



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 175**

51 Int. Cl.:

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09007900 .5**

96 Fecha de presentación : **04.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2098225**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54

Título: **Sistema para enmascarar el sabor en fármacos no plastificantes.**

30

Prioridad: **06.01.2005 US 641807 P**
10.01.2005 US 642619 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

73

Titular/es: **CIMA LABS Inc.**
10000 Valley View Road
Eden Prairie, Minnesota 55344-9361, US

72

Inventor/es: **Habib, Walid y**
Moe, Derek

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 360 175 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

Sistema para enmascarar el sabor en fármacos
no plastificantes

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Cambiar el sistema de liberación y el formato de un fármaco establecido ofrece muchas ventajas. Algunos fármacos que se presentan solamente en forma de comprimidos para deglutir pueden resultar difíciles de deglutir para los pacientes, particularmente para
15 ancianos y niños pequeños. Cuando sea posible, el desarrollo de formas farmacéuticas que puedan desintegrarse fácilmente en la boca de un paciente supone una ventaja enorme. Sin embargo, es importante que tales formas farmacéuticas sean organolépticamente agradables,
20 es decir, que no proporcionen una sensación relativamente arenosa tal que haga su ingestión desagradable. Además, los comprimidos que se desintegran en la boca suelen exponer el paciente al sabor del principio activo que, frecuentemente, es desagradable.

25

Se dispone de técnicas para enmascarar el sabor. Sin embargo, no todas las técnicas para enmascarar el sabor pueden funcionar para todos los fármacos. Varias técnicas para enmascarar el sabor pueden, en algunos casos,
30 interferir con la desintegración, proporcionar un enmascaramiento del sabor inadecuado para un principio

- 2 -

activo dado o, de forma igualmente importante, interferir con la biodisponibilidad o las propiedades farmacocinéticas del fármaco en relación con un comprimido para deglutir. Además, el diseño y la
5 producción de formas farmacéuticas desintegrables que enmascaran el sabor suelen aumentar el coste de la forma farmacéutica en comparación con la mera compresión directa para formar un comprimido. A menudo estos sistemas requieren operaciones de recubrimiento y a veces
10 múltiples operaciones de recubrimiento, que pueden resultar difíciles y costosas. También pueden requerir la limpieza de los aparatos de recubrimiento entre sucesivas operaciones de recubrimiento o el gasto de grandes cantidades de capital para comprar dos o más aparatos de
15 recubrimiento.

Un sistema que eliminara la necesidad de múltiples aparatos de recubrimiento o la limpieza de múltiples aparatos resultaría una gran ventaja.

20

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la invención es la mezcla, disolución o dispersión de un principio activo farmacéutico ("API",
25 por sus siglas en inglés *Active Pharmaceutical Ingredient*) no plastificante directamente con o en un material para enmascarar el sabor y el uso del material resultante como un recubrimiento para enmascarar el sabor. También se contempla el recubrimiento resultante.

30

- 3 -

Otro aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica de sabor enmascarado que comprende un soporte sólido, al menos una capa que contiene el API y que cubre al menos una porción del soporte sólido, y al menos una capa de recubrimiento adicional que cubre al menos una porción de la capa que contiene el API. El soporte sólido se puede prerrecubrir con una o más capas sobre las cuales se aplica(n) la(s) capa(s) que contiene(n) el API. La capa que contiene el API comprende al menos un API y al menos un primer material para enmascarar el sabor. La capa de recubrimiento adicional puede ser de cualquier material, pero es preferentemente de al menos uno de al menos un segundo material para enmascarar el sabor o de un material que sea dependiente del pH y se vuelva soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menor. El recubrimiento para enmascarar el sabor y el recubrimiento adicional pueden estar hechos del mismo material, el último sin incluir el API.

20

En un aspecto, la formulación o forma farmacéutica preparada de esta forma también incluye al menos un ingrediente adicional generalmente mezclado o granulado con las partículas de sabor enmascarado. El ingrediente adicional se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, desintegrantes, aditivos efervescentes, colorantes, saborizantes, agentes de recubrimiento, lubricantes y vehículos.

30 En una realización, el primer y el segundo material para enmascarar el sabor que se utilizan en la capa que

contiene el API y en la capa de recubrimiento adicional, respectivamente, se componen del mismo material. En una realización, ambos se componen de un polímero o copolímero cuya solubilidad depende del pH y el cual se
5 vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menor, y más preferentemente de aproximadamente 6,0 o menor, y aún más preferentemente, se componen de un polímero o copolímero acrílico.

10 En otro aspecto de la presente invención, la capa de recubrimiento adicional no incluye ningún principio activo farmacéutico, a parte del que se pueda filtrar, o este se dispondrá en la interfase entre la capa de recubrimiento adicional y la capa que contiene el API o
15 el cual estará presente en cantidades incidentales, es decir, menos del 3% de la cantidad total del API.

En otra realización de acuerdo con la presente invención, la formulación de sabor enmascarado puede
20 incluir más de una capa que contiene el API y/o más de una capa de recubrimiento adicional. Cuando una pluralidad de tales capas se encuentra presente, se pueden organizar en cualquier orden. Por ejemplo, el soporte sólido se puede recubrir con una capa que
25 contiene el API, la cual se puede recubrir a su vez con una capa de recubrimiento adicional, la cual se puede recubrir a su vez con una capa que contiene el API, la cual se puede recubrir a su vez con una segunda capa que
30 contiene el API y, finalmente, una segunda capa de recubrimiento adicional. En otra realización, el soporte sólido se puede recubrir con una primera capa que

contiene el API, una segunda capa que contiene el API y una capa de recubrimiento adicional que cubra al menos una porción de dicha segunda capa que contiene el API. Cuando una pluralidad de capas que contienen el API se encuentra presente, dichas capas pueden contener el mismo o diferentes API y/o material(es) para enmascarar el sabor. Como se mencionó anteriormente, el soporte sólido se puede recubrir con una o más capas de prerrecubrimiento antes de aplicar la(s) capa(s) que contienen el API.

Otro aspecto de la presente invención es una forma farmacéutica destinada a ser colocada en la boca y desintegrarse/disolverse en la boca antes de ser deglutida. La forma farmacéutica de acuerdo con este aspecto de la presente invención incluye una formulación de sabor enmascarado según se describe en la presente que comprende un soporte sólido, al menos una capa que contiene el API que cubre al menos una porción del soporte sólido y al menos una capa de recubrimiento adicional que cubre al menos una porción de la capa que contiene el API o puede contener una pluralidad de capas como se describió anteriormente. La forma farmacéutica también incluye al menos un ingrediente adicional en forma de un relleno, lubricante, desintegrante, aglutinante, deslizante, aditivo efervescente, colorante, saborizante, lubricante, agente de recubrimiento y/o vehículo. Las formas farmacéuticas resultantes se presentan en forma de un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gelatina, polvo, goma, película, jarabe, líquido o suspensión.

En una realización preferida, la forma farmacéutica es una forma farmacéutica sólida destinada a desintegrarse y/o disolverse en la boca de un paciente, preferentemente en un periodo de dos minutos o menos, más
5 preferentemente 90 segundos o menos y, aun más preferentemente, 60 segundos o menos. Esta forma farmacéutica se suele seleccionar entre comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, gomas y películas.

10

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una forma farmacéutica sólida destinada a desintegrarse en la boca de un paciente, preferentemente en un período de dos minutos o menos, más preferentemente
15 90 segundos o menos, y aún más preferentemente 60 segundos o menos. Esta forma farmacéutica se selecciona a menudo entre comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, gomas y películas. En una realización particular preferida, se consigue esta desintegración rápida sin
20 pérdida del enmascaramiento del sabor. El enmascaramiento del sabor se puede estimar mostrando que una forma farmacéutica proporciona una liberación de no más de aproximadamente el 45% de su contenido del API en un período de aproximadamente 5 minutos cuando se evalúa
25 utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tenga un pH de aproximadamente 6,8.

La presente invención también proporciona varios
30 métodos para preparar una forma y/o formulación farmacéutica de sabor enmascarado. Uno de tales métodos

comprende los pasos de mezclar al menos un API no plastificante con al menos un primer material para enmascarar el sabor y al menos un disolvente. Esto forma una primera mezcla para enmascarar el sabor. El soporte sólido se recubre a continuación, al menos en parte, con la primera mezcla para enmascarar el sabor con el fin de formar una capa que contiene el API y preferentemente se deja secar. El soporte sólido recubierto con la capa que contiene el API se recubre a continuación con una capa de recubrimiento adicional que comprende una segunda mezcla para enmascarar el sabor, la cual comprende de por sí al menos un segundo material para enmascarar el sabor y al menos un disolvente con el fin de formar una capa de recubrimiento adicional. Nuevamente, el primer material para enmascarar el sabor y el segundo material para enmascarar el sabor pueden ser el mismo o pueden ser diferentes. Este proceso se puede modificar para incluir la aplicación de más de una de cada una de las capas descritas previamente. Los materiales resultantes para enmascarar el sabor se pueden mezclar a continuación con uno o más ingredientes adicionales y pueden formar una forma farmacéutica, tal como, por ejemplo, un comprimido formado por compresión.

La presente invención está dirigida a una formulación de sabor enmascarado para tratar o prevenir una afección. Cualquier principio activo farmacéutico que se califique como no plastificante podría incorporarse en las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Un API tal podría utilizarse en las formulaciones y formas farmacéuticas de la invención para tratar,

prevenir o paliar una afección en un paciente para el cual se utiliza generalmente dicho API o para el cual un especialista lo considera adecuado. El método implica administrar a un sujeto que necesite tratamiento o
5 prevención de una afección una forma farmacéutica oralmente desintegrable que comprende al menos un soporte sólido, al menos una capa que contiene el API que cubre al menos una porción de dicho soporte sólido, y al menos una capa de recubrimiento adicional que cubre al menos
10 una porción de dicha capa que contiene el API; colocar la forma farmacéutica oralmente desintegrable en la boca del sujeto; mantener la forma farmacéutica en la boca durante un período de tiempo suficiente para permitir la desintegración y/o disolución de la forma farmacéutica o
15 porciones de esta; y deglutir el material desintegrado y/o disuelto resultante. En una realización preferida, dicha capa que contiene el API comprende alprazolam y al menos un primer material para enmascarar el sabor y la capa de recubrimiento adicional comprende al menos un
20 segundo material para enmascarar el sabor.

La forma farmacéutica preferentemente también incluye al menos un ingrediente adicional que se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes,
25 deslizantes, aditivos efervescentes, colorantes, saborizantes, agentes de recubrimiento, lubricantes y vehículos. En una realización particularmente preferida, la forma farmacéutica oralmente desintegrable se presenta en forma de un comprimido formado por compresión, el cual
30 se puede desintegrar/disolver en la boca de un paciente en aproximadamente 2 minutos o más preferentemente 90

segundos o menos y aún más preferentemente 60 segundos o menos.

En otra realización, el proceso de tratar a los
5 pacientes también implica observar al paciente durante un
período de tiempo suficiente para garantizar la
desintegración de la forma farmacéutica y la deglución
por parte del paciente, así se reduce la posibilidad de
que el paciente esconda la forma farmacéutica en la boca
10 y la escupa cuando el profesional sanitario se dé la
vuelta. No es necesario observar al paciente en todos los
casos. Es más, de acuerdo con otro aspecto, se
proporciona un método para tratar a un paciente que lo
necesite que consiste en colocar un comprimido de acuerdo
15 con la presente invención en la boca del paciente y
permitir que se desintegre y/o disuelva al menos
parcialmente, seguido por la deglución con saliva. En una
realización preferida, se coloca en la punta de la
lengua, donde se disuelve/desintegra en pocos segundos,
20 antes de la deglución.

Las formas farmacéuticas de la presente invención se
pueden deglutir con agua. Sin embargo, preferentemente se
desintegran oralmente y no se necesita tomar agua.

25

La presente invención proporciona numerosas
ventajas. Por ejemplo, Eudragit E-100 se puede disolver o
dispersar en varios disolventes tales como alcohol o
agua. Esto permite disolver o suspender fármacos que son,
30 por ejemplo, insolubles en agua o incompatibles.
Pulverizar la mezcla resultante sobre la superficie de un

soporte sólido facilita la reducción del área superficial total de exposición del fármaco, lo cual asiste a enmascarar el sabor mediante la reducción del grado de exposición. Además, el Eudragit E-100 es capaz de
5 enmascarar el sabor dentro y fuera de sí mismo. Esto aumenta adicionalmente el enmascaramiento del sabor total alcanzado de acuerdo con la presente invención.

El Eudragit E-100 utilizado en este tipo de
10 formulación no solo proporciona un enmascaramiento del sabor superior, sino que también actúa como un buen aglutinante y es relativamente no viscoso y fácil de procesar. Esto mejora la manejabilidad, la uniformidad del contenido y similares. Además, debido al hecho que el
15 recubrimiento para enmascarar el sabor utilizado en la capa de recubrimiento adicional y el recubrimiento para enmascarar el sabor contenido en la capa que contiene el API pueden estar hechos del mismo material, no es necesario utilizar un segundo apartado de recubrimiento ni
20 interrumpir necesariamente el proceso para limpiar ni reconfigurar para aplicar un recubrimiento utilizando un material separado. Es más, se puede, sin una interrupción significativa e incluso sin secado, parar la alimentación del material que contiene el API y empezar la
25 alimentación del material del recubrimiento adicional. Esto puede reducir considerablemente el tiempo de procesamiento sin sacrificar el rendimiento.

En otra realización más, se proporciona un
30 comprimido oralmente desintegrable que se puede desintegrar en la boca en un período de aproximadamente

- 11 -

90 segundos o menos que incluye, sin carácter limitante, las formas farmacéuticas descritas en la presente que incluyen un soporte sólido, una capa que contiene el API y una capa de recubrimiento adicional, y el cual
5 proporciona una liberación de no más de aproximadamente el 45% de su contenido del API en un período de aproximadamente 5 minutos cuando se evalúa con un aparato USP 2 utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tiene un pH de
10 aproximadamente 6,8. En otra realización más, se proporciona un comprimido oralmente desintegrable que se puede desintegrar en la boca en un período de aproximadamente 90 segundos o menos y el cual proporciona una liberación de no menos de aproximadamente el 85% de
15 su contenido del API en un período de aproximadamente 5 minutos cuando se evalúa utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,0. En otra realización, cumplirá ambos estándares mencionados anteriormente.

20

También se proporciona un método para evaluar la habilidad para enmascarar el sabor de una formulación que incluye pero no se limita a formulaciones oralmente desintegrables y/o solubles. En una realización, el
25 método incluye el paso de evaluar una forma farmacéutica en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,8 utilizando un aparato USP 2 y una prueba con paleta USP 2 y determinar si más de aproximadamente el 45% del contenido del API se libera o no en un período de
30 aproximadamente 5 minutos.

- 12 -

En otra realización, el material de la capa que contiene el API, por ejemplo, la combinación del API y del primer material para enmascarar el sabor, se puede utilizar como un aglutinante de granulación. El granulado
5 resultante se puede recubrir directamente con una o más capas de recubrimiento adicional o se puede recubrir en primer lugar con una o más capas que contienen el API antes de aplicar una o más capas de recubrimiento adicional. Esta formulación se puede mezclar a
10 continuación con uno o más ingredientes adicionales según se describe anteriormente y formularse en forma de formas farmacéuticas.

En otra realización, se proporciona un comprimido
15 que contiene el API oralmente desintegrable/soluble ("ODT", por sus siglas en inglés *Orally Disintegrable/dissolvable Tablet*) que proporciona un enmascaramiento del sabor adecuado medido mediante un análisis de amargura.

20

En otra realización, se proporciona una formulación de sabor enmascarado que comprende: un soporte sólido, al menos una capa no plastificante que contiene el API que cubre al menos una porción del soporte sólido y al menos
25 una capa de recubrimiento adicional que cubre al menos una porción de la capa no plastificante que contiene el API. La capa no plastificante que contiene el API comprende el API no plastificante y al menos un primer material para enmascarar el sabor y la capa de
30 recubrimiento adicional comprende al menos un segundo material para enmascarar el sabor. En un aspecto de esta

- 13 -

realización, el primer y/o el segundo material para enmascarar el sabor es dependiente del pH y se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menor.

5 Y en otra realización más, se proporciona una forma farmacéutica que comprende: un API no plastificante y al menos un primer material para enmascarar el sabor. La forma farmacéutica se desintegra en la boca en un período de aproximadamente 90 segundos o menos y proporciona una liberación de no más de aproximadamente el 45% de su contenido del API no plastificante en un período de aproximadamente 5 minutos cuando se evalúa mediante una prueba con paleta USP 2 en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,8 y proporciona una liberación de no menos de aproximadamente el 85% de su contenido del API no plastificante en un período de aproximadamente 5 minutos cuando se evalúa mediante una prueba con paleta USP 2 en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,0.

20 En otra realización, se proporciona una forma farmacéutica que comprende: el API no plastificante y al menos un primer material para enmascarar el sabor. La forma farmacéutica oralmente desintegrable se puede desintegrar en la boca en un período de 90 segundos o menos. Dicho primer material para enmascarar el sabor es dependiente del pH y se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30

A lo largo de toda la especificación, incluidas las reivindicaciones, el término "comprender" y variaciones de este, tales como "que comprende" y "comprende", así como "tener", "que tiene", "incluye", "incluir" y "que incluye", y variaciones de estos, quieren decir que los 5 pasos, elementos o materiales nombrados a los que se refieren son esenciales, pero que otros pasos, elementos o materiales pueden ser añadidos y formar aún así una construcción dentro del alcance de la reivindicación o descripción. Cuando se nombren al describir la invención 10 y en una reivindicación, quieren decir que la invención y lo que se reivindica son considerados para lo que sigue y potencialmente más. Estos términos, particularmente cuando se aplican a las reivindicaciones, son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos o pasos de los métodos 15 no mencionados adicionales. El término "entre", cuando se utiliza en conexión con un intervalo, incluye los valores de los extremos a menos que el contexto sugiera lo contrario. Todas las referencias a pruebas son a 20 temperatura ambiente (20-25 °C) a menos que se especifique lo contrario y todas las referencias a la temperatura son en grados centígrados a menos que se especifique lo contrario.

25 En el presente contexto, "que consiste esencialmente en" pretende excluir cualquier excipiente o combinación de excipientes o, según sea apropiado, cualquier cantidad de cualquier excipiente o combinación de excipientes, así como cualquier sustancia reguladora del pH o cualquier 30 cantidad de sustancia reguladora del pH que altere las características básicas y novedosas de la invención.

Un soporte sólido de acuerdo con la presente invención puede estar compuesto de cualquier material útil para formar capas de acuerdo con esta y otras aplicaciones farmacéuticas convencionales. Esto puede incluir, sin carácter limitante, partículas, cristales, granulados, cápsulas, micropartículas, microgránulos, microcristales o microcápsulas. Partículas, gránulos y cristales tienen su significado tradicional. De acuerdo con la presente invención, "cápsula" incluye generalmente un cuerpo esférico vacío tal como liposomas, miscelas y similares. Estos se pueden secar. Los soportes sólidos pueden estar compuestos por cualquier número de materiales o mezclas de estos, incluidas las partículas creadas por uno o más de los materiales para enmascarar el sabor, polímeros, fosfato dicálcico sólido y similares. Sin embargo, en una realización preferida, los soportes sólidos están hechos de un azúcar. De acuerdo con la presente invención, "azúcar" generalmente incluye otras formas de carbohidrato tales como, por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares, así como celulosas y celulosas modificadas. Esto incluye, sin carácter limitativo, sacarosa, manitol (en polvo seco y granular), lactosa y celulosa microcristalina. Los más preferidos de acuerdo con la presente invención son la sacarosa y la celulosa microcristalina. Las esferas de sacarosa útiles son comercializadas por la empresa Paulaur, 105 Melrich Road, Cranbury, NJ 08512. Las esferas microcristalinas útiles están a la venta en Asahi Kasei Chemicals Corp, en la siguiente dirección: Hibiya-

Mitsui Building 1-2 Yurakucho 1-chome, Chiyoda-Ku, Tokyo
100-8440 Japón bajo el nombre de CELPHERES.

El tamaño del soporte sólido puede variar
5 considerablemente con, entre otras cosas, la aplicación,
el volumen del soporte sólido que se utilizará en la
formulación, el tipo de forma farmacéutica en el cual se
incluira y el grosor de las capas que lo recubrirán. Los
10 soportes sólidos demasiado pequeños pueden ser difíciles
de recubrir. Los soportes sólidos demasiado grandes
pueden ser difíciles de manipular, pueden afectar a la
uniformidad del contenido y pueden provocar una sensación
organoléptica desagradable en la boca. Naturalmente,
15 cuanto más grande sea el tamaño de partícula, menor será
el área superficial del API que se proporcionará en la
boca, lo que reducirá de este modo la exposición
potencial a las papilas gustativas y otros órganos
sensoriales en la boca, provocando un aumento adicional
20 en el enmascaramiento del sabor. El tamaño también puede
variar dependiendo del uso de prerrecubrimientos. Así, se
podría aplicar una capa de prerrecubrimiento de E-100 al
soporte sólido antes de la aplicación de una capa que
contiene el API.

25 De acuerdo con la presente invención, el tamaño del
soporte sólido es preferentemente de entre
aproximadamente 10 micras y aproximadamente 1000 micras,
más preferentemente entre aproximadamente 20 micras y 600
micras. Esto quiere decir que al menos aproximadamente el
30 90% del soporte sólido, en peso, se encuentra dentro de
estos intervalos, en función del tamizado. En una

realización más preferida, predominantemente más del 50% del soporte sólido se encuentra dentro de una sección de tamiz con una malla entre 60 y 80. Más particularmente, la cantidad en peso mayor de 300 μm es de aproximadamente el 0%, la cantidad en peso mayor de 250 μm es menor de aproximadamente el 10%, la cantidad de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 250 μm es de aproximadamente el 90% o más y la cantidad en peso menor de 180 μm es de aproximadamente el 10% o menor.

10

También se puede preferir un corte de tamiz con una malla entre 45 y 60 con porcentajes similares. Nuevamente, aproximadamente el 90% de las partículas debe ser de entre aproximadamente 250 micras y aproximadamente 350 micras. Esto se mide como se llevó a cabo anteriormente. En el contexto de soportes sólidos, "micro" quiere decir un soporte sólido que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 50 micras. Preferentemente el soporte sólido es sustancialmente esférico, aunque las dimensiones de la partícula pueden variar y pueden ser, sin carácter limitante, elípticas, generalmente de forma oval, de forma de vara, de forma regular y/o irregular.

25

Al menos una capa que contiene el API cubre al menos una porción del soporte sólido. En el contexto de la capa que contiene el API, "cubre al menos una porción" se refiere a que el área superficial completa de cada partícula de soporte sólido no necesita cubrirse. De hecho, aunque la eficacia del sistema se mejora considerablemente mediante el uso de un recubrimiento

30

- 18 -

sustancialmente completo y uniforme, reduciendo así el número de partículas de soporte sólido necesario para liberar una cantidad dada del API, no se requiere que el recubrimiento del material que contiene el API cubra ni

5 siquiera una mayoría de las partículas de soporte sólido ni una mayoría de la superficie del soporte sólido. Preferentemente, sin embargo, la capa que contiene el API cubre sustancialmente todo el soporte sólido sobre el cual se aplica (si se desea, es posible mezclar parte de

10 soporte sólido recubierto y sin recubrir). Por "sustancialmente todo" se entiende que, generalmente hablando, al menos aproximadamente el 85% en peso del material de recubrimiento (el API y el primer material para enmascarar el sabor) utilizado al inicio del proceso

15 de recubrimiento realmente recubre el soporte sólido. Por lo tanto, al menos el 85% del material de la capa de recubrimiento de API que se aplica (API y primer material para enmascarar el sabor) realmente recubre el soporte sólido. Por lo tanto, se desperdicia relativamente poco.

20

La capa que contiene el API y también la capa de recubrimiento adicional, se pueden aplicar mediante cualquier proceso normal tal como el uso de un lecho fluidizado de tipo Wurster, en el cual el material de

25 recubrimiento entra por la parte inferior del reactor. Cuando se utilizó este proceso, se descubrió que el 85% o más en peso del recubrimiento que contiene el API se podía aplicar al soporte sólido. Por ejemplo, si 1 kilogramo de recubrimiento se preparara y utilizara en el

30 proceso, al menos 850 gramos acabarían realmente en las partículas de soporte sólido. La cantidad de material de

- 19 -

recubrimiento que contiene el API también se puede calcular en función de la ganancia de peso del soporte sólido (incluido un prerrecubrimiento, si lo hay). Así, la cantidad de recubrimiento puede resultar en una ganancia de peso de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 300%, más preferentemente entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 200% en peso del recubrimiento que contiene el API con relación al peso del soporte sólido. Esto se basa en la cantidad total del API y el primer material para enmascarar el sabor y no incluye el disolvente ni otros aditivos de recubrimiento.

Dicho primer material para enmascarar el sabor útil de acuerdo con la presente invención generalmente incluye cualquier polímero natural o sintético, incluidos: polímeros acrílicos, celulosas modificadas y similares, los cuales son materiales dependientes del pH que se vuelven solubles a un pH de aproximadamente 6,5 o menor, más preferentemente aproximadamente 6,0 o menor. Estos polímeros y copolímeros deben ser preferentemente farmacológicamente aceptables, capaces de proporcionar una liberación apropiada y un enmascaramiento del sabor eficaz, a la vez que sean además adecuados para ser procesados. Estos incluyen, por ejemplo, copolímeros aminoalquilacrilato tales como, por ejemplo, copolímeros de metilmetacrilato, butilmetacrilato y dimetilaminoetilmetacrilato. Remítase a European Pharmacopoeia 4.4 (04/2003:1975), página 3385. En una realización particularmente preferida, el copolímero tiene un peso molecular relativo de aproximadamente

- 20 -

150000 y una relación de grupos dimetilaminoetilmetacrilato frente a grupos butilmetacrilato y grupos metilmetacrilato de aproximadamente 2:1:1 y el contenido de grupos dimetilaminoetilo es aproximadamente del 20,8% al 25,5% en función de la cantidad de sustancias secas presente.

Un material particularmente preferido se puede obtener con el nombre comercial de Eudragit E-100, que se puede utilizar en forma normal o en forma de Eudragit E-100 micronizado y mezclas de estos. Eudragit es una marca comercial de Rohm GmbH, Chemische Fabrik, Kirschenallee, D-64293, Darmstadt, Alemania, para un grupo de polímeros acrílicos.

Estos materiales son generalmente sólidos a temperatura ambiente. Sin embargo, se pueden aplicar al soporte sólido y mezclar con el API mientras se disuelven, suspenden, emulsionan, dispersan o similar en un disolvente o sistema de disolventes. Los disolventes preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos capaces de disolver o dispersar sustancialmente Eudragit E-100, tales como agua, alcohol C₁-C₅ normal, alcohol C₁-C₅ ramificado, alcohol C₁-C₅ desnaturalizado y cetonas de bajo peso molecular tales como acetona y MEK (por sus siglas en inglés, *Methyl Ethyl Ketone*). Los etanoles, incluido el (SDA-3A) y el etanol desnaturalizado son los más preferidos.

El principio activo farmacéutico útil de acuerdo con la presente invención es uno que ha resultado ser "no

- 21 -

plastificante". Este es un material farmacéuticamente activo que es relativamente no viscoso y generalmente permanecerá relativamente no viscoso de manera que haga que los soportes sólidos recubiertos sean manejables cuando se combinan con el primer material para enmascarar el sabor, tanto si se añade hasta aproximadamente el 25% en peso de un agente antiviscoso convencional o no, tal como talco o estearato de magnesio. Un principio activo farmacéutico "plastificante" no cumple este requisito. Estos serán relativamente viscosos y no manejables en una capa que contenga dicho principio activo farmacéutico, incluso con un 25% de un agente antiviscoso. Un API particularmente preferido que resulta particularmente adecuado para utilizar con esta invención es el alprazolam.

De hecho, se descubrió que cuando ciertos API se mezclaron con Eudragit E-100 y se aplicaron a esferas de azúcar, el resultado fue una masa viscosa y pegajosa que, al secarse, no se pudo procesar debidamente en forma de partículas uniformes de composición, naturaleza y propiedades adecuadas. La manejabilidad de este material resultó ser inadecuada. Los principios activos farmacéuticos plastificantes a menudo no permitirán el recubrimiento adicional sin interrupción, como en el caso de los principios activos farmacéuticos no plastificantes preferidos de esta invención.

Se descubrió que algunos API tales como, por ejemplo, alprazolam, aunque moderadamente solubles a las concentraciones de trabajo en etanol, se recubrieron

bastante bien y permitieron la aplicación de la capa de recubrimiento adicional en el mismo equipo sin ninguna interrupción más que la necesaria para cambiar la alimentación del material de recubrimiento. Las

5 partículas resultantes fueron discretas, no viscosas y excepcionalmente manejables. Al trabajar con varios materiales, y sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, se determinó que ciertos fármacos reaccionan y/o interaccionan con los materiales poliméricos del

10 material de recubrimiento para enmascarar el sabor, de manera que cambian sus propiedades individuales y hacen que el material sea más viscoso. La presente invención pretende englobar solo aquellos principios activos farmacéuticos ("API") que no afecten tan adversamente la

15 manejabilidad como para ser capaces de prevenir su uso eficaz en la formación de soportes sólidos discretos, preferentemente de flujo libre, bien recubiertos y bien caracterizados, que puedan ser recubiertos adicionalmente. Los principios activos farmacéuticos que

20 pueden ser utilizados de acuerdo con la presente invención pueden incluir, sin carácter limitante, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, ansiolíticos, laxantes, anorexígenos, antihistamínicos, antidepresivos,

25 antiasmáticos, antidiuréticos, antiflatulentos, agentes antimigraña, antipasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, bloqueadores beta, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y otras sustancias de origen biológico y combinaciones de

30 estos. También se contemplan los fármacos y principios farmacéuticamente activos descritos en la patente de

Mantelle de EE. UU. N.º 5.234.957, en las columnas 18 hasta 21. Este texto de Mantelle se incorpora en la presente como referencia. Los API identificados anteriormente, sin embargo, se limitan a aquellos que sean sustancialmente no plastificantes según se define en la presente.

La cantidad de disolvente utilizado para formar el recubrimiento que contiene el API dependerá de, entre otras cosas, el material de recubrimiento para enmascarar el sabor utilizado. Además, por ejemplo, se puede necesitar más disolvente para conseguir la disolución que para conseguir la dispersión. Sin embargo, como el disolvente generalmente se elimina mediante el secado, no debería formar una porción apreciable del producto final (generalmente menos del 5% total, preferentemente menos del 3% y más preferentemente menos del 1% total) y, por lo tanto, la cantidad de disolvente generalmente no se considera al describir la composición general de la capa que contiene el API o, para este caso, la capa de recubrimiento adicional. La cantidad del API en la capa que contiene el API puede variar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 90% en peso de dicha capa que contiene el API. Más preferentemente, la cantidad oscila entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 75% en peso. La capa que contiene el API también puede incluir agentes antiviscosos tales como estearato de magnesio o talco y copolímeros tales como HPMC, EC, HPC y PVP en una cantidad de hasta aproximadamente el 25% en peso de tal recubrimiento.

- 24 -

La cantidad del API utilizado en cada forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención variará. Sin embargo, generalmente, las formas farmacéuticas de sabor enmascarado de acuerdo con la presente invención proporcionarán una dosis del API entre 5 aproximadamente 0,10 microgramos y aproximadamente 2 gramos, preferentemente entre aproximadamente 0,50 microgramos y aproximadamente 1 gramo por forma farmacéutica (por ejemplo, un comprimido, una 10 cucharadita, etc.), más preferentemente entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 0,5 gramos.

La capa de recubrimiento adicional puede ser 15 cualquier material que cumpla los criterios de la invención. Sin embargo, en una realización preferida, o bien es un material que se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menor o bien comprende al menos un segundo material para enmascarar el sabor. Es posible y, 20 de hecho, a menudo se da el caso que este material sea ambos. Es más, este material para enmascarar el sabor, así como el primer material para enmascarar el sabor, puede ser generalmente cualquier material polimérico que pueda enmascarar eficazmente el sabor del API y que se 25 vuelva soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menor, más preferentemente 6,0 o menor, según se describió anteriormente. Más preferentemente, el segundo material para enmascarar el sabor se selecciona del mismo grupo de materiales previamente identificado para el primer 30 material para enmascarar el sabor incluido Eudragit E-100. En una realización particularmente preferida, el

segundo material para enmascarar el sabor es idéntico al primer material para enmascarar el sabor. Así, la capa que contiene el API y la capa de recubrimiento adicional pueden estar hechas ambas del mismo material polimérico.

5

La capa de recubrimiento adicional cubre al menos una porción de la capa que contiene el API. En el contexto de la capa de recubrimiento adicional, "cubre al menos una porción de" quiere decir que una porción eficaz del área superficial del soporte sólido recubierto con la capa que contiene el API está ella misma cubierta de manera que proporcione enmascaramiento del sabor eficazmente. La idoneidad y la integridad del recubrimiento se pueden evaluar mediante el incremento de peso según se sugirió anteriormente en la presente siempre que el material resultante proporcione un enmascaramiento del sabor adecuado. Sin carácter limitante, una manera de evaluar *in vitro* si una formulación probablemente tendrá un enmascaramiento del sabor adecuado o no es la evaluación mediante disolución. Una disolución del 45% o menor en 5 min a pH 6,8 según se describe en la presente puede servir como un modelo viable en algunos casos. Es más, el hecho de que la liberación sea menor del 45% bajo estas condiciones solamente sugiere la idoneidad global del recubrimiento que contiene el API y del recubrimiento adicional. Preferentemente, "sustancialmente toda" la capa que contiene el API se recubre con el recubrimiento adicional, el cual, en el contexto de la capa de recubrimiento adicional, quiere decir que al menos el 85% del material de recubrimiento utilizado, el segundo

10
15
20
25
30

material para enmascarar el sabor (sin considerar ningún disolvente ni aditivos), realmente cubre el soporte sólido recubierto con la capa que contiene el API. La cantidad de material de recubrimiento adicional también se puede calcular en función de la ganancia de peso del soporte sólido que se ha recubierto con el primer recubrimiento para enmascarar el sabor. Así, la cantidad de recubrimiento puede resultar en una ganancia de peso de entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 300%, más preferentemente entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 200% en peso del recubrimiento adicional con relación al peso del soporte sólido y el primer recubrimiento para enmascarar el sabor. Esto se basa en la cantidad total de material de recubrimiento adicional y no incluye el disolvente ni otros aditivos de recubrimiento. En una realización particularmente preferida, la cantidad de cada capa de recubrimiento oscila entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50% en función del peso del soporte sólido o del soporte sólido y la primera capa para enmascarar el sabor, según sea apropiado.

De manera alternativa, la cantidad total de todos los materiales de recubrimiento utilizados puede oscilar entre aproximadamente el 0,2 y aproximadamente el 1200% en peso en función del peso inicial del soporte sólido, más preferentemente, entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 700%, aún más preferentemente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 500%, todavía más preferentemente, entre aproximadamente el 1 y

- 27 -

aproximadamente el 600% y aún más preferentemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 400%.

En otra realización, la combinación de la capa que
5 contiene el alprazolam y la capa de recubrimiento
adicional es capaz de proporcionar enmascaramiento del
sabor, medido mediante la liberación del fármaco bajo
condiciones específicas. Específicamente, las formas
farmacéuticas sólidas preparadas con las formulaciones de
10 sabor enmascarado de la invención se pueden evaluar
utilizando un método con paleta USP 2 (50 r.p.m.) en 500
ml de agua tamponada con fosfato a un pH de 6,8 y 37 °C.
En la presente se denomina este ensayo como "prueba con
paleta USP 2". Generalmente, si la cantidad de fármaco
15 liberado bajo estas condiciones después de cinco minutos
es del 45% o menor, se ha logrado un enmascaramiento del
sabor adecuado. Remítase a las Tablas 1 y 2 a
continuación. Preferentemente, la liberación es menor del
35% en cinco minutos. Para fármacos de sabor
20 particularmente desagradable, la liberación del fármaco
después de cinco minutos debería no ser mayor de
aproximadamente el 30% en peso del alprazolam. Es más, en
algunas realizaciones, puede ser necesario o deseable que
el porcentaje de liberación en 5 minutos a pH 6,8 no sea
25 mayor de aproximadamente el 25% en peso y en otra
realización más, no mayor de aproximadamente el 20% en
peso.

TABLA 1: % de liberación de alprazolam, comprimidos del lote de registro*, escala 1/10, medio de disolución de pH 6,8

	ID de la muestra			
	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴
Tiempo (min)	% de liberación medio (n=3)			
2	NE	8	12	NE
5	20	19	19	15
10	41	40	41	35
15	55	54	52	45
30	74	73	67	62

5

NE=no evaluado

*Los comprimidos del lote de registro evaluados se almacenaron durante 27 M bajo condiciones de almacenamiento ambiente.

10 TABLA 2: % de liberación de alprazolam, comprimidos del lote a gran escala, medio de disolución de pH 6,8

	ID de la muestra				
	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴	2 mg ⁴
Tiempo (min)	% de liberación medio (n=3)				
2	5	11	6	3	5
5	14	19	14	7	12
10	35	35	28	16	26
15	52	49	41	24	39
30	75	70	63	40	59

¹ Los comprimidos de 0,25 mg tenían una formulación como la descrita generalmente en el ejemplo 2.

² Los comprimidos de 0,50 mg tenían una formulación como la descrita generalmente en el ejemplo 3.

³ Los comprimidos de 1,0 mg tenían una formulación como la descrita generalmente en el ejemplo 4.

⁴ Los comprimidos de 2,0 mg tenían una formulación como la descrita generalmente en el ejemplo 5.

Todas las disoluciones de las muestras se prepararon utilizando jeringas de plástico, puntas pretratadas con filtro de PE y filtros de jeringa GHP de 0,45 µm de 13 mm de diámetro. Aproximadamente una alícuota de 2 ml de la muestra se filtró a través del filtro de jeringa GHP antes de la colección en el vial de HPLC.

TABLA 3: % de liberación para los comprimidos de alprazolam de 0,25 mg (tamaño del lote 10 Kg, se utilizó AL recubierto con mallas de distintos tamaños) (pH del medio 6,8)¹

	0,25 mg (control)	0,25 mg (AL recubierto filtrado a través de una malla 40)	0,25 mg (AL recubierto filtrado a través de una malla 45)	0,25 mg (AL recubierto filtrado a través de una malla 50)
Tiempo (min)	% de liberación medio (n=3)			
2	7	8	8	11
5	16	20	19	23
10	38	41	43	47
15	54	58	60	63

15

TABLA 4: % de liberación de alprazolam, comprimidos de registro, escala 1/10 (pH del medio 6,8)

	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴
Tiempo (min)	% de liberación medio (n=3)			
2	NE	8	12	NE
5	20	19	19	15
10	41	40	41	35
15	55	54	52	45
30	74	73	67	62

20

NE=no evaluado

TABLA 5: % de liberación de alprazolam, comprimidos Alprazolam™ a gran escala

(De validación y comercial)

(pH del medio 6,8)

5

	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴	2 mg ⁴
Tiempo (min)	% de liberación medio (n=3)				
2	5	11	6	3	5
5	14	19	14	7	12
10	35	35	28	16	26
15	52	49	41	24	39
30	75	70	63	40	59

Resultados de disolución en un medio de pH 6,8

10 TABLA 6: % de liberación, comprimidos Xanax comerciales

(pH del medio 6,8)

	0,25 mg Xanax, Lote N° 23DYS	2 mg Xanax, Lote N° 92HKB
Tiempo (min)	% de liberación medio (n=3)	
2	56	25
5	79	72
10	91	93
15	94	96

15

En una realización preferida, la capa que contiene el API y la capa de recubrimiento adicional incluyen ambas al menos un material polimérico que es común en las dos. En una realización más preferida, dicho segundo material para enmascarar el sabor que se utiliza en la capa de recubrimiento adicional es idéntico a dicho primer material para enmascarar el sabor que se utiliza en la capa que contiene el API. En una realización, ambos

20

son Eudragit E-100. En otra realización más preferida, el API es alprazolam.

Cada capa puede estar hecha de una mezcla de
5 materiales para enmascarar el sabor, donde ninguno,
alguno o todos los materiales que se utilizan en cada
capa son el mismo o son diferentes. La capa de
recubrimiento adicional de las formulaciones de sabor
enmascarado de la invención se puede producir mediante la
10 disolución o dispersión del segundo material para
enmascarar el sabor en al menos un disolvente, según se
describió anteriormente en el contexto de la primera
mezcla para enmascarar el sabor, para formar una segunda
mezcla para enmascarar el sabor. Dicho disolvente es
15 preferentemente el mismo que aquellos descritos
anteriormente en conexión con la capa que contiene el
API. Este material se utiliza a continuación para
recubrir la parte superior de dicha primera capa que
contiene el API para formar una capa de recubrimiento
20 adicional. Una vez más, preferentemente, después de
aplicarse, dicho disolvente debe ser eliminado,
preferentemente mediante secado. En una realización
preferida, sin embargo, no es necesario secar la capa que
contiene el API antes de aplicar la capa de recubrimiento
25 adicional. Además, más preferentemente, no es necesario
interrumpir el proceso de recubrimiento ni siquiera
limpiar ni cambiar el aparato. Solo es necesaria la
aplicación discontinua del primer material para
enmascarar el sabor y el API y se puede, inmediatamente
30 si se desea, empezar la aplicación del segundo material
para enmascarar el sabor.

En una realización alternativa, el material que constituye la capa que contiene el API (dicho API y dicho primer material para enmascarar el sabor) puede actuar
5 como un aglutinante para la granulación por vía húmeda. Así, según se mencionó anteriormente, al menos un API se mezcla con al menos un primer material para enmascarar el sabor para producir una primera mezcla para enmascarar el sabor. En una realización, esta primera mezcla para
10 enmascarar el sabor se mezcla o se licua a continuación con al menos un ingrediente adicional que actúa como un soporte. Preferentemente, dicho ingrediente adicional se selecciona entre los soportes sólidos descritos previamente o "azúcares" según se definió anteriormente.
15 Al mezclar la combinación de la primera mezcla para enmascarar el sabor y dicho ingrediente adicional, se producen gránulos.

Dichos gránulos se pueden recubrir con una capa de
20 recubrimiento adicional que comprende una segunda mezcla para enmascarar el sabor, la cual comprende al menos un segundo material para enmascarar el sabor. De manera alternativa o además, como una capa de recubrimiento adicional separada, la capa de recubrimiento adicional
25 puede comprender una tercera mezcla para enmascarar el sabor, la cual comprende al menos un API y al menos un tercer material para enmascarar el sabor. Se entiende que el gránulo se puede recubrir utilizando múltiples capas de recubrimiento adicional, en cualquier combinación de
30 segundo y tercer material para enmascarar el sabor y utilizando cualquier combinación de los API. Así,

meramente con propósitos ilustrativos, el gránulo podría recubrirse en primer lugar con la segunda mezcla para enmascarar el sabor y a continuación recubrirse con la tercera mezcla para enmascarar el sabor. De manera

5 alternativa, una vez más meramente con propósitos ilustrativos, el gránulo podría recubrirse en primer lugar con la tercera mezcla para enmascarar el sabor, recubrirse una segunda vez con la tercera mezcla para enmascarar el sabor, recubrirse una tercera vez con la

10 segunda mezcla para enmascarar el sabor y recubrirse una cuarta vez con la tercera mezcla para enmascarar el sabor. Es preferible que dicho segundo y/o tercer material para enmascarar el sabor sea el mismo que dicho primer material para enmascarar el sabor. También se

15 puede incluir un disolvente en la primera, segunda y/o tercera mezcla para enmascarar el sabor. Cuando se utilice dicho disolvente, se prefiere que el disolvente utilizado en la segunda y/o tercera mezcla para enmascarar el sabor sea el mismo que el utilizado en la

20 primera mezcla para enmascarar el sabor. Es preferible que cuando dichos gránulos se recubran con la segunda y/o tercera mezcla para enmascarar el sabor, se recubran sustancialmente e, idealmente, se recubran totalmente. Después de recubrir los gránulos, si se utiliza un

25 disolvente en la primera, segunda y/o tercera mezcla para enmascarar el sabor, es preferible eliminar el disolvente mediante secado. Sin embargo, si no se utiliza ningún disolvente, entonces el secado es innecesario. Los gránulos formados de esta manera se pueden incorporar a

30 continuación en formas farmacéuticas según se describe en la presente.

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son preferentemente formas farmacéuticas sólidas, las cuales están diseñadas para desintegrarse y/o disolverse rápidamente en la boca de un paciente una vez introducidas en su boca. Por "rápidamente" se entiende que estas formas farmacéuticas se desintegran en la boca preferentemente en menos de 120 segundos, más preferentemente 90 segundos o menos, incluso más preferentemente 60 segundos o menos, y más preferentemente 45 segundos. En este contexto, "desintegración" se refiere a la rotura del comprimido en sus partículas constituyentes. Cabe destacar que la formulación de sabor enmascarado (gotas o granulados de sabor enmascarado) de acuerdo con la presente invención no debe disolverse ni desintegrarse, como unidades individuales, en ningún grado discernible (según se establece en un test de amargura o de otra manera) durante el tiempo que permanecen en la boca. Esto quiere decir que, mientras que la forma farmacéutica se puede desintegrar y/o partículas de esta se pueden disolver en la boca, las partículas de sabor enmascarado deben permanecer en gran medida intactas durante el tiempo que permanezcan en la boca. También es posible que alguno o todos los ingredientes adicionales contenidos en la forma farmacéutica se desintegren y/o disuelvan dentro del período de tiempo prescrito. De acuerdo con la presente invención, disolución quiere decir que el material será en realidad soluble en la saliva, en contraposición a meramente romperse en sus partículas constituyentes.

Las formas farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, geles y películas, así como polvos. Aunque de acuerdo con la presente invención se prefieren
5 las formas farmacéuticas sólidas oralmente desintegrables, la presente invención también engloba el uso de las formulaciones de sabor enmascarado de acuerdo con la presente invención en líquidos, jarabes y suspensiones. Naturalmente, para llevar esto a cabo, al
10 menos la capa de recubrimiento adicional debe ser insoluble en el vehículo líquido utilizado en la formulación.

Las formas farmacéuticas pueden incluir como
15 ingredientes adicionales o excipientes deslizantes, rellenos, lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, desintegrantes, componentes saborizantes y colorantes. Se puede utilizar cualquier componente edulcorante o saborizante convencional. Del mismo modo, se pueden
20 utilizar combinaciones de edulcorantes, componentes saborizantes o edulcorantes y componentes saborizantes.

Se puede utilizar un aditivo efervescente, solo o en combinación con otros ingredientes, para mejorar el
25 perfil de desintegración y las propiedades organolépticas de la forma farmacéutica. Los aditivos efervescentes se forman a partir de una reacción entre una fuente de ácido soluble y un carbonato metálico o bicarbonato. Las fuentes de ácido o ácido pueden ser cualesquiera que sean
30 aptas para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimenticios, anhídridos de ácidos y

- 36 -

sales de ácidos. Los ácidos alimenticios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácidos succínicos, etc. Debido a que estos ácidos se ingieren directamente, su solubilidad global en agua es menos importante de lo que sería si las formulaciones de comprimido efervescente de la presente invención estuvieran diseñadas para disolverse en un vaso de agua. Los anhídridos de ácidos y las sales de ácidos de los ácidos descritos anteriormente también se pueden utilizar. Las sales de ácidos pueden incluir sodio, dihidrógeno fosfato, dihidrógeno pirofosfato de disodio, sales citrato de ácido y sulfito de ácido de sodio.

Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido seco y sales de bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina sódica, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo. Estos aditivos efervescentes se pueden proporcionar en una cantidad de entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 25% en peso de la forma farmacéutica.

Además de los agentes que producen efervescencia, una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede incluir, en lugar de o además de estos, agentes de desintegración no efervescentes. Algunos ejemplos de carácter no limitante de agentes de desintegración no efervescentes incluyen: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona,

- 37 -

almidones, almidón de maíz, almidón de la patata y almidones modificados de este, arcillas, tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina y tragacanto. Estos
5 desintegrantes no efervescentes pueden comprender hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso y preferentemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 10% del peso total de la forma farmacéutica.

10

Algunos ejemplos de aglutinantes que se pueden utilizar incluyen, sin carácter limitante, acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa, celulosa microcristalina y
15 carboximetilcelulosa de sodio, ácidos algínicos y sales de estos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, PVP, goma guar, ácidos polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos y similares. Los aglutinantes se pueden utilizar en una cantidad de
20 hasta el 60 por ciento en peso y preferentemente entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 40 por ciento en peso de la forma farmacéutica total.

Los agentes colorantes pueden incluir, sin carácter
25 limitante, dióxido de titanio y tintes aptos para el consumo, tales como los denominados tintes F.D.& C. y agentes colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta-caroteno, anato, carmín, cúrcuma, pimentón, etc. La cantidad de colorante
30 utilizado puede oscilar entre aproximadamente el 0,1 y

aproximadamente el 3,5 por ciento en peso de la forma farmacéutica total.

Algunos ejemplos de deslizantes incluyen, sin carácter limitante, dióxido de silicio, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, stearowet C, estearato de zinc, silicato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, laurilsulfato de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y otros. Estos se pueden utilizar en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5% en peso de la forma farmacéutica.

Los diluyentes o rellenos incluyen, sin carácter limitante, lactosa anhidra o monohidrato secada por aspersión, sacarosa, dextrosa, manitol, alcoholes de azúcar, sorbitol, almidón, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidratado, fosfato tricálcico, maltodextrinas, carbonato de calcio, sulfato de calcio y otros. Estos se pueden utilizar en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 90% en peso de la forma farmacéutica.

Algunos ejemplos de vehículos incluyen azúcar líquido, jarabe, agua y similares. Algunos ejemplos de desintegrantes incluyen, sin carácter limitante, almidones, arcillas, celulosas microcristalinas, celulosas, alginas, gomas o polímeros entrecruzados, PVP-XL (por sus siglas en inglés *PVP cross linked*), glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica, y agentes efervescentes. Los agentes efervescentes incluyen, sin

carácter limitante: las fuentes de ácido o el ácido pueden ser cualesquiera que sean aptos para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimenticios, anhídridos de ácidos y sales de ácidos. Los ácidos alimenticios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácidos succínicos, etc. Los anhídridos de ácidos y las sales de ácidos de los ácidos descritos anteriormente también se pueden utilizar. Las sales de ácidos pueden incluir sodio, dihidrógeno fosfato, dihidrógeno pirofosfato de disodio, sales citrato de ácido y sulfito de ácido de sodio. Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido seco y sales de bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina sódica, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo.

Los saborizantes incorporados en la composición se pueden seleccionar entre aceites saborizantes sintéticos y aceites naturales y/o aromáticos saborizantes, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y demás y combinaciones de estos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de cassia. También son útiles como saborizantes la vainilla, aceites de cítricos, incluidos limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas,

- 40 -

incluidas manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y demás. Los savorizantes que han resultado ser particularmente útiles incluyen los sabores comerciales de naranja, uva, cereza
5 y chicle y mezclas de estos. La cantidad de savorizante puede depender de varios factores, los cuales incluyen el efecto organoléptico que se desea obtener. Los savorizantes pueden encontrarse en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,05% y aproximadamente
10 el 3% en peso con relación al peso de la forma farmacéutica.

También se pueden utilizar lubricantes. Se prefieren los lubricantes hidrofóbicos. Los lubricantes
15 hidrofóbicos incluyen, sin carácter limitante, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, stearowet C, aceite mineral, aceite vegetal, behenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, talco, almidón y otros. Los lubricantes
20 hidrofílicos incluyen, sin carácter limitante, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol y otros. Se prefiere el estearato de magnesio. Estos se pueden utilizar en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5%
25 y aproximadamente el 5% en peso, más preferentemente entre el 0,5% y aproximadamente el 2,5% en peso de la forma farmacéutica. Si se desea, la forma farmacéutica también puede contener cantidades minoritarias de sustancias no tóxicas, tales como agentes humectantes o
30 emulsionantes, agentes reguladores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán,

- 41 -

trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres del ácido graso polioxietilensorbitán.

5

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención preferentemente tienen una dureza de al menos aproximadamente 5 Newtons y están diseñadas para desintegrarse rápidamente en la boca de un paciente en
10 menos de aproximadamente 2 minutos, preferentemente 90 segundos, para liberar de ese modo las formulaciones de sabor enmascarado de la invención. Preferentemente, la forma farmacéutica se desintegrará en menos de 60 segundos y aún más preferentemente 45 segundos. Esta
15 medida de la dureza se basa en el uso de comprimidos pequeños de menos de aproximadamente 0,25 pulgadas (0,6 cm) de diámetro. Para comprimidos más grandes se prefiere una dureza de al menos aproximadamente 10 Newtons. Más preferentemente, sin embargo, las formas farmacéuticas de
20 acuerdo con la presente invención tienen una dureza de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 150 Newtons y, más preferentemente, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 120 Newtons. Para comprimidos de varios tamaños se esperan durezas proporcionales.

25

Cuando las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención son comprimidos, preferentemente son suficientemente resistentes como para permitir la formación del comprimido mediante el uso de equipos de
30 manipulación y formación de comprimidos convencionales, así como para permitir el empaquetado en botellas de

multicomprimidos tradicionales. Remítase a la patente de EE. UU. N.º 6.024.981. Estos comprimidos, preferentemente, tienen una dureza de al menos aproximadamente 15 Newtons y más preferentemente una
5 friabilidad menor del 2% medida por la U.S.P. (por sus siglas en inglés, *United States Pharmacopeia*), más preferentemente menor del 1% medida por la U.S.P. Más preferentemente, los comprimidos de acuerdo con este aspecto de la invención tienen una dureza de entre
10 aproximadamente 15 y aproximadamente 100 Newtons y una friabilidad del 1% o menor medida por la U.S.P. Remítase nuevamente a la patente de EE. UU. N.º 6.024.981.

Los comprimidos se pueden fabricar ya sea por
15 compresión directa, granulación por vía húmeda, granulación por vía seca o por cualquier otra técnica de fabricación de comprimidos. Remítase, por ejemplo, a las patentes de EE. UU. N.ºs 5.178.878 y 5.223.264, las cuales se han incorporado en la presente por referencia.
20 Otras formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de manera tradicional utilizando la formulación para enmascarar el sabor como parte de sus componentes. Las formas líquidas se pueden preparar mediante la dispersión, suspensión, emulsión o
25 formación de un coloide de las partículas de la formulación para enmascarar el sabor de la presente invención en uno o más vehículos de suministro convencionales.

30 Las formulaciones y formas farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir

cualquier afección para la cual la administración del API contenido en estas se considere un tratamiento apropiado o una medida preventiva. Así, la presente invención incluye un método para tratar una afección en un sujeto, 5 donde dicha afección es tratable con un API. Este método incluye los pasos siguientes: la administración al sujeto de un comprimido oralmente desintegrable que comprende al menos un soporte sólido, al menos una capa que contiene el API y que cubre dicho soporte sólido, y al menos una 10 capa de recubrimiento adicional que cubre al menos una porción de dicha capa que contiene el API; la introducción de dicho comprimido oralmente desintegrable en la boca del sujeto; la permanencia del comprimido en la boca del sujeto durante un período de tiempo 15 suficiente para permitir que el comprimido se desintegre y/o disuelva; y la deglución del comprimido desintegrado y/o disuelto resultante. La formulación utilizada debe incluir una cantidad del API que sea eficaz para tratar o prevenir la afección para la cual se ha prescrito o 20 administrado. Se prefiere que dicha capa que contiene el API comprenda un API y al menos un primer material para enmascarar el sabor y que dicha capa de recubrimiento adicional comprenda al menos un segundo material para enmascarar el sabor. La forma farmacéutica también puede 25 incluir al menos un ingrediente adicional, que se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, aditivos efervescentes, colorantes, saborizantes, recubrimientos, lubricantes y vehículos. También se prefiere que la forma farmacéutica oralmente 30 desintegrable se encuentre en forma de un comprimido formado por compresión, el cual se pueda desintegrar en

la boca de un paciente en un período de aproximadamente 60 segundos. En una realización preferida, el comprimido se coloca sobre la lengua y se permite que se desintegre/disuelva y a continuación se deglute. Se debe
5 observar al paciente durante un período de tiempo suficiente para asegurar que el comprimido se ha disuelto y que ha sido deglutido.

Las formas farmacéuticas de la presente invención se
10 pueden deglutir con agua. Sin embargo, son preferentemente oralmente desintegrables y no se necesita tomar agua.

En otra realización más, se proporciona una forma
15 farmacéutica oralmente desintegrable que incluye al menos un API y, en una realización preferida, al menos un material para enmascarar el sabor (primer material para enmascarar el sabor), que se puede desintegrar en la boca en un período de 90 segundos o menos y la cual
20 proporciona una liberación de no más del 45% de su contenido del API en un período de 5 minutos cuando se evalúa con un aparato USP 2 utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tiene un pH de 6,8. Esto se puede conseguir con las
25 formas farmacéuticas de capas múltiples descritas en la presente o las formas farmacéuticas granuladas. Sin embargo, también se contemplan otras técnicas siempre que proporcionen este mismo resultado.

30 En otra realización más, se proporciona un comprimido oralmente desintegrable que se puede

- 45 -

desintegrar en la boca en un período de 90 segundos o menos y el cual proporciona una liberación de no menos del 85% de su contenido del API en un período de 5 minutos cuando se evalúa utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tiene un pH de 6,0. En otra realización adicional, se proporciona un comprimido oralmente desintegrable que se puede desintegrar en la boca en un período de aproximadamente 90 segundos o menos y el cual proporciona una liberación de no menos del 90% de su contenido del API en un período de 5 minutos cuando se evalúa utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tiene un pH de 6,0. La evaluación del pH a pH 6 está basada en la media de varias pruebas. Nuevamente, esto se puede conseguir con las formas farmacéuticas de capas múltiples descritas en la presente o las formas farmacéuticas granuladas. Sin embargo, también se contemplan otras técnicas siempre que proporcionen este mismo resultado.

20

En una realización particularmente preferida, se proporciona un comprimido oralmente desintegrable que se puede desintegrar en la boca en un período de 90 segundos o menos y el cual proporciona una liberación de no más del 35% de su contenido del API en un período de 5 minutos en un medio que tiene un pH de 6,8 cuando se evalúa utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe. Nuevamente, esto se puede conseguir con las formas farmacéuticas de capas múltiples descritas en la presente o las formas farmacéuticas granuladas. Sin

30

embargo, también se contemplan otras técnicas siempre que proporcionen este mismo resultado.

En otra realización, el material de la capa que
5 contiene el API, por ejemplo, la combinación del API y el
primer material para enmascarar el sabor, se puede
utilizar como un aglutinante de granulación. La
granulación puede ser granulación por vía húmeda o por
vía seca y se puede llevar a cabo mediante cualquier
10 técnica de granulación conocida. Aunque es posible
granular el API directamente, habitualmente se puede
utilizar un soporte o relleno, tal como celulosa
microcristalina o manitol, o una combinación de rellenos
y excipientes según se describe en la presente, en el
15 proceso de granulación, junto con la solución de
polímero/API que actúa como líquido aglutinante/de
granulación. Se deben utilizar cantidades suficientes de
cada ingrediente para asegurar una distribución de
tamaños de partícula y una uniformidad del contenido
20 adecuadas. El granulado resultante se puede recubrir con
una o más capas de recubrimiento adicional, o se puede
recubrir en primer lugar con una o más capas que
contienen el API antes de aplicar una o más capas de
recubrimiento adicional, según se describió anteriormente
25 para un soporte sólido en los aspectos no granulados de
la invención. El granulado y/o granulado recubierto
resultante se puede utilizar directamente a continuación
para formar un comprimido, mezclado con otros
ingredientes adicionales según se describe en la
30 presente, o de manera alternativa se puede utilizar para
obtener una forma farmacéutica según se describe en la

presente. Se prefiere introducir en una cápsula o comprimir directamente para formar un comprimido como un granulado seco.

5 La proporción relativa del API no plastificante y el primer material para enmascarar el sabor en la granulación es la misma que la descrita anteriormente para las realizaciones de soportes sólidos recubiertos con capas descritas en la presente.

10

15

20

25

30

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5 Alprazolam recubierto 2,57%

NOMBRE DEL COMPONENTE	FÓRMULA DE PRODUCCIÓN (kg)	FÓRMULA DEL MATERIAL (mg/g)	NOTAS AL PIE DE PÁG.
Alprazolam, USP	5,141	25,67	
Esferas de azúcar, NF	143,00	714,09	1
Eudragit E-100, EP/JPE	40,4	201,7	
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	11,714	58,50	2
Alcohol, SDA-3A, anhidro	272,6	N/A	3
TOTAL	200,255	1000,00	

Notas al pie de pág. 1 Calidad 60/80
 2 Calidad no bovina
 10 3 Se elimina el alcohol durante el procesamiento

Ejemplo 2

15 0,25 mg de Alprazolam, 1/4", comprimidos amarillos, sabor de naranja

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	9,73
Manitol	76,07
Desintegrantes/aglutinante	11,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	1,50
Saborizante natural y artificial	0,75
Sucralosa, NF	0,50
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	0,30
Óxido férrico, NF	0,15
TOTAL	100,0

Notas al pie de pág. 1 Cantidad basada en la potencia teórica del 2,57%.

Ejemplo 3

0,5 mg de Alprazolam, 5/16", comprimidos amarillos, sabor de naranja

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	19,46
Manitol	152,14
Desintegrantes/aglutinante	22,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	3,00
Saborizante natural y artificial	1,50
Sucralosa, NF	1,00
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	0,60
Óxido férrico, NF	0,30
TOTAL	200,0

5

Notas al pie de pág. 1 Cantidad basada en la potencia teórica del 2,57%.

Ejemplo 4

10 1,0 mg de Alprazolam, 5/16", comprimidos blancos, convexos, sabor de naranja

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	38,91
Manitol	132,99
Manitol, USP/EP/JP	50,00
Desintegrantes/aglutinante	22,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	3,00
Saborizante natural y artificial	1,50
Sucralosa, NF	1,00
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	0,60
TOTAL	200,0

Notas al pie de pág. 1 Cantidad basada en la potencia teórica del 2,57%.

15

Ejemplo 5

2,0 mg de Alprazolam, 3/8", comprimidos blancos, convexos, sabor de naranja

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	77,82
Manitol	265,98
Desintegrantes/aglutinante	44,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	6,00
Saborizante natural y artificial	3,00
Sucralosa, NF	2,00
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	1,20
TOTAL	400,0

5

Notas al pie de pág. 1 Cantidad basada en la potencia teórica del 2,57%.

Ejemplo 6

10 La disolución de los comprimidos producidos generalmente de acuerdo con los Ejemplos 1-5 se puede evaluar utilizando un aparato de disolución estándar USP 2 con una velocidad de paleta de 50 rpm, en 250 ml de una solución de fosfato 70 mM reguladora del pH a 7,4. Los
15 análisis se llevaron a cabo mediante HPLC.

Resultados

Concentración del comprimido (mg)	N° de comprimidos/reactor	% de liberación (minutos)				
		1 minuto	2 minutos	3 minutos	4 minutos	5 minutos
0,25	8	2,54	3,96	5,23	6,23	7,23
0,5	4	2,49	3,87	4,94	5,81	6,57
1	2	2,35	3,78	4,80	5,64	6,50
2	1	2,32	3,82	5,21	6,19	6,87

Nota: Estas pruebas muestran lotes formados por comprimidos que generalmente se encuentran dentro de las formulaciones reflejadas en los Ejemplos 2-5. Solo se evaluó un reactor para cada concentración. Esta prueba no es la mencionada anteriormente para el enmascaramiento del sabor. Muestra el perfil de liberación de comprimidos de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 7

10

0,25 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	101,1%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		96	98	99	99
		intervalo: 91-112			
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 23 segundos Inferior = 20 Superior = 30			
Contenido de agua	Valor registrado	0,48%			
Dureza	Valor registrado	28 N			

15

La disolución se evaluó utilizando el aparato y procedimiento siguientes. Este procedimiento de prueba también se utilizó en los ejemplos 8-20. La disolución de comprimidos descrita en los ejemplos 7-20 utilizó los comprimidos producidos generalmente de acuerdo con los ejemplos 1-5. Estas pruebas no fueron la mencionada anteriormente para el enmascaramiento del sabor.

20

Parámetros:

1. Instrumentación: Sistema de disolución
 Aparato: USP 2, paletas
 Medio: solución reguladora de fosfato de potasio 70 mM, pH 6,0
 5 Volumen del medio: 500 ml
 Temperatura del medio: 37,0 °C * 0,5 °C
 Velocidad de la paleta: 50 rpm
2. Instrumentación: Sistema de HPLC con detector de UV
 Separación: fase reversa, tampón de pH 3,0 y acetonitrilo
 10 Detección: 254 nm

Ejemplo 8

0,25 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

15 Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	97,8%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		95	98	98	98
		intervalo: 89-106			
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 21 segundos Inferior = 16 Superior = 25			
Contenido de agua	Valor registrado	0,47%			
Dureza	Valor registrado	27 N			

Ejemplo 9

0,5 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	101,6%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		96	99	101 intervalo: 90-111	101
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 28 segundos Inferior = 21 Superior = 36			
Contenido de agua	Valor registrado	0,47%			
Dureza	Valor registrado	29 N			

5

Ejemplo 10

0,5 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	99,6%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		95	100	100 intervalo: 93-108	100
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 25 segundos Inferior = 18 Superior = 35			
Contenido de agua	Valor registrado	0,45%			
Dureza	Valor registrado	30 N			

Ejemplo 11

0,25 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	101,1%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		96	98	99 intervalo: 91-112	99
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 23 segundos Inferior = 20 Superior = 30			
Contenido de agua	Valor registrado	0,56%			
Dureza	Valor registrado	28 N			

5 Ejemplo 12

0,25 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	97,8%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		95	98	98 intervalo: 89-106	98
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 21 segundos Inferior = 16 Superior = 25			
Contenido de agua	Valor registrado	0,56%			
Dureza	Valor registrado	27 N			

Ejemplo 13

0,5 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	101,6%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		96	99	101 intervalo: 90-111	101
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 28 segundos Inferior = 21 Superior = 36			
Contenido de agua	Valor registrado	0,63%			
Dureza	Valor registrado	29 N			

5

Ejemplo 14

0,5 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.	Comprimidos amarillos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	99,6%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		95	100	100 intervalo: 93-108	100
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 25 segundos Inferior = 18 Superior = 35			
Contenido de agua	Valor registrado	0,61%			
Dureza	Valor registrado	30 N			

Ejemplo 15

1 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 323" en una cara y "1" en la otra.	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 323" en una cara y "1" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	98,7%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		92	98	99 intervalo: 95-105	99
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 25 segundos Inferior = 20 Superior = 31			
Contenido de agua	Valor registrado	0,62%			
Dureza	Valor registrado	30 N			

5

Ejemplo 16

1 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 323" en una cara y "1" en la otra.	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 323" en una cara y "1" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	100,7%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		94	98	99 intervalo: 94-107	99
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 26 segundos Inferior = 21 Superior = 35			
Contenido de agua	Valor registrado	0,64%			
Dureza	Valor registrado	31 N			

Ejemplo 17

2 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 324" en una cara y "2" en la otra.	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 324" en una cara y "2" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	99,7%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		94	99	99 intervalo: 96-107	100
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 35 segundos Inferior = 26 Superior = 40			
Contenido de agua	Valor registrado	0,60%			
Dureza	Valor registrado	35 N			

5

Ejemplo 18

2 mg de Alprazolam, análisis del comprimido

Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados			
Apariencia física	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 324" en una cara y "2" en la otra.	Comprimidos blancos, convexos, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 324" en una cara y "2" en la otra.			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	101,9%			
Disolución	Registro del % de liberación a 5, 15, 30 y 45 min. NLT 80% (Q) a 30 minutos	% liberación (n=12)			
		5 min	15 min	30 min	45 min
		92	101	101 intervalo: 97-109	102
Desintegración	Registro del valor medio y del intervalo:	Media = 35 segundos Inferior = 31 Superior = 41			
Contenido de agua	Valor registrado	0,58%			
Dureza	Valor registrado	36 N			

Ejemplo 19

0,5 mg de Alprazolam, análisis del comprimido de cara plana

Prueba

5

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados																												
Apariencia física	Comprimidos amarillos, de cara plana, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 322" en una cara y "0,5" en la otra.	Se cumple																												
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Se cumple																												
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	Reivindicación de etiqueta 101,3%																												
Disolución	(Q) = 80% a 30 minutos 1) NMT 0 menor del 85% (n=6) 2) NLT media 80%; NMT 0 < 65% (N=12) 3) NLT media 80%; NMT 2 < 65%, y NMT 0 < 55% (n=24)	Media (30 min) = 102% liberado																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>99</td> <td>7</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>99</td> <td>8</td> <td>103</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>106</td> <td>9</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>108</td> <td>10</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>104</td> <td>11</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>102</td> <td>12</td> <td>99</td> </tr> </tbody> </table>	Reactor	(%)	Reactor	(%)	1	99	7	108	2	99	8	103	3	106	9	92	4	108	10	102	5	104	11	104	6	102	12	99
		Reactor	(%)	Reactor	(%)																									
		1	99	7	108																									
2	99	8	103																											
3	106	9	92																											
4	108	10	102																											
5	104	11	104																											
6	102	12	99																											
Media (10 min) = 101% liberado ⁵																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>97</td> <td>7</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>96</td> <td>8</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>105</td> <td>9</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>107</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>103</td> <td>11</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>101</td> <td>12</td> <td>97</td> </tr> </tbody> </table>	Reactor	(%)	Reactor	(%)	1	97	7	106	2	96	8	101	3	105	9	91	4	107	10	100	5	103	11	102	6	101	12	97		
Reactor	(%)	Reactor	(%)																											
1	97	7	106																											
2	96	8	101																											
3	105	9	91																											
4	107	10	100																											
5	103	11	102																											
6	101	12	97																											
Contenido de agua	NMT 2,5%	0,65%																												
Tiempo de desintegración	NMT media 60 segundos	Media (n=18) = 28 segundos																												

10

⁵ Los resultados a los 10 minutos de la disolución son meramente informativos.

Ejemplo 20

0,5 mg de Alprazolam, análisis del comprimido de cara plana

Prueba

5

Método de prueba	Especificaciones de la reivindicación	Resultados																												
Apariencia física	Comprimidos amarillos, de cara plana, redondos de borde biselado y ranurados. Confirmar el grabado de "SP 321" en una cara y "0,25" en la otra.	Se cumple																												
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Se cumple																												
Ensayo	Reivindicación de etiqueta 90,0%-110,0%	Reivindicación de etiqueta 101,6%																												
Disolución	(Q) = 80% a 30 minutos 1) NMT 0 menor del 85% (n=6) 2) NLT media 80%; NMT 0 < 65% (N=12) 3) NLT media 80%; NMT 2 < 65%, y NMT 0 < 55% (n=24)	Media (30 min) = 102% liberado																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>93</td> <td>7</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>101</td> <td>8</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>113</td> <td>9</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>104</td> <td>10</td> <td>103</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>109</td> <td>11</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>100</td> <td>12</td> <td>101</td> </tr> </tbody> </table>	Reactor	(%)	Reactor	(%)	1	93	7	96	2	101	8	104	3	113	9	97	4	104	10	103	5	109	11	102	6	100	12	101
		Reactor	(%)	Reactor	(%)																									
		1	93	7	96																									
2	101	8	104																											
3	113	9	97																											
4	104	10	103																											
5	109	11	102																											
6	100	12	101																											
Media (10 min) = 101% liberado ⁶																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> <th>Reactor</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>92</td> <td>7</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100</td> <td>8</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>112</td> <td>9</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>102</td> <td>10</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>109</td> <td>11</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>100</td> <td>12</td> <td>101</td> </tr> </tbody> </table>	Reactor	(%)	Reactor	(%)	1	92	7	96	2	100	8	104	3	112	9	95	4	102	10	102	5	109	11	100	6	100	12	101		
Reactor	(%)	Reactor	(%)																											
1	92	7	96																											
2	100	8	104																											
3	112	9	95																											
4	102	10	102																											
5	109	11	100																											
6	100	12	101																											
Contenido de agua	NMT 2,5%	0,68%																												
Tiempo de desintegración	NMT media 60 segundos	Media (n=18) = 36 segundos																												

Ejemplo 21

Fabricación del lote de 2,5 mg/g

Este proceso se utiliza con la formulación descrita en los ejemplos 1 y 2.

Generalmente, se puede utilizar el mismo proceso para todas las formulaciones de los ejemplos 1-5.

⁶ Los resultados a los 10 minutos de la disolución son meramente informativos.

- 60 -

Se utiliza etanol para disolver el Eudragit E-100, el cual se mezcla hasta que se completa la disolución. Se añade estearato de magnesio, se mezcla hasta que sea homogéneo y a continuación se añade alprazolam. Se continúa mezclando hasta que sea homogéneo. Se introducen esferas de sacarosa en un reactor de lecho fluidizado Wurtzer y se recubren con la mezcla homogénea que incluye alprazolam para formar la capa que contiene alprazolam. Para la capa de recubrimiento adicional, se utiliza etanol para disolver el Eudragit E-100, el cual se mezcla hasta que se completa la disolución. Se añade estearato de magnesio y se mezcla hasta que sea homogéneo. Esto se utiliza para recubrir el recubrimiento que contiene alprazolam sobre las esferas de azúcar utilizando el mismo reactor, sin vaciar el reactor. Las partículas se evalúan y se mezclan con los otros materiales, a continuación se añade el lubricante.

20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido oralmente desintegrable que se desintegra en la boca en un periodo de aproximadamente 90
5 segundos o menos, dicha forma farmacéutica comprende un soporte sólido, al menos una capa que contiene el API y que cubre al menos una porción de dicho soporte sólido, una capa de prerecubrimiento que recubre dicho soporte sólido, que se recubre con dicha capa que contiene el
10 API, al menos una capa de recubrimiento adicional que cubre al menos una porción de dicha capa que contiene el API, y al menos un ingrediente adicional; dicha capa que contiene el API comprende al menos un API y al menos un primer material para enmascarar el sabor, donde el
15 material para enmascarar el sabor incluye un polímero acrílico o una celulosa modificada; y donde dicha forma farmacéutica proporciona una liberación de no más del 45% de su contenido del API en un periodo de 5 minutos cuando se evalúa con un aparato USP 2 utilizando una prueba con
20 paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tenga un pH de 6,8.

2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, el cual proporciona una liberación de no menos del 90% de
25 su contenido del API en un periodo de 5 minutos cuando se evalúa utilizando una prueba con paleta USP 2 según se describe en la presente en un medio que tenga un pH de 6,0.

3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde dicho API es un API no plastificante.

5 4. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho soporte sólido es una partícula, cristal, gránulo, cápsula, micropartícula, microgránulo, microcristal o microcápsula.

10 5. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicho soporte sólido comprende azúcar.

6. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además al menos un
15 ingrediente adicional que se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, desintegrantes, aditivos efervescentes, colorantes, saborizantes y vehículos granulados con dicho API y dicho material para enmascarar el sabor.

20

7. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además al menos una capa de recubrimiento adicional donde dicha capa de recubrimiento adicional cubre al menos una porción de dicho granulado.

25

8. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde en dicho material para enmascarar el sabor hay un polímero acrílico.

9. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho polímero acrílico es un copolímero aminoalquilacrilato.

5 10. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho API se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, ansiolíticos, laxantes, anorexígenos,
10 antihistamínicos, antidepresivos, antiasmáticos, antidiuréticos, antiflatulentos, agentes antimigraña, antipasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, bloqueadores beta, péptidos, proteínas, oligonucleótidos
15 y otras sustancias de origen biológico y combinaciones de estos.

11. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 9 donde dicho API es alprazolam.

20

12. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 donde la capa de recubrimiento adicional comprende un segundo material para enmascarar el sabor que es el mismo que dicho primer material para enmascarar el sabor.