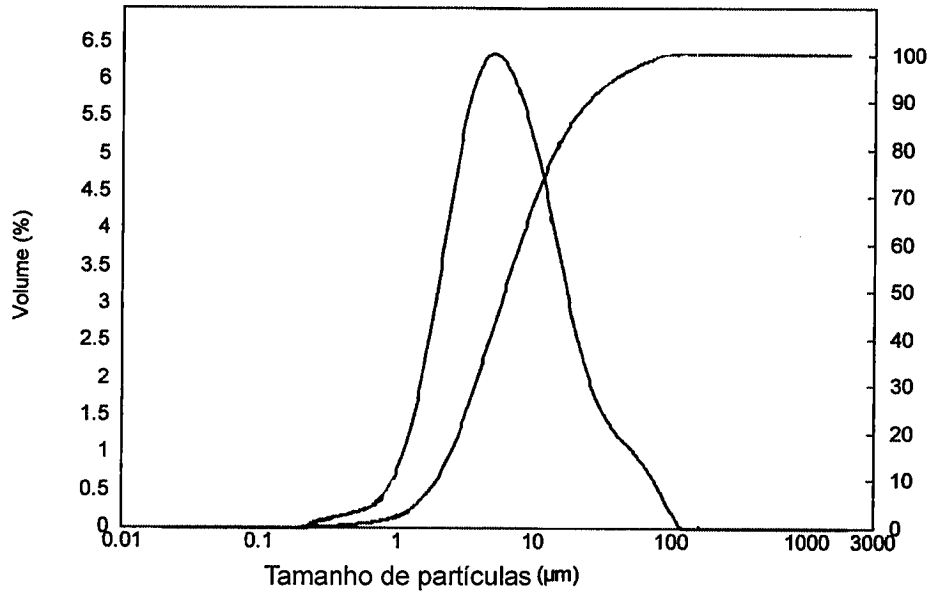


Fig. 2:

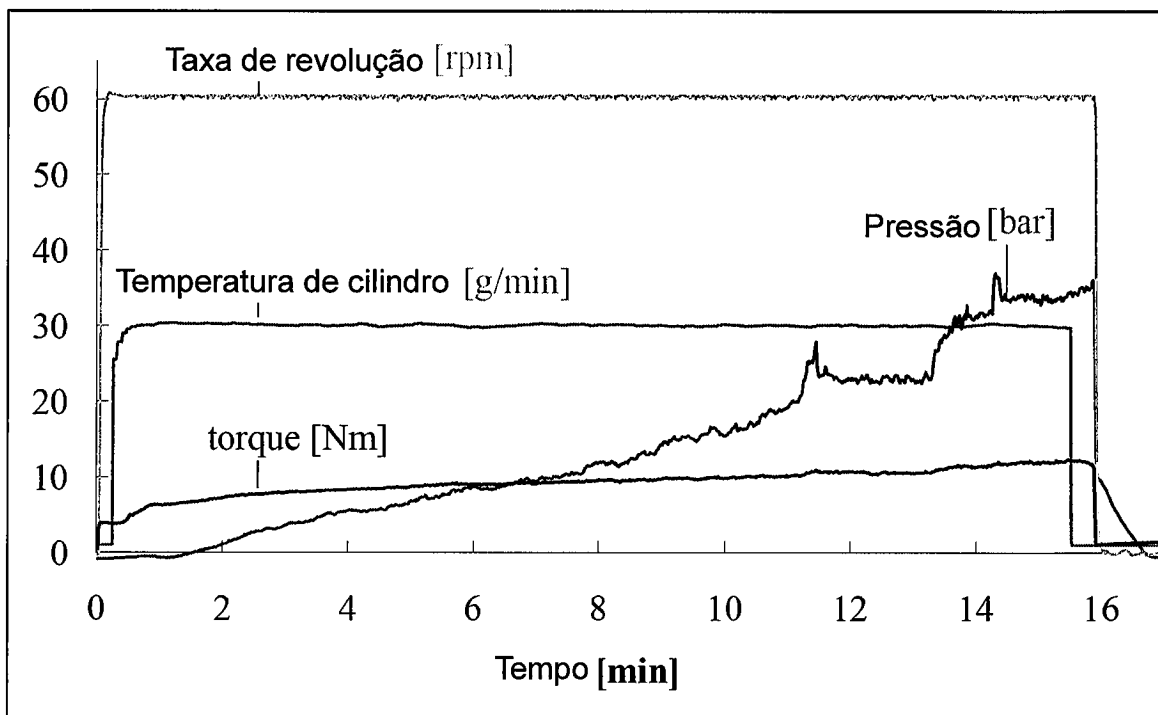


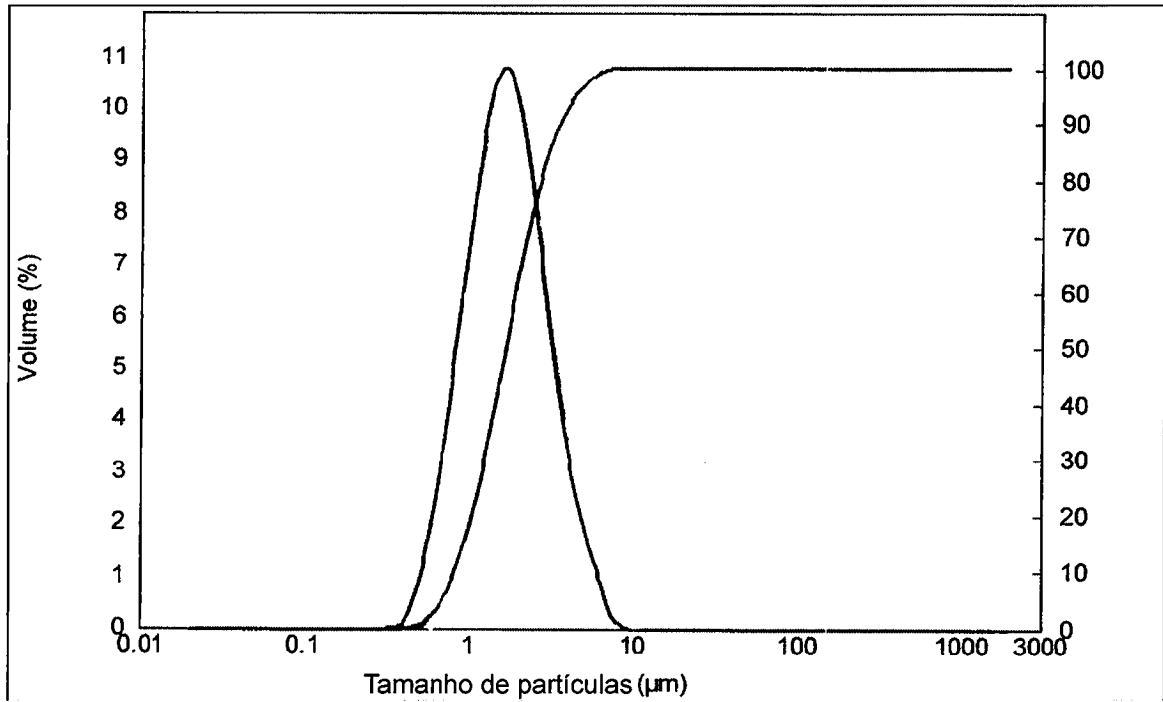
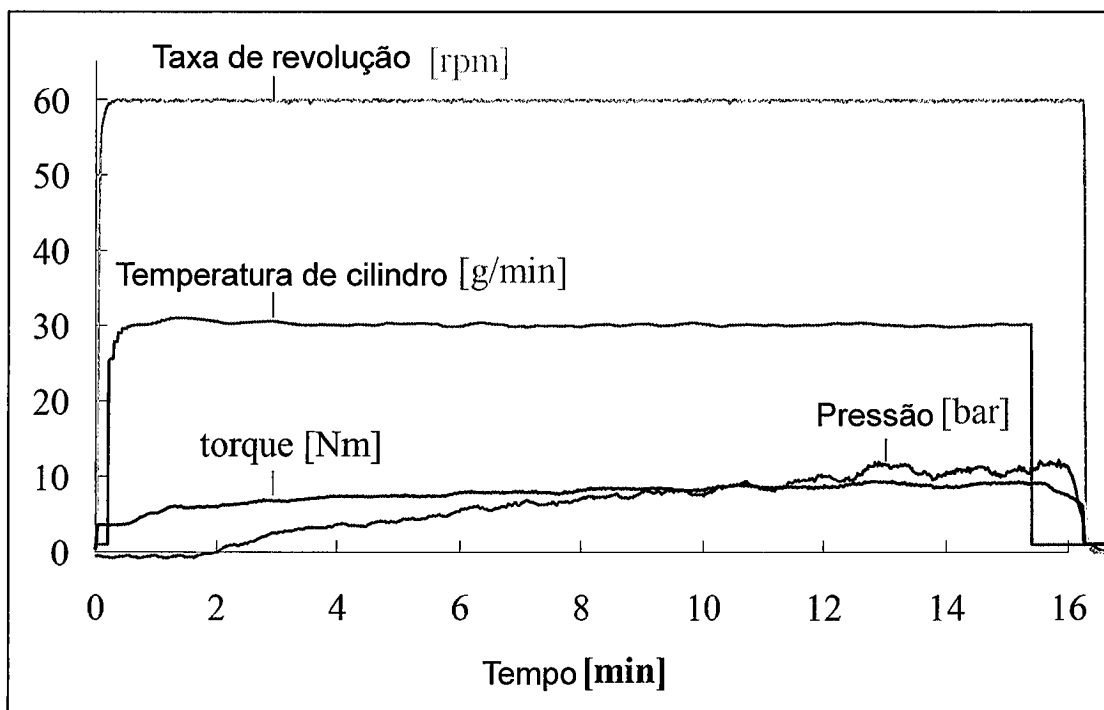
Fig. 3:**Fig. 4**

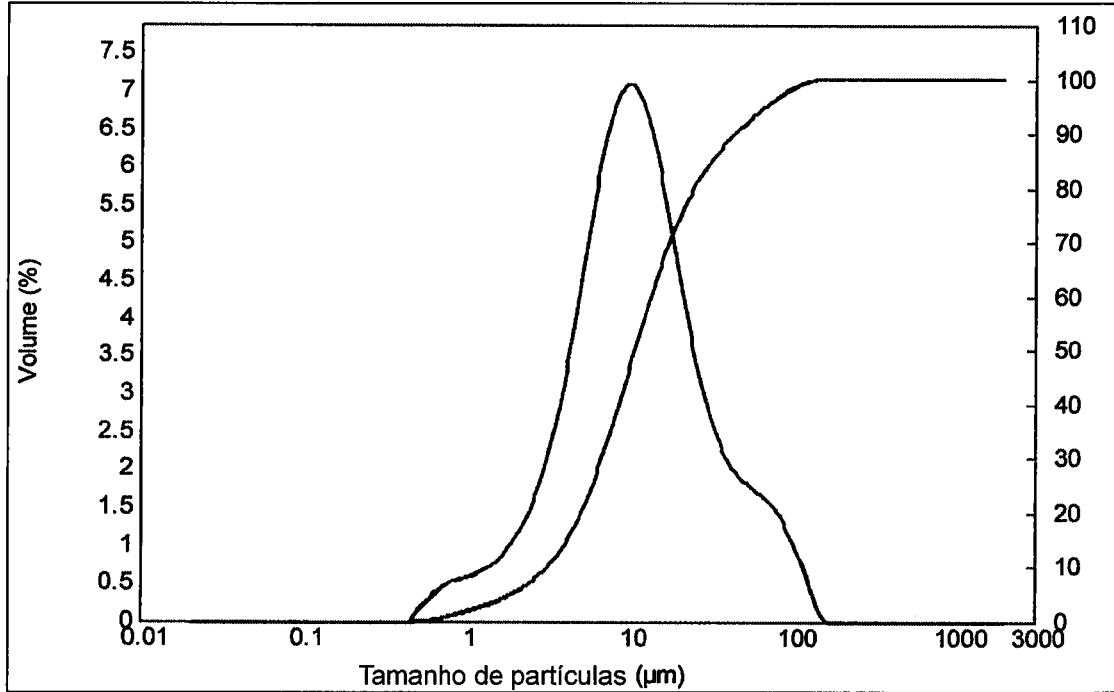
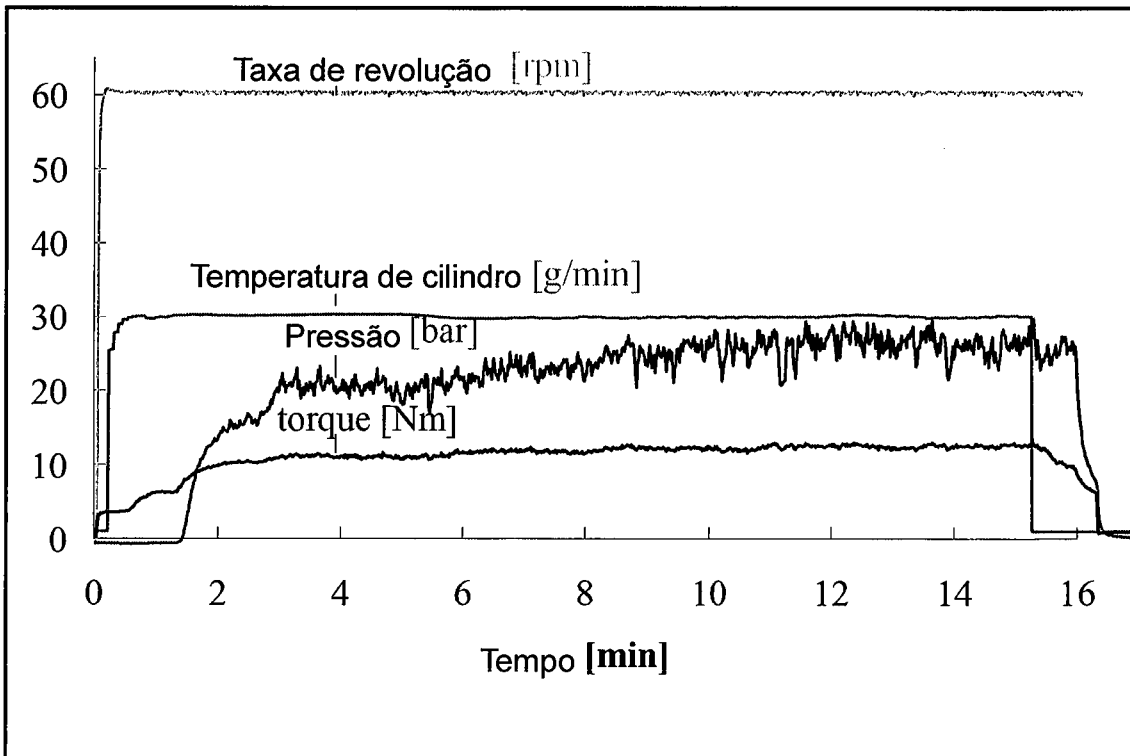
Fig. 5**Fig. 6**

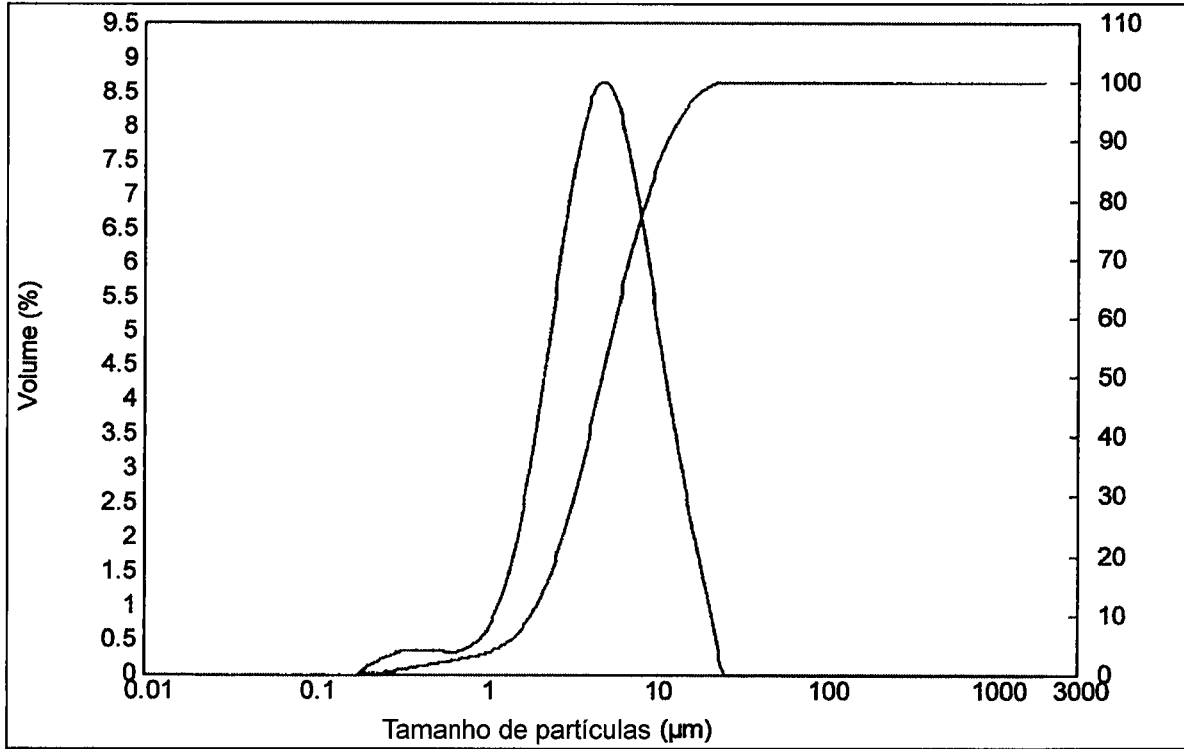
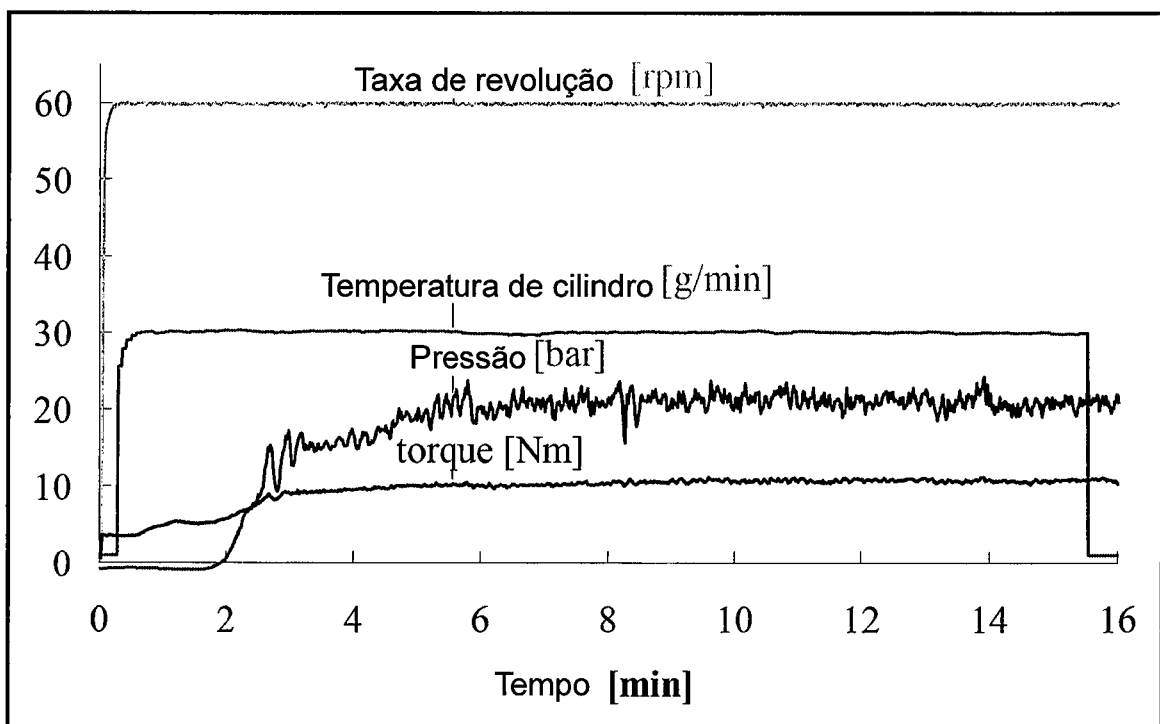
Fig. 7:**Fig. 8**

Fig. 9

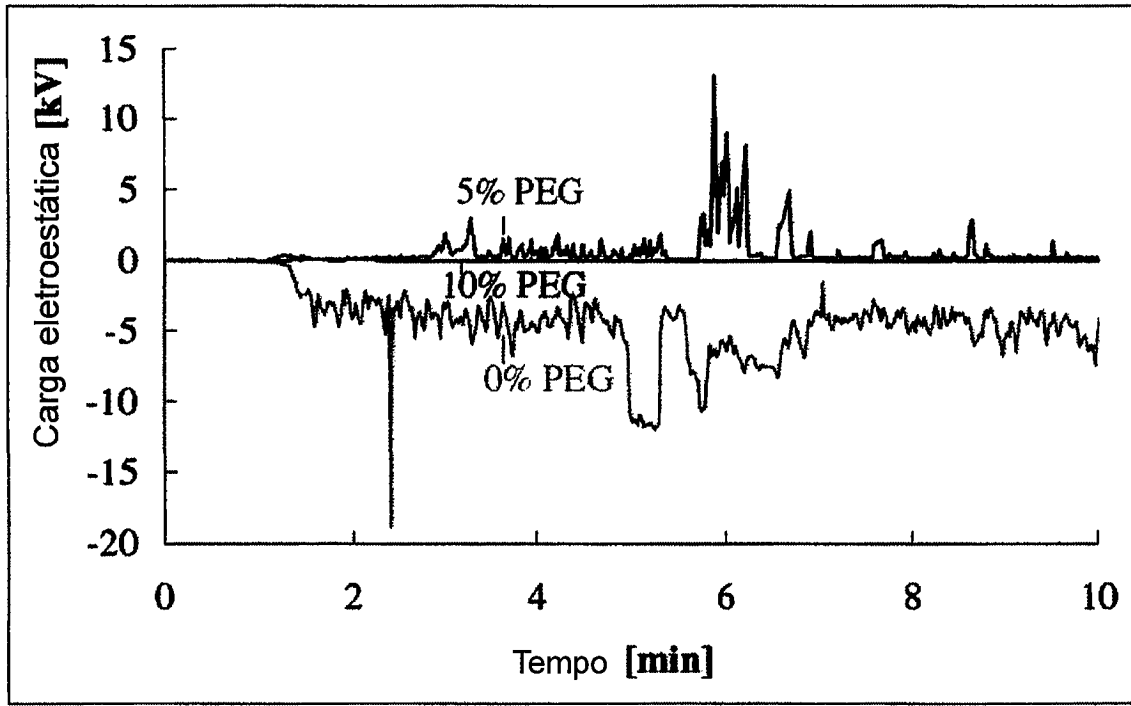


Fig. 10

