



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 202 601**

⑤① Int. Cl.⁷: **A61K 9/14**
A61K 9/20
A61K 9/00

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧⑥ Número de solicitud: **97917302 .8**
⑧⑥ Fecha de presentación: **10.04.1997**
⑧⑦ Número de presentación de la solicitud: **0904059**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.1999**

⑤④ Título: **Mejora del sabor de sustancias activas de medicamentos.**

③⑩ Prioridad: **02.05.1996 DE 196 17 487**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2004

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2004

⑦③ Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse, 250
64293 Darmstadt, DE

⑦② Inventor/es: **Schwarz, Eugen;**
Möschl, Gernot y
Tallavajhala, Siva

⑦④ Agente: **Dávila Baz, Ángel**

ES 2 202 601 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mejora del sabor de sustancias activas de medicamentos.

5 La invención se refiere a un procedimiento para mejorar la impresión gustativa de formulaciones sólidas, como, por ejemplo, de tabletas, que contienen productos activos o minerales, y concretamente tanto del sabor en si mismo como también de la percepción sensorial en la boca.

10 Los polioles y mezclas de polioles se emplean en gran medida como aditivos y productos portadores que no provocan caries entre otras cosas para la farmacia, tabletas masticables y de chupar y otros productos de la industria farmacéuticas y como comprimidos en la industria alimenticia. Se obtienen polioles generalmente mediante hidrogenación de los azúcares que forman su base. En forma sólida pueden obtenerse bien mediante cristalización como también mediante secado por pulverización. La particular ventaja de algunos polioles consiste en el hecho que son adecuados también para el prensado sin agentes auxiliares y otros aditivos.

15 Los polioles conocidos, manita, láctica, palatinita y xilitol son algo higroscópicos y muestran, sin embargo, un mal comportamiento de entabletado, lo que se hace notar en una poca dureza de tabletas, pegadas y una elevada abrasión de las tabletas. Fundamentalmente se persiguen durezas de tabletas elevadas, ya que los productos portadores se emplean en pocas cantidades en formulaciones sólidas y que pueden producir sustancias activas drásticamente las durezas de
20 las tabletas, de modo que una receta dada no puede ser tabletable.

Mientras la lactita, palatinita y xilitol no son usuales en la obtención de los comprimidos, se emplea manita en formulaciones farmacéuticas.

25 El empleo de manita se representa, sin embargo, un elevado esfuerzo de trabajo ya que tiene que granularse en mojado generalmente antes del prensado con componentes restantes de la receta. Se obtiene en el comercio también manita directamente tabletable, con la que puede obtenerse, sin embargo, durezas tan solo insatisfactorias, comparables con aquellas del empleo de sorbita.

30 Con sorbita, obtenida particularmente mediante secado por pulverización, se obtienen muy buenas durezas de tabletas. Al mismo tiempo muestran los comprimidos obtenidos superficies particularmente lisas. Se conoce por una publicación de Basedow et. al. se conoce, que las tabletas, que contienen carbonato de calcio pueden obtenerse mediante prensado con sorbita secada por pulverización o cristalina. No obstante es la higroscopicidad de sorbita mayor que la de otros polioles. Por ello se limita su utilidad. Tampoco se encuentra en este contexto ninguna referencia en la
35 literatura, que por sorbita u otro poliol podría mejorarse esencialmente la impresión gustativa de una formulación.

En la formulación de composiciones farmacéuticas a suministrar de forma oral causa en muchos casos no tan solo en formas de aplicación líquidas problemas la impresión gustativa sentida por el usuario. Particularmente en el masticado de tabletas antiácidas se siente desagradablemente un sabor gredoso. Se intentó actualmente con poco éxito
40 y mediante aditivos diversos, de sobrecubrir este sabor gredoso. Los productos antiácidos conocidos, por otra parte, proporcionan el sabor gredoso y jabonoso indeseado, que puede amortiguarse solo poco por aditivos tradicionales, pero reaparece ampliamente en el masticado.

45 Como problemático se ha mostrado también en sustancias activas diversas un sabor sentido extremadamente amargo. Un enmascaramiento de productos activos particularmente amargos o gredosos no funcionaba actualmente también mediante la adición de productos de sabores o de aroma. Existe ciertamente la posibilidad de dotar tabletas, que contienen las sustancias activas correspondientes con un recubrimiento, pero este método es, sin embargo, inadecuado, si se persigue una rápida absorción del producto activo, que se lleva a cabo ya en el masticado de las tabletas sobre la mucosa de la boca.

50 Igualmente, se plantean exigencias particulares a las superficies de las tabletas, que deban chuparse, como, por ejemplo, tabletas para la garganta. Se desea en este caso una superficie lisa de la tableta en sí, que se mantiene durante el chupado y se hace poco a poco rugosa.

55 Se ofrecen además hoy en día en el sector de del complemento nutricional (suplementos vitamínicos y minerales) en creciente medida tabletas de chupado y sobre todo masticables. Particularmente el enriquecimiento de tabletas de productos minerales es el porcentaje portador muy bajo, de manera que se forma la impresión gustativa ampliamente del producto mineral correspondiente.

60 Se intenta además, emplear sustancias activas prensables en la obtención de formulaciones sólidas (productos activos de DC) para reducir costes de producción.

La tarea de esta invención es por lo tanto un procedimiento para la puesta a disposición, por lo cual se mejora por un lado la impresión gustativa de formulaciones sólidas, pero también al mismo tiempo se influye de manera ventajosa
65 en la el impresión sensorial en la boca de los productos obtenidos.

Se ha encontrado ahora que puede mejorarse la impresión gustativa de formulaciones sólidas, de tal manera, que se obtiene una composición, que contiene uno o varios productos activos, obtenible mediante secado por pulverización o

bien granulación en lecho fluidificado con al menos un poliol, mediante prensado en una forma de administración sólida.

El objeto de la invención es, por consiguiente, un procedimiento para la obtención de productos activos DC, que contribuyen a la mejora de la impresión gustativa de formulaciones sólidas, que contienen uno o varios productos activos, caracterizado porque se obtiene una formulación, que contiene uno o varios productos activos, obtenible mediante secado por copulverización o bien granulación en lecho fluidificado con al menos un poliol, mediante prensado en una forma de presentación sólida. La cantidad total empleada de poliol tiene que elegirse en este caso de tal manera, que en la mezcla de sustancias pulverulenta y obtenida según el procedimiento según la invención contiene de un 10 hasta un 90% en peso, particularmente de un 25 hasta un 75% en peso.

La composición esencial según la invención se obtiene en este caso mediante solución de al menos un poliol en agua y solución o suspensión de al menos un producto activo en un disolvente y pulverización de la mezcla acuosa obtenida en una corriente de aire con una temperatura desde 120 hasta 300°C, preferentemente desde 140 hasta 190°C. Es, sin embargo, también posible de pulverizar la mezcla acuosa obtenida en una corriente de aire con una temperatura de 40 hasta 120°C.

A la mezcla acuosa pueden agregarse antes del secado por pulverización de Co o de la granulación en lecho fluidificado sustancias correctoras del sabor y, en caso dado, colorantes. Como sustancias correctoras del sabor entran en consideración, entre otras cosas, productos edulcorantes naturales o sintéticos del grupo sacarina, Aspartam®, Acesulfam K, Neohesperidin DC, Sucralosa, Taumatina o Steviosid. Como polioles pueden emplearse aquellos del grupo sorbita, manita, lactita, Palatinit®, maltosa, eritrita o xilitol. Estos pueden contenerse en una cantidad de un 10 hasta un 90% en peso, particularmente de un 25 hasta un 75% en peso en el producto obtenido.

El objeto de la invención son, por consiguiente, también las formulaciones sólidas y obtenidas mediante el procedimiento según la invención con una impresión gustativa mejorada. En estas formulaciones pueden contenerse por un lado productos minerales del grupo de sales de Ca, de Mg, de Na, de K, de Fe y de Zn fisiológicamente compatibles en una cantidad de un 0,1 hasta un 90% en peso, particularmente de un 25 hasta un 75% en peso, en caso dado, elementos en trazas, así como una o varias vitaminas y, en caso dado, uno o varios productos activos con un eventual sabor amargo.

En las formulaciones obtenidas según el procedimiento según la invención pueden contenerse una o varias sustancias activas farmacéuticas. Los productos activos de este tipo pueden contenerse en productos antiácidos, antialérgicos, analgésicos, hormonas, esteroides, estrógenos, anticonceptivos, agentes de descongestión nasal, antagonistas de H₁ y H₂, estimulantes de β₂, dilatadores de los vasos sanguíneos, antihipertensivos, agentes de prevención de infecciones, laxantes, antitosivos, dilatadores de los bronquios, agentes contra dolores de la garganta, bismuto y sus sales, hongos, antibióticos, estimulantes (como, por ejemplo, anfetamina) alcaloides, agentes reductores de la hiperglucemia orales, diuréticos, agentes que baja el colesterol, combinaciones de diferentes agentes eficaces farmacéuticos u otros. Estas sustancias activas pueden contenerse en cantidades de un 0,1 hasta un 70% en peso.

Las sustancias activas pueden presentarse como piezas recubiertas, liposomas o micropartículas. Como recubrimiento pueden servir sustancias habituales y empleadas en la farmacia. El tamaño de partículas de los productos activos asciende preferentemente de 0,1 hasta 800 μm con una densidad a granel de 0,15 hasta 1 g/cm³.

Tienen que entenderse naturalmente las indicaciones en % en peso dadas en el texto anterior, de tal manera, que la selección de los porcentajes en peso de las sustancias empleadas no sobrepasen la suma de 100.

La denominación poliol significan alcoholes sacáricos de la fórmula general



significando n 2 a 6, preferentemente 3 a 4, así como sus anhídridos dímeros, particularmente C₁₂H₂₄O₁₁.

Particularmente significa la denominación polioles para hexitos como sorbita y manita, pentitas como xilitol, pero son posibles también polialcoholes con 4 átomos de carbono como eritrita o polialcoholes con 12 átomos de carbono como lactita o maltosa. La denominación polioles significa, sin embargo también, también para hidratos de carbono adecuados.

Para el secado por pulverización se emplea una solución acuosa de al menos un poliol. El contenido de producto sólido se ajusta anteriormente, de forma preferente por mezcla a una temperatura de hasta 80°C de al menos una solución de poliol con una o varias soluciones o suspensiones del o de los productos activos en la proporción deseada a aproximadamente un 10 hasta un 90% en peso, particularmente de un 50 hasta un 72% en peso. El pulverizado se lleva a cabo mediante pulverizado mediante toberas, preferentemente mediante un pulverizado centrifugal, en una corriente de aire calentado a una temperatura desde 120 hasta 300°C, preferentemente desde 140 hasta 190°C, seco e introducido por soplado de forma centrifugal. La cantidad de la solución de poliol alimentada y del aire caliente introducido por soplado se ajusta de tal manera, que se seca la mezcla de sustancias pulverulenta hasta un contenido de agua de aproximadamente un 0,1 hasta un 1% en peso, en caso dado, en el lecho fluidificado en todo caso tendría que situarse el contenido de agua por debajo de un 1% en peso.

ES 2 202 601 T3

La granulación en lecho fluidificado se lleva a cabo, como, por ejemplo, descrito por P. Grassmann, F. Widmer "Einführung in die thermische Verfahrenstechnik".

Por la forma de obtención particular mediante pulverización de una solución acuosa es posible de repartir aditivos hidrosolubles y no hidrosolubles, como, por ejemplo, ácido cítrico, productos edulcorantes, particularmente Acesulfam K, Aspartam®, sacarina, ciclamato, sucralosa, Neohesperidin DC, colorantes así como productos farmacéuticamente activos, como, por ejemplo, analgésicos, antiácidos y similares, vitaminas y, en caso dado, elementos en trazas de forma homogénea en las composiciones según la invención o bien en las formulaciones sólidas y en las tabletas obtenidas de ellos.

El técnico en la materia conoce los aglutinantes, en caso dado, a agregar y sirven al aumento de la solidez de la composición. Como aglutinantes se prefieren derivados de celulosa, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o almidón.

Las composiciones de poliol así caracterizadas muestran una serie de propiedades de entabletado ventajosas:

sorprendentemente puede observarse que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención con empleo de las composiciones según la invención formulaciones sólidas, particularmente tabletas con una impresión gustativa consideradamente mejorada y con una sensación sensorial en la boca. Al mismo tiempo conllevan los mismos las propiedades ventajosas con la posibilidad de prensar directamente las composiciones obtenidas por el secado por pulverización de Co o bien granulación en lecho fluidificado. Se trata en este caso pues de formulaciones de productos activos directamente prensables (productos activos de DC).

En el empleo de formulaciones con un contenido de producto mineral elevado de hasta un 90% en peso se encuentran por un lado propiedades de entabletado drásticamente mejoradas, y por otro lado se caracterizan las tabletas así obtenidas durante el procedimiento de envase un tratamiento de abrasión esencialmente más reducida. Se obtienen también en el empleo de las composiciones según la invención con la misma fuerza de prensado, como se aplican en las formulaciones, que contienen poliol conocidas, tabletas con superficies más lisas. Este sentimiento en la boca sensorial mejorado, inicialmente apreciado se encuentra también en el masticado o chupado, ya que el sabor gredoso o, en caso dado, jabonoso en otros casos habitual esta tapado ampliamente. De manera sorprendente, no se mejora no solo la formación de sabor de estas tabletas de productos minerales. También formulaciones, en las que se incorporan sustancias activas de sabor amargo, Se aprecian de un sabor esencialmente mejor, ya que el sabor amargo no se siente de forma tan extrema.

Los ejemplos siguientes sirven a la mejor ilustración de la invención descrita y reivindicada, pero no son adecuados para la limitación del ámbito protector de estos ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Tableta antiácida

Composición de la mezcla de la tableta:

Carbonato de calcio	65,50%
Karion Instant	28,19%
Karion Pulver P300	4,70%
Clorofilina 100%	0,01%
Neohesperidin DC	0,10%
Aroma de menta Naefco (firma Firmenich)	0,30%
Estearato de magnesio	1,00%

Obtención mecánica de la mezcla

Se mezclan carbonato de calcio y sorbita (Karion Instant y Karion Pulver P300) en una mezcladora Turbula durante 5 minutos. A continuación se agrega clorofilina, Neohesperidin DC y el aroma de menta y se mezclan durante otros 5 minutos. La mezcla se pasa por un tamiz con una abertura de poros de 1 mm. Se aplica sobre la mezcla tamizada estearato de magnesio a través de un tamiz, que muestra una abertura de poros de 250 µm, y se mezcla de nuevo durante 5 minutos. Se tabletea la mezcla así obtenida.

Obtención de la mezcla mediante copulverización

Se copulverizan carbonato de calcio, sorbita, neohesperidina DC y clorofilina de la manera anteriormente citada. El material copulverizado y el aroma se disponen en la mezcladora Turbula, se aplica por tamizado estearato de magnesio a través de un tamiz, que muestra una abertura de poros de 250 µm, y se mezcla durante 5 minutos. Se tabletea la mezcla así obtenida.

ES 2 202 601 T3

Resultados

		Mezcla mecánica	Material copulverizado
5	Entabletado (cualitativo)	Mezcla fluye muy mal, relleno de matrices no siempre completo, sobrecubrimiento de las tabletas	entabletado perfecto
10	Angulo de inclinación de la fluencia	37,5°	32,6°
15	Dureza de las tabletas	40 N a 19 KN (dureza máxima alcanzable de las tabletas)	129 N en aproximadamente 8 KN
	Peso de tabletas S_{rel}	no evaluable	un 0,19%
	Abrasión (Roche)	no evaluable	un 0,37%
20	Impresión sensorial	Sabor fuertemente gredoso, sensación fuertemente gredosa en la boca, muy difusa, aroma poco apreciable ya que es enmascarado por el sabor gredoso	tabletas perfectamente masticables sin sensación gredosa en la boca, sabor tan solo poco gredoso aroma perfectamente apreciable
25	Distribución del producto activo		
30	Valor medio (en % del valor teórico)	98,2	99,9
	Desviación (min/max)	96,0 - 99,8	99,6 - 100,2
35	Desviación	3,8%	0,6%

Ejemplo 2

Tableta analgésica

Composición del material de entabletado:

	Acido acetilsalicílico (ASS)	74,0%
45	Porcentaje de sorbita (calidad instantánea agregada por mezcla o bien pulverizado con ASS)	24,5%
	Acesulfam K	0,5%
	Estearato de magnesio	1,0%

Comparación del entabletado y del sabor

Obtención de una mezcla mecánica

El ASS se pulveriza finamente mediante molienda y se muele con Sorbita instantánea en la mezcladora vibratoria Turbula incluyendo el producto edulcorante micronizado ASK. A continuación se llevó a cabo un tamizado para el desaglomerado con un tamiz de 1 mm y la mezcla posterior con estearato de magnesio y a continuación el entabletado.

Obtención del material de las tabletas copulverizado

El ASS molido y finamente pulverizado se dispone en parte (aproximadamente un 5%) en el lecho fluidificado, y se dispersa el resto en la proporción de aproximadamente 1 : 1 en la solución de sorbita. Se mantiene intacta la dispersión mediante agitación y se pulveriza con el edulcorante ASK directamente al lecho fluidificado, con una evaporación de agua simultánea.

Se incorpora por mezcla al granulado pulverizado relativamente fino así obtenido como lubricante un 1% de estearato de magnesio. Se tabletea directamente la mezcla obtenida.

ES 2 202 601 T3

Resultados

		Mezcla mecánica	Material copulverizado
5	Aspecto	mezcla poco fluible, cuyos dos componentes principales son apreciables	granulado de entabletado homogéneo, perfectamente esparcible
10	Entabletado: 500 mg fuerza de prensado 10 kN		
	Dureza de tableta	90 N	210 N
15	Abrasión (Friab)	un 0,6%	un 0,3%
20	Impresión sensorial	sabor dominado por ácido, rugosidad superficial elevada de la tableta	sabor dulce ácido suavizado, comportamiento de masticado agradable (superficie lisa, poco absorbente)

Ejemplo 3

Tableta de vitamina C

	Acido ascórbico	87,7%,
	Sorbita	10,0%,
30	Aroma de naranja (en forma de polvo)	0,7%,
	Acesulfam K	0,6%, y
	Estearato de magnesio	1,0%.

Obtención de una mezcla mecánica

El ácido ascórbico finamente cristalino se muele en la mezcladora vibratoria Turbula con sorbita instantánea (granulado inferior a 0,3 mm), producto edulcorante y aroma intensamente. A continuación se aplica por tamizado el lubricante de estearato de magnesio y se incorpora por mezcla.

Obtención de material de entabletado copulverizado

Se disuelven ácido ascórbico, sorbita y producto edulcorante con aproximadamente un 40% de porcentaje de producto sólido en agua a 40°C y se pulveriza sobre un lecho compuesto de la misma manera de gérmenes cristalinos (porcentaje en la totalidad de la masa aproximadamente un 15%) en el aparato de remolinado. El granulado pulverizado se mezcla antes del entabletado con el mismo aroma y estearato de magnesio.

Resultados

50		Mezcla mecánica	Material copulverizado
	Aspecto	las partículas de sorbita pueden observarse individualmente	homogéneo, granulado de entabletado homogéneo y bien esparcibles
55	Entabletado: Cantidad: 500 mg Fuerza de prensado 20 kN		
60	Dureza de tabletas	20 N	160 N
	Abrasión (Friab)	un 22%	un 0,2%
65	Impresión sensorial	Tabletas demasiado blandas, superficie rugosa, (resultado no aceptable)	tableta de vitamina C dulce-agria con superficie lisa y propiedades de masticado agradables

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para mejorar la impresión gustativa de formulaciones sólidas, que contienen uno o varios productos activos, **caracterizado** porque se obtiene una composición, que contiene uno o varios productos activos, obtenible mediante secado por copulverización, de tal manera que al menos se disuelve un poliol o bien hidrato de carbono en agua y se disuelve o suspende al menos un producto activo en un disolvente y se pulveriza la mezcla acuosa obtenida en una corriente de aire con una temperatura desde 120 hasta 300°C, particularmente desde 140 hasta 190°C, u obtenible mediante granulación en lecho fluidificado, de tal manera que al menos un poliol o bien hidrato de carbono se disuelve en agua y al menos un producto activo se disuelve o suspende en un disolvente y se fluidifica la mezcla acuosa obtenida en una corriente de aire con una temperatura desde 40 hasta 120°C, mediante prensado directo en una forma de administración sólida.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las composiciones obtenidas mediante secado por copulverización o bien granulación en lecho fluidificado, están constituidas por formulaciones de productos activos directamente prensables.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque se emplea una composición, que contiene sustancias correctoras del sabor y, en caso dado, colorantes.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se emplea una composición, que contiene un producto edulcorante natural o sintético.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque se emplea una composición, que contiene un producto edulcorante elegido del grupo sacarina, Aspartam®, Acesulfam K, Neohesperidin DC, sucralosa, Taumatín y Steviosid.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se emplea una composición, que contiene al menos uno o varios polioles elegidos del grupo formado por sorbita, manita, lactita, Palatinit®, maltosa, eritrita y xilitol.

7. Formulación sólida con una impresión gustativa mejorada, obtenido según el procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6.

8. Formulación sólida según la reivindicación 7, **caracterizada** porque la misma contiene desde un 10 hasta un 99% en peso, particularmente desde un 25 hasta un 75% en peso de productos minerales del grupo de las sales fisiológicamente compatibles de Ca, Mg, Na, K, Fe y Zn, en caso dado, elementos en trazas y, en caso dado, una o varias vitaminas, y en caso dado, uno o varios productos activos con sabor eventualmente amargo.

9. Formulación sólida según la reivindicación 7, **caracterizado** porque la misma contiene uno o varios productos activos del grupo analgésicos, antiácidos, antialérgicos, hormonas, esteroides, estrógenos, anticonceptivos, agentes de descongestión nasal, antagonistas de H_1 y H_2 , estimulantes de β_2 , dilatadores de los vasos sanguíneos, agentes de anti-hipertensión, agentes para la prevención de infecciones, laxantes, antitosivos, dilatadores bronquiales, agentes contra el dolor de garganta, bismuto y sus sales, hongos, antibióticos, alcaloides, agentes orales contra la hiperglucemia, diuréticos y agentes reductores del colesterol.

10. Formulación sólida según la reivindicación 7, **caracterizada** porque la misma contiene uno o varios productos farmacéuticamente activos en una cantidad de un 0,1 hasta un 70% en peso.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

Figura 1

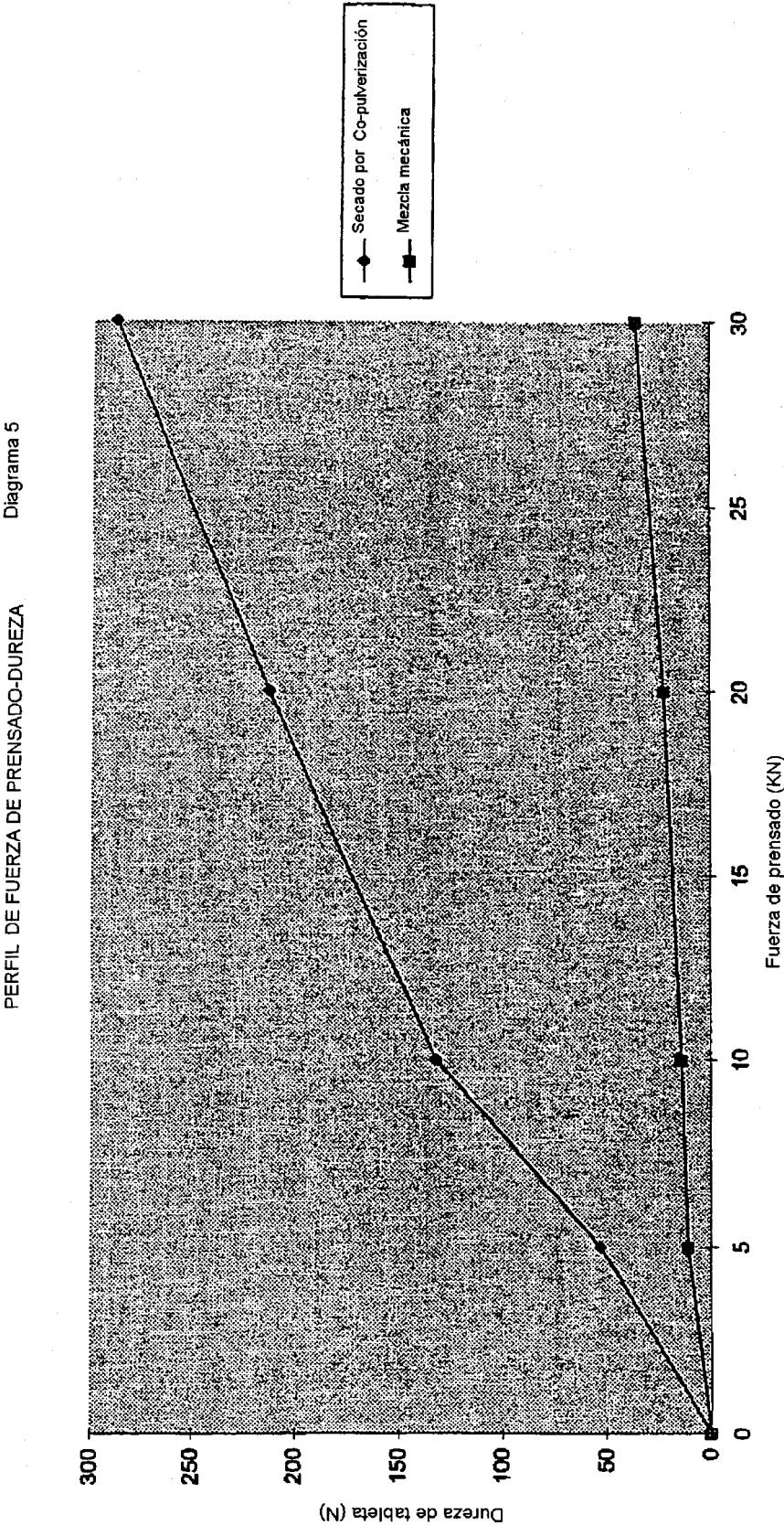


Figura 2

