

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 898**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2005 E 05851221 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1809251**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de sabor enmascarado preparadas por coacervación**

30 Prioridad:

12.11.2004 US 627525 P

26.08.2005 US 213266

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

04.04.2013

73 Titular/es:

APTALIS PHARMA LIMITED (100.0%)

**The Yard House, Killruddery Estate, Southern
Cross Road**

Bray, County Wicklow , IE

72 Inventor/es:

LAI, JIN-WANG;

QIAN, KEN y

VENKATESH, GOPI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 399 898 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

Composiciones farmacéuticas de sabor enmascarado preparadas por coacervación

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la composición de un comprimido que se disuelve en la boca (ODT), que
comprende micropartículas de sabor enmascarado de uno o más ingredientes activos farmacéuticos de
administración oral para el tratamiento de enfermedades y microgránulos de dispersión rápida que comprenden un
dispersante y un alcohol de azúcar o un sacárido, o una mezcla de los mismos, teniendo cada alcohol de azúcar o
10 sacárido un diámetro de partícula adecuado no superior a 30 μm . La composición de ODT multiparticulada contiene
microgránulos de dispersión rápida y partículas centrales que contienen el fármaco (cristales o gránulos, perlas o
pellets de uno o más ingredientes activos farmacéuticos) microencapsuladas mediante coacervación (separación de
fases) con una membrana de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero no soluble en agua en
combinación con uno o más formadores de poros, tales como sales inorgánicas u orgánicas que son prácticamente
15 insolubles en agua y saliva, aunque solubles en una solución tampón ácida. La composición ODT se dispersa
rápidamente en contacto con la saliva, cuando se coloca en la cavidad oral, formando una suspensión homogénea y
fácil de tragar que contiene partículas recubiertas que ofrecen un enmascaramiento del sabor aceptable y
proporcionan una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago, mejorando así
la probabilidad de conseguir una bioequivalencia con un producto de liberación inmediata (IR). La invención
20 proporciona además un método para fabricar comprimidos que se dispersan oralmente, que comprenden
microgránulos que se dispersan rápidamente y micropartículas con un enmascaramiento del sabor aceptable
(cristales, pellets, gránulos o perlas que contiene el fármaco), con un tamaño medio de partícula no superior a 400
 μm , más concretamente no más de 300 μm , para proporcionar una sensación suave en la boca que no deja ningún
regusto (ningún sabor arenoso o yesoso) después de tragar la suspensión.

Antecedentes de la invención

25 Existen dos tipos de formas de administración generalmente empleados para la medicación por vía oral:
comprimidos y cápsulas. No obstante, estas formas de administración presentan varias desventajas. Por ejemplo, se
calcula que el 50% de la población tiene problemas para tragar los comprimidos (véase Seager en Journal of
Pharmacol, and Pharm. 50, páginas 375-382, 1998); en particular, las personas mayores tienen dificultades para
tragar los comprimidos y cápsulas, al igual que los niños que no pueden o no quieren tragarlos. Esto se traduce en
30 un mal seguimiento del tratamiento, o incluso en un incumplimiento del mismo, lo que afecta negativamente a su
eficacia. El sabor amargo de muchos activos impide que la medicación se pueda espolvorear fácilmente sobre los
alimentos, como la compota de manzana, un método habitualmente empleado para administrar medicación a los
niños. La forma de administración individual con comprimidos o cápsulas también resulta incómoda para las
personas que se desplazan constantemente, que a menudo no disponen de agua potable u otros líquidos. Los
35 comprimidos masticables que comprenden partículas de sabor enmascarado y que se pueden masticar sin
experimentar un sabor amargo se introdujeron no hace mucho y se han hecho muy populares para los niños.

Por lo general, los núcleos que contienen el fármaco amargo incorporados en los comprimidos masticables
presentan un revestimiento grueso de polímeros generalmente no solubles en agua, como etilcelulosa, para evitar la
fractura durante la compresión y/o masticado del comprimido, con la consiguiente fuga del activo amargo. Por lo
tanto, la liberación sustancialmente completa del fármaco de estos comprimidos masticables en el tracto
40 gastrointestinal puede llevar dos horas o más. Más recientemente se han introducido formas de administración de un
comprimido bucodisoluble (ODT), que se disuelve o dispersa rápidamente en la cavidad oral y, por tanto, se puede
tomar sin agua. Estos medicamentos son cómodos para todos, particularmente para las personas mayores, los
niños y las personas que se desplazan constantemente.

Una formulación de comprimido bucodisoluble ideal que comprende microgránulos de dispersión rápida y
micropartículas que contienen el fármaco (cristales, pellets, gránulos o perlas que contienen el fármaco) con una
membrana que enmascara el sabor (si resulta necesario) se dispersaría rápidamente en contacto con la saliva de la
cavidad oral formando una suspensión homogénea y fácil de tratar que contiene partículas del fármaco con el sabor
enmascarado, que tienen un diámetro de partícula medio no superior a 400 μm para proporcionar una sensación
suave en la boca que no deja ningún regusto (es decir, una liberación pequeña o mínima sin un sabor arenoso o
50 yesoso) hasta que se traga, y que proporcionaría una liberación rápida y sustancialmente completa tras llegar al
estómago, a fin de alcanzar una bioequivalencia con el producto de referencia.

Como se ha indicado anteriormente, la mayor parte de los ingredientes activos farmacéuticos del mercado son
amargos en cierta medida. Típicamente, para eliminar/minimizar la liberación de fármaco en la cavidad oral, en la
práctica anterior se sometía la sustancia amarga del fármaco a un enmascaramiento del sabor, proporcionando una
membrana de polímero gruesa alrededor de la partícula del fármaco, normalmente mediante microencapsulación
55 (coacervación por separación de fases) o revestimiento con un lecho fluido para preparar formas de administración

de liberación inmediata (comprimidos masticables, pulverizadores, sobrecitos, suspensiones). No obstante, el revestimiento con polímeros no solubles en agua, como etilcelulosa (EC), acetato de celulosa (CA), ftalato de acetato de celulosa, acetato de polivinilo, Eudragit® RS, RL, L, S y polímeros NE30D, resulta en unos perfiles de disolución más lenta y en ocasiones imprime unas propiedades de liberación sostenida.

5 Varios productos comercializados, que son típicamente formas de administración de liberación inmediata de base efervescente o convencional, presentan una rápida aparición de la acción con un T_{max} de aproximadamente una hora o menos. Una consecuencia no deseable del enmascaramiento del sabor utilizando un polímero no soluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua es, en general, la liberación más lenta del fármaco en el tracto gastrointestinal. Eudragit EPO o E100, un copolímero compuesto por metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres de ácido metacrílico neutros con un peso molecular medio de 150,000 y un pK_a de 6,3, es soluble en los fluidos gástricos por debajo de un pH 5, mientras que se hincha y/o es permeable en agua y soluciones tampón de 10 un pH superior a 5.0. La saliva tiene típicamente un rango de pH de 6.7 a 7.4. Por tanto, es probable que se consiga un enmascaramiento del sabor efectivo en la cavidad oral, aunque durante un tiempo muy limitado, si el núcleo del fármaco está recubierto con Eudragit E100/EPO solamente o en combinación con un agente soluble en agua.

15 EP0357369 divulga un dispositivo (comprimido, cápsula, perla) para la liberación controlada de una o más sustancias activas en un entorno de uso, comprendiendo dicho dispositivo un núcleo de las mencionadas sustancias, con o sin uno o más excipientes, rodeados de una o más membranas asimétricas (10-20 % de un éter de celulosa o etilcelulosa o acetato butirato de celulosa). Los agentes formadores de poros no están presentes en la formulación final.

20 El método para producir micropartículas de sabor enmascarado (tamaño medio de partícula de unos 100-400 μm) de conformidad con la presente invención que comprenden uno o más ingredientes activos farmacéuticos amargos incluye la microencapsulación (coacervación en solvente por separación de fases) de partículas centrales que contienen el fármaco (cristales, microgránulos, perlas esferonizadas/extruídas o recubiertas del fármaco) con una 25 mezcla de un polímero no soluble en agua, como etilcelulosa o uno o más formadores de poros gastrosolubles, como sales inorgánicas u orgánicas, a un ratio aproximado de 50/50 a 95/5 para una ganancia de peso no inferior al 5% aproximadamente y no superior al 50% aproximadamente, basándose en el peso total de la partícula recubierta.

30 Este proceso mejorado de coacervación en solvente incluye la adición/suspensión de un agente formador de poros micronizado en el depósito de coacervación a una temperatura elevada, normalmente de entre 50 y 65°C, más específicamente a unos 58°C durante la fase de endurecimiento/formación de la membrana de la microcápsula, lo que provoca que el formador de poros se distribuya por toda la membrana de enmascaramiento del sabor. De acuerdo con realizaciones concretas, el formador de poros puede estar distribuido de forma sustancialmente uniforme por toda la membrana de enmascaramiento del sabor. El agente formador de poros gastrosoluble es 35 insoluble tanto en agua como en saliva (rango de pH: 6.7 a 7.4), aunque soluble en un fluido gástrico. La membrana así formada proporciona un enmascaramiento del sabor adecuado de las partículas del fármaco en la cavidad oral, dado que el formador de poros no es soluble al pH de la saliva. Sin embargo, una vez que las partículas de sabor enmascarado alcanzan el entorno ácido del estómago, el formador de poros se disuelve rápidamente, liberando así el fármaco microencapsulado en el estómago. Alternativamente, la coacervación modificada consiste inicialmente en 40 cargar el fármaco, el material de la membrana y el formador de poros en el depósito de coacervación y seguir los ciclos de calentamiento y enfriamiento para producir microcápsulas de sabor enmascarado con propiedades similares.

45 Por otra parte, las microcápsulas preparadas de conformidad con la presente invención se pueden producir para que presenten los criterios especificados (por ejemplo, una distribución deseada del tamaño de las partículas y una liberación escasa o mínima del activo amargo en la boca (por tanto, sin regusto), así como una rápida liberación de la dosis de las micropartículas de sabor enmascarado después de su entrada en el estómago), para que resulten apropiadas para su incorporación a los comprimidos bucodisolubles.

50 La efectividad del enmascaramiento del sabor se mide en un porcentaje de la dosis liberada en un fluido de saliva simulado a un pH de 6.7-7.4. Cuanto menor sea el porcentaje de liberación, más efectivo será el enmascaramiento del sabor. Una composición farmacéutica con no más del 10% de la dosis liberada en unos tres minutos en un fluido de saliva simulado (el tiempo más prolongado de residencia prevista para las micropartículas de sabor enmascarado en la boca) se considera un enmascaramiento del sabor aceptable. Por otra parte, la liberación del fármaco en la administración oral se evalúa midiendo el porcentaje de la dosis liberada en un pH ácido de aproximadamente 1.2. 55 Cuanto más rápida es la liberación del fármaco de las micropartículas de sabor enmascarado en el estómago, mayor es la probabilidad de que sea bioequivalente al producto de referencia. Una liberación no inferior a aproximadamente el 75% de la dosis en unos 30 minutos en la solución tampón ácida se considera aceptable para conseguir una bioequivalencia con el producto de referencia.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para fabricar micropartículas de sabor enmascarado y comprimidos bucodisolubles, que proporcionan un enmascaramiento del sabor efectivo, una sensación suave en la boca (escaso o ningún regusto) y una liberación rápida/completa tras llegar al estómago.

5 Las composiciones de multipartículas comprenden partículas centrales de sabor enmascarado (cristales o gránulos, perlas o pellets que contienen uno o más ingredientes activos farmacéuticos de sabor amargo) producidos mediante coacervación en solvente con una mezcla de un polímero no soluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) y un formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble (por ejemplo, carbonato cálcico). La composición de sabor enmascarado preparada de conformidad con la presente invención libera rápidamente el fármaco, es decir no menos del 75% de la dosis liberada en 30 minutos, cuando se testa su disolución utilizando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (cestas @ 100 rpm) o Apparatus 2 (palas @ 50 rpm) en 900 mL de 0.1N HC1. Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido bucodisoluble que comprende (i) microgránulos de dispersión rápida que incluyen (a) un dispersante y (b) un alcohol de azúcar, sacárido o una mezcla de los mismos, que tienen un tamaño de partícula medio no superior a 30 µm, (ii) micropartículas de uno o más ingredientes activos farmacéuticos de sabor amargo con el sabor enmascarado mediante coacervación en solvente con una membrana de polímero que comprende una mezcla de (a) un polímero no soluble en agua y (b) un formador de poros orgánico/inorgánico gastrosoluble y (iii) opcionalmente otros excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Estos comprimidos bucodisolubles tienen la propiedad de dispersarse en contacto con la saliva en la cavidad bucal en unos 60 segundos, formando una suspensión suave y fácil de tragar que no deja ningún regusto (una agradable sensación cremosa en la boca), que libera rápidamente la dosis tras entrar en el estómago y mejora, por tanto, la probabilidad de ser bioequivalente al producto de referencia.

Una composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado como la que se divulga en la reivindicación 1.

25 La composición presenta típicamente un enmascaramiento del sabor aceptable cuando se coloca en la cavidad oral durante tres minutos, más particularmente durante dos minutos y, en algunos casos, durante 60 segundos, más preferiblemente hasta que se traga, dejando escaso o ningún regusto (es decir, sin experimentar un sabor arenoso o yesoso) y la composición proporciona una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago, es decir que libera no menos del 75% de la dosis en 30 minutos, cuando se testa la disolución empleando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (Cestas @ 100 rpm en 900 mL de solución tampón a un pH 1.2).

También se divulga una composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado en forma de OTD (comprimido bucodisoluble), que se disuelve en contacto con la saliva en la cavidad bucal en unos 60 segundos, formando una suspensión suave y fácil de tragar (sin regusto arenoso o yesoso). El OTD puede comprender la partícula central que contiene el fármaco (cristal, gránulo, pellet, perla y similares) con una membrana de enmascaramiento del sabor en la partícula central que contiene el fármaco. La membrana de enmascaramiento del sabor puede comprender un polímero no soluble en agua y un formador de poros gastrosoluble, como carbonato cálcico, a un ratio de entre 95/5 y 50/50, con un grosor aproximado de entre el 5% y el 50% basándose en el peso de la micropartícula recubierta, que tendrá un tamaño de partícula medio no superior a unos 400 µm, o en algunas realizaciones no superior a unos 300 µm, o en algunas realizaciones no superior a unos 200 µm, y que comprenderá un alcohol de azúcar, un sacárido, o una combinación de los mismos, teniendo cada uno de ellos un diámetro medio de partícula no superior a unos 30 µm, y opcionalmente excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, típicamente utilizados en formulaciones OTD, tales como aromatizantes, edulcorantes, colorantes y otros dispersantes.

45 De acuerdo con una realización, el OTD muestra las propiedades siguientes:

- (1) se desintegra en contacto con la saliva en la cavidad oral en unos 60 segundos, formando una suspensión homogénea y fácil de tragar que contiene micropartículas de sabor enmascarado, y
- 50 (2) las micropartículas de sabor enmascarado proporcionan una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago.

El OTD puede comprender micropartículas de sabor enmascarado que demuestran un enmascaramiento del sabor efectivo al liberar no más de aproximadamente el 10% en unos tres minutos (el tiempo más prolongado de residencia típico previsto para el OTD en la cavidad bucal) cuando se testa la disolución en un fluido de saliva simulado (pH ~7.0), al tiempo que libera no menos de aproximadamente el 75% de la dosis en unos 30 minutos cuando se testa la disolución en 0.1N HC1.

También se proporciona un método de fabricación de una composición de multipartículas de sabor enmascarado en la que la forma de administración comprende uno o más ingredientes activos farmacéuticos en cantidades

suficientes para ser administrados oralmente a un paciente a un régimen de dosificación prescrito para ofrecer una eficacia terapéutica.

La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado puede incluir cualquier ingrediente activo farmacéuticamente aceptable que precise un enmascaramiento del sabor.

- 5 Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención resultan evidentes con la descripción detallada y los ejemplos que se proporcionan en las siguientes secciones.

Breve descripción de las ilustraciones

La invención se describirá de forma más detallada con referencia a las figuras adjuntas, donde:

- 10 La Fig. 1 muestra perfiles de liberación del fármaco para un ODT de cetirizina, tal y como se describe en los Ejemplos 2 y 3 en comparación con productos disponibles en el mercado;

La Fig. 2 ilustra los perfiles de concentración plasmática para las formulaciones testadas en el estudio descrito en el Ejemplo 4; y

- 15 La Fig. 3 ilustra los perfiles de disolución para un ODT de sumatriptán succinato, tal y como se describe en los Ejemplos 5 y 6 en comparación con productos disponibles en el mercado.

Descripción detallada de la invención

- 20 Todos los documentos citados están, en gran medida, incorporados al presente como referencia; la mención de cualquier documento no se interpretará como una admisión de que se trata de la práctica anterior con respecto a la presente invención.

- 25 Los términos «fármaco», «activo» o «ingrediente activo farmacéutico» empleados en el presente incluirán la base, cualquier sal farmacéuticamente aceptable, el estereoisómero y mezclas de los mismos. El término representa cualquier agente terapéutico indicado para la administración oral. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, a título meramente enunciativo, analgésicos FAINE, antagonistas del receptor de histamina H₁, antagonistas del receptor de histamina H₂, agonistas del receptor de 5-HT₁, antagonistas del receptor de 5-HT₃, fármacos antiepilépticos, agonistas adrenérgicos de acción central, somníferos, antagonistas del receptor de leucotrieno, o fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil que precisen de un enmascaramiento del sabor. Ejemplos concretos del agente terapéutico empleado en diversas realizaciones de la presente invención incluyen uno o más del grupo compuesto por sumatriptán, eletriptán, cetirizina, zafirlukast, montelukast, famotidina, ranitidina, tiagabina, fexofenadina, tizanidina, alprazolam, ondansetrón, granisetron, zolpidem, zaleplon, sildenafil, tadalafil o similares.

- 30 A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y ratios se calculan por peso. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y ratios se calculan basándose en la composición total.

- 35 Se puede emplear un medio solvente acuoso o farmacéuticamente aceptable para preparar las partículas centrales que contienen el fármaco para el enmascaramiento del sabor, como perlas mediante recubrimiento con el fármaco de esferas de azúcar inerte en un equipo de lecho fluido. El tipo de aglutinante formador de película que se emplea para unir el fármaco soluble en agua a la esfera de azúcar inerte no es crítico, aunque por lo general se emplean aglutinantes solubles en agua, solubles en alcohol o solubles en acetona/agua. Se puede emplear un aglutinante como polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (HPC), a concentraciones de 0,5 a 10% en peso sobre las perlas recubiertas del fármaco. La sustancia del fármaco puede estar presente en esta formulación del revestimiento en forma de solución o puede estar suspendida en un contenido sólido de hasta el 35% en peso, dependiendo de la viscosidad de la formulación del revestimiento.

- 45 Los cristales de un ingrediente activo farmacéutico (API) con un tamaño de partícula deseado de entre 20 y 500 µm, más particularmente de entre 50 y 300 µm, pueden ser sometidos a un enmascaramiento del sabor directamente. Alternativamente, se pueden producir microgránulos que contienen el fármaco molido o micronizado, granulando en un granulador de alta fuerza de corte el activo y un relleno/diluyente adecuado (si es necesario) con un aglutinante polimérico, que imprime características de resistencia a los microgránulos secos, a fin de que resistan el desgaste que se produce por la agitación durante la coacervación en solvente para el enmascaramiento del sabor. Las cantidades relativas del activo y el relleno/diluyente opcional pueden variar considerablemente, dependiendo del activo en concreto y de la forma de administración. Típicamente, los microgránulos preparados de acuerdo con este

aspecto de la invención contendrán entre un 20 y un 90% de activo, y hasta un 15% de aglutinante, con cualquier relleno/diluyente opcional presente a unos rangos de entre el 0 y el 8% en peso de los microgránulos.

5 Algunos ejemplos de aglutinantes poliméricos útiles incluyen, a título meramente enunciativo, la hidroxipropilcelulosa (Klucel® LF de Aqualon), almidón modificado (por ejemplo, Starch 1551 y Starch 1500, comercializados por National Starch y Colorcon, respectivamente), Kollidon® VA 64, poli(vinil acetato-vinil pirrolidona) de BASF, e hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de 100 cps o superior (por ejemplo, Methocel K100LV y Metolose K400 comercializados por Dow Chemical y Shin Etsu Chemicals, respectivamente), solos o en combinación con un aglutinante ampliamente utilizado, como PVP (polivinilpirrolidona) o hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de 15 cps o inferior.

10 Algunos ejemplos de rellenos/diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, a título meramente enunciativo, manitol, lactosa, celulosa microcristalina, sulfato de potasio, fosfato de calcio, almidón modificado y mezclas de los mismos.

15 Los polímeros no solubles en agua adecuados para el enmascaramiento del sabor de los fármacos amargos mediante coacervación en solvente incluyen, a título meramente enunciativo, etilcelulosa, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros de metacrilato disponibles bajo el nombre de «Eudragit» (tipo RL, RS y NE30D).

20 El formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble no es soluble en agua y saliva, aunque se disuelve rápidamente en condiciones ácidas. De acuerdo con determinadas realizaciones, los formadores de poros gastrosolubles se seleccionan de los óxidos, hidróxidos y sales de ácidos orgánicos e inorgánicos gastrosolubles. Algunos ejemplos de formadores de poros útiles incluyen, a título meramente enunciativo, carbonato cálcico, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato férrico, hidróxido férrico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y similares, y mezclas de los mismos. El ratio de polímero no soluble en agua frente al formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble para la producción de partículas de sabor enmascarado puede variar típicamente de un 95/5 a un 50/50, o en algunas realizaciones de un 85/15 a un 65/35, a un grosor de entre el 5% y el 50%, más concretamente de un 10% a un 30% en peso de la perla recubierta.

30 Las composiciones de ODT descritas en el presente también incluyen microgránulos de dispersión rápida. Uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos y un dispersante pueden ser granulados en un granulador de alta fuerza de corte y secados en un equipo de lecho fluido para producir microgránulos de dispersión rápida. Los microgránulos de dispersión rápida contendrán típicamente dispersante y alcohol de azúcar y/o sacárido a un ratio que oscila entre 90/10 y 95/5. Algunos ejemplos de alcoholes de azúcar útiles incluyen, a título meramente enunciativo, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos de sacáridos útiles incluyen, a título meramente enunciativo, lactosa, sacarosa, maltosa y mezclas de los mismos. Cada alcohol de azúcar o sacárido se caracteriza por un tamaño de partícula medio no superior a 30 µm. Un dispersante o un denominado súperdispersante se puede seleccionar del grupo compuesto por la crospovidona (PVP reticulada), almidón de glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de los mismos.

35 Las composiciones de ODT también pueden incluir un dispersante adicional separado de los microgránulos de dispersión rápida. El dispersante adicional puede estar presente en la formulación de ODT en una proporción de hasta un 10% con respecto al peso del comprimido.

40 Cabe señalar que a pesar de que la invención se ha descrito conjuntamente con realizaciones concretas de la misma, la anterior descripción, así como los ejemplos que siguen, tienen por objeto ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Cualquier modificación dentro del ámbito de aplicación de la invención resultará evidente para las personas con conocimientos en el campo al que pertenece la invención.

45 Un ejemplo de método para producir micropartículas de sabor enmascarado (tamaño de partícula medio de unos 100-400 µm) que comprende uno o más ingredientes activos farmacéuticos amargos incluye (i) la preparación de partículas que contienen el fármaco (cristales con un rango de tamaño de partícula deseado, microgránulos, perlas recubiertas del fármaco o extruídas/esferonizadas) y (ii) recubriendo con una membrana estas partículas que contienen el fármaco para el enmascaramiento del sabor. Los cristales de un API amargo pueden ser sometidos a un enmascaramiento del sabor directamente mediante coacervación en solvente, si se dispone de la sustancia del fármaco con un rango de tamaño de partícula deseado de entre 20 µm y 500 µm, y más particularmente de entre 50 µm y 300µm. Las partículas que contienen el fármaco para el enmascaramiento del sabor se pueden producir mediante el método conforme a otros aspectos de la invención. El método para producir perlas recubiertas del fármaco en una realización de la invención comprende la disolución o suspensión de uno o más ingredientes activos farmacéuticos en una solución aglutinante polimérica y recubrir con ella partículas inertes, tales como esferas de 50 azúcar o Celphere (malla de 50-100 o 150-300 µm) utilizando un revestidor de lecho fluido equipado con

pulverizador inferior de tipo Wurster. Alternativamente, una realización de método para producir microgránulos que contienen el fármaco resistentes, que sufren un desgaste escaso o mínimo durante la microencapsulación por coacervación en solvente, incluye la granulación de uno o más activos y un relleno o diluyente (si resulta necesario) con una solución aglutinante polimérica en un granulador de alta fuerza de corte. Otra realización más del método para producir perlas que contienen el fármaco implica la granulación del activo en un granulador de alta fuerza de corte, como se ha descrito anteriormente, seguida de la extrusión y esferonización de la masa húmeda utilizando un equipo de extrusión-esferonización.

El método para producir micropartículas de sabor enmascarado (cristales, microgránulos, perlas recubiertas del fármaco o extruidas/esferonizadas) de conformidad con la invención incluye la coacervación en solvente con una mezcla de un polímero no soluble en agua, como etilcelulosa y un formador de poros inorgánico u orgánico gastrosoluble, como carbonato cálcico u óxido de magnesio, a un ratio aproximado de 50/50 a 95/05 para una ganancia de peso de entre un 5% y un 50% aproximadamente, y más concretamente de entre un 10% y un 30% aproximadamente.

Una realización específica de la invención comprende la disolución de etilcelulosa no soluble en agua en ciclohexano a 80°C y la suspensión de las partículas que contienen el fármaco en el depósito de coacervación. Algunos ejemplos de este proceso de coacervación se divulgan en las Patentes estadounidenses nº 5.252.337, 5.639.475, 6.139.865 y 6.495.160. Durante el ciclo de enfriamiento de temperatura programada, el formador de poros micronizado se introduce en el depósito a una temperatura de unos 58°C, mientras se agita constantemente para distribuirlo de manera uniforme en la membrana-microcápsula que se encuentra en la fase de formación-endurecimiento. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las microcápsulas se filtran, se lavan con ciclohexano limpio y se secan para reducir los niveles residuales de solvente hasta unos límites aceptables (<4.000 ppm). Alternativamente, la coacervación modificada consiste inicialmente en cargar el fármaco, el material de la membrana y el formador de poros en el depósito de coacervación y seguir los ciclos de calentamiento y enfriamiento para producir microcápsulas de sabor enmascarado con propiedades similares.

La invención también proporciona un método para fabricar comprimidos bucodisolubles, producidos mediante la mezcla de micropartículas de sabor enmascarado, microgránulos de dispersión rápida y opcionalmente otros excipientes (por ejemplo: aromatizantes, colorantes, edulcorantes, dispersantes adicionales, etc.) para formar una mezcla y comprimirla para formar comprimidos bucodisolubles. De acuerdo con determinados aspectos de la invención, los comprimidos bucodisolubles se dispersan rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad oral, dejando escaso o ningún regusto (una agradable sensación cremosa en la boca) y proporcionan una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis en el estómago, mejorando así la probabilidad de alcanzar una bioequivalencia con el producto de referencia.

Los microgránulos de dispersión rápida se pueden producir de acuerdo con el método de fabricación de los microgránulos de dispersión rápida divulgado en la Solicitud de patente estadounidense co-pendiente y comúnmente asignada nº 10/827.106, presentada el 19 de abril de 2004. Los microgránulos de dispersión rápida con un tamaño de partícula medio de 125-300 µm que comprenden un dispersante (por ejemplo, Crospovidona XL-10) y un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos (por ejemplo, D-manitol) que tienen un diámetro de partícula medio no superior a 30 µm, se pueden producir granulando solamente con agua en un granulador de alta fuerza de corte, moliendo en seco y secando en un equipo de lecho fluido. Las micropartículas de sabor enmascarado producidas de conformidad con la presente invención y los microgránulos de dispersión rápida se pueden mezclar con otros ingredientes farmacéuticos aceptables y comprimirse para formar comprimidos, que se desintegran rápidamente (por ejemplo, en menos de unos 120 segundos, más particularmente en menos de unos 60 segundos) en la cavidad bucal, dejando una sensación suave y cremosa.

En otra realización más de la invención, se proporciona un método para fabricar comprimidos bucodisolubles. Los comprimidos bucodisolubles se pueden formar comprimiendo en una prensa de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo, para prelubricar los moldes y punzones, y que la formación del comprimido quede, sin embargo, libre de lubricante. Los comprimidos bucodisolubles así producidos presentan típicamente una dureza suficiente y una friabilidad suficientemente baja y resultan apropiados para ser envasados en botes de HDPE y envases de blíster con presión, utilizando equipos convencionales para el almacenamiento, el transporte y la distribución comercial.

La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de acuerdo con determinadas realizaciones proporcionará un enmascaramiento del sabor aceptable cuando se pone en la boca hasta que se trata (especificación diana: no más de aproximadamente el 10% de la dosis liberada en unos tres minutos, cuando se testa la disolución en un fluido de saliva simulado a un pH de aproximadamente 7.0). Si la composición se encuentra en forma de ODT (comprimido bucodisoluble), el comprimido típicamente se dispersará en contacto con la saliva en la cavidad bucal en unos 60 segundos, formando una suspensión suave y fácil de tragar, que comprende micropartículas de sabor enmascarado con un regusto aceptable. Estas micropartículas de sabor enmascarado

proporcionarán típicamente una liberación sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago (especificación diana: no menos del 60% aproximadamente, más concretamente no menos del 75% de la dosis liberada en unos 30 minutos cuando se testa la disolución en un fluido gástrico simulado o 0.1N HC1 a un pH de 1.2).

5 De acuerdo con un aspecto de la invención, un método para fabricar una composición de micropartículas de sabor enmascarado de uno o más agentes terapéuticos de sabor amargo, que presenta un enmascaramiento del sabor aceptable cuando se coloca en la cavidad oral y que proporciona una liberación rápida de la dosis tras entrar en el estómago, comprende los pasos siguientes:

10 (a) preparación de una partícula central que contiene el fármaco (cristal con un tamaño de partícula en el rango de 20-500 μm , perla, pellet o gránulo) (i) recubriendo con el fármaco una partícula inerte (esfera de azúcar de 50-100 de malla o esfera de celulosa (por ejemplo, Celphere® CP-203 comercializada por Asahi Kasei Chemicals Corporation)) de una solución/suspensión que comprende un aglutinante polimérico y el fármaco en un revestidor de lecho fluido y opcionalmente recubriendo con un recubrimiento de sellado (por ejemplo, Opadry® Clear), o (ii) granulando el fármaco y un relleno/diluyente, como lactosa, manitol o celulosa microcristalina con un aglutinante polimérico en un
15 granulador de alta fuerza de corte, o (iii) granulando como se ha indicado y aplicando posteriormente una extrusión y esferonización; y

20 (b) enmascaramiento del sabor de las partículas centrales mediante coacervación en solvente (microencapsulación) con una mezcla de un polímero funcional no soluble en agua y un formador de poros orgánico o inorgánico gastro soluble (por ejemplo, etilcelulosa/carbonato cálcico a un ratio que oscila entre 50/50 y 95/5 para una ganancia de peso de entre el 5% y el 50%) para producir micropartículas con el sabor efectivamente enmascarado y con una distribución deseada del tamaño de las partículas (un tamaño de partícula medio no superior a 400 μm , y más particularmente no superior a 300 μm .)

25 De conformidad con otro aspecto de la invención, el método de fabricación de comprimidos bucodisolubles, que se dispersan en contacto con la saliva en la cavidad bucal formando una suspensión suave y fácil de tragar con un regusto aceptable, que comprenden micropartículas de sabor enmascarado y que liberan rápidamente la dosis tras entrar en el estómago, comprende los pasos siguientes:

30 (a) preparación de una partícula central que contiene el fármaco (cristal con un tamaño de partícula en un rango aproximado de 20-500 μm , perla, pellet o gránulo) (i) recubriendo con el fármaco una partícula inerte (esfera de azúcar de 50-100 de malla o esfera de celulosa, como por ejemplo, Celphere® CP-203) de una solución/suspensión que comprende un aglutinante polimérico y el fármaco en un revestidor de lecho fluido y opcionalmente aplicando un recubrimiento de sellado (por ejemplo, Opadry® Clear), o (ii) granulando el fármaco y un relleno/diluyente, como lactosa, manitol o celulosa microcristalina con un aglutinante polimérico en un granulador de alta fuerza de corte, o (iii) granulando como se ha indicado y aplicando posteriormente una extrusión y esferonización;

35 (b) enmascaramiento del sabor de las partículas centrales mediante coacervación en solvente (microencapsulación) con una mezcla de un polímero funcional no soluble en agua y un formador de poros gastro soluble (por ejemplo, etilcelulosa/carbonato cálcico a un ratio que oscila entre 50/50 y 95/5 aproximadamente) para producir micropartículas de sabor agradable y con una distribución deseada del tamaño de las partículas (un tamaño de partícula medio no superior a unos 400 μm , y más particularmente no superior a 300 μm)

40 (c) granulación de un alcohol de azúcar o un sacárido, o una combinación de los mismos, teniendo cada uno de ellos un diámetro de partícula medio no superior a unos 30 μm , con un dispersante como Crospovidona, utilizando agua o una mezcla de alcohol-agua en un granulador típico y secando en un equipo de lecho fluido para producir microgránulos de dispersión rápida con un tamaño de partícula medio no superior a 400 μm (típicamente el tamaño de partícula medio se encontrará en un rango de unos 100-300 μm);

45 (d) mezcla de las micropartículas de sabor enmascarado del paso (b) con microgránulos de dispersión rápida del paso (c) y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, como un agente aromatizante, colorante, edulcorante y/o un dispersante adicional en cantidades suficientes; y

(e) compresión para formar comprimidos utilizando una prensa de comprimidos giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y punzones.

50 Test de disolución *in vitro*: La propiedad del enmascaramiento del sabor de las micropartículas de sabor enmascarado y de los comprimidos bucodisolubles se puede evaluar en la boca, determinando el porcentaje de liberación del fármaco (una liberación no superior aproximadamente al 10% de la dosis en unos tres minutos se considera aceptable) cuando se testa la disolución empleando USP Apparatus 1 (cestas @ 100 rpm) o 2 (palas @ 50 rpm) en 900 mL de un fluido que simula la saliva (a un pH aproximado de 7.0). Por otra parte, la propiedad de liberación rápida en el estómago de las micropartículas de sabor enmascarado y de los comprimidos bucodisolubles se puede evaluar determinando el porcentaje de liberación del fármaco (una liberación no inferior aproximadamente al 75% de la dosis en unos 30 minutos se considera aceptable) cuando se testa la disolución empleando USP Apparatus 1 (cestas @ 100 rpm) o Apparatus 2 (palas @ 50 rpm) en 900 mL de 0.1N HC1 (a un pH de 1.2).

5 De acuerdo con determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de sabor enmascarado es en forma de un comprimido y presenta una baja friabilidad a fin de ser adecuada para ser envasada en blísters y botes para el almacenamiento, el transporte y la distribución comercial. La friabilidad se puede determinar de conformidad con los métodos de test farmacéutico estándar, que son bien conocidos por aquellos versados en la materia. Los comprimidos producidos de conformidad con determinados aspectos de la invención tendrán una friabilidad no superior al 1% aproximadamente y, de acuerdo con determinadas realizaciones, no superior a aproximadamente el 0,5%.

10 Algunos ejemplos de agentes terapéuticos indicados para la administración oral y adecuados para el uso conforme a realizaciones concretas incluyen, a título meramente enunciativo, agentes como la ranitidina o famotidina (antagonista receptor de histamina H₂), cetirizina o fexofenadina (antagonista del receptor de histamina H₁), sumatriptán, eletriptán o zolmitriptán (agonista del receptor de 5-HT₁), ondasetrón o granisetrón (antagonista del receptor de 5-HT₃), tiagabina (fármaco antiepiléptico), tizanidina (agonista adrenérgico de acción central), zolpidem o zaleplon (somniaferos), zafirlukast o montelukast (antagonista del receptor de leucotrieno), y sildenafil o tadalafil (fármaco para el tratamiento de la disfunción eréctil) que precisan de un enmascaramiento del sabor.

15 De acuerdo con realizaciones concretas, el método de preparar una composición de multipartículas de sabor enmascarado incluye el recubrimiento de un fármaco farmacéuticamente aceptable de una solución aglutinante polimérica sobre una partícula inerte seleccionada del grupo compuesto por esferas de azúcar y esferas de celulosa. El lecho fluido o el recubrimiento en sistema de bombo puede ser empleado para aplicar el ingrediente activo y la solución aglutinante polimérica.

20 De acuerdo con determinadas realizaciones, las partículas centrales pueden ser cristales con una distribución del tamaño de partículas deseada, o perlas, microgránulos o pellets que contienen uno o más ingredientes activos farmacéuticos que precisan de un enmascaramiento del sabor.

25 La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado puede incluir una partícula central que contiene el fármaco, que es una perla recubierta del fármaco que comprende una partícula inerte como una esfera de azúcar, una esfera de celulosa o una esfera de dióxido de silicio recubierta con uno o más activos farmacéuticamente aceptables de una solución aglutinante polimérica.

30 De conformidad con determinadas realizaciones, la partícula que contiene el fármaco es un microgránulo o pellet extruido/esferonizado que comprende uno o más ingredientes activos farmacéuticamente aceptables, un aglutinante polimérico, que imprime características de resistencia a los microgránulos secos, un relleno/diluyente hidrófilo y, opcionalmente, un aromatizante, un edulcorante y/o un dispersante.

Los microgránulos de uno o más ingredientes activos farmacéuticos se pueden preparar mediante un proceso de un granulador planetario o de alta velocidad de corte convencional o los pellets se pueden preparar mediante un proceso de granulación-extrusión-esferonización convencional que comprende un ingrediente activo farmacéutico, un aglutinante polimérico y uno o más rellenos/diluyentes.

35 De conformidad con determinadas realizaciones, el polímero no soluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 100 cps) y el formador de poros inorgánico gastrosoluble (por ejemplo, carbonato cálcico u óxido de magnesio) pueden estar presentes en un ratio de un 95/5 a 50/50 en peso aproximadamente, más concretamente de un 85/15 a 65/35 aproximadamente, y el grosor de la membrana puede variar entre un 10% y un 30% en peso.

40 De conformidad con determinadas realizaciones de la presente invención, la formulación de ODT de multipartículas de sabor enmascarado incluye microgránulos de dispersión rápida a una proporción aproximada de entre un 50% y un 90% en peso del comprimido que contiene un dispersante (por ejemplo, crospovidona) y un alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol) o un sacárido (por ejemplo, lactosa) o una combinación de los mismos, teniendo cada alcohol de azúcar o sacárido un diámetro de partícula medio no superior a unos 30 µm y un ratio de dispersante frente a alcohol de azúcar o sacárido que oscila entre 90/10 y 99/1.

45 De conformidad con algunas otras realizaciones de la presente invención, los microgránulos de dispersión rápida y las micropartículas de sabor enmascarado pueden estar presentes en un ratio aproximado de 6/1 a 2/1 para proporcionar una composición de sabor enmascarado que deja una suave sensación en la boca.

50 De conformidad con determinadas realizaciones de la presente invención, también se proporciona un método para fabricar una composición de multipartículas de sabor enmascarado de uno o más ingredientes activos farmacéuticos. El método puede comprender los pasos siguientes:

(a) preparación de las partículas centrales (cristales con una distribución del tamaño de las partículas de 20-500 µm, más concretamente de 30-300 µm, perlas, microgránulos o pellets) de uno o más ingredientes activos farmacéuticos (i) en forma de perlas, recubriendo con el fármaco partículas inertes de una solución aglutinante polimérica en un equipo de lecho fluido, (ii) en forma de microgránulos, mediante granulación convencional de uno o más ingredientes activos farmacéuticos, uno o más aglutinantes poliméricos, un diluyente/relleno hidrófilo y, opcionalmente, un aromatizante, un edulcorante y/o un dispersante, o (iii) en forma de pellets mediante un proceso de granulación-extrusión-esferonización; y

(b) microencapsulación de las partículas centrales mediante coacervación en solvente con una mezcla de un polímero no soluble en agua y un formador de poros gastrosoluble, a un ratio aproximado de 95/5 a 50/50, comprendiendo la membrana de revestimiento entre el 5% y el 50% aproximadamente del peso total de las partículas recubiertas.

En determinadas realizaciones, la composición puede presentar las propiedades siguientes:

1. enmascaramiento del sabor aceptable cuando la composición se coloca en la cavidad oral durante tres minutos, más particularmente durante dos minutos y, en determinadas realizaciones, durante 60 segundos y, en otras realizaciones, hasta que es tragada sin dejar ningún regusto; y
2. liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago, es decir que libera no menos del 75% aproximadamente de la dosis en 30 minutos, cuando se testa la disolución empleando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (Cestas @ 100 rpm en 900 mL de solución tampón a un pH de 1.2).

De acuerdo con determinadas realizaciones, un método para preparar una composición ODT comprende los pasos siguientes:

- (a) preparación de las partículas centrales (cristales con una distribución del tamaño de las partículas de unos 20-500 µm, más concretamente de 30-300 µm, perlas, microgránulos o pellets) de uno o más ingredientes activos farmacéuticos como se ha descrito anteriormente;
- (b) microencapsulación de las partículas centrales mediante coacervación en solvente con una mezcla de un polímero no soluble en agua y un formador de poros gastrosoluble, a un ratio de 95/5 a 50/50, comprendiendo la membrana de revestimiento entre el 5% y el 50% aproximadamente del peso total de las partículas recubiertas;
- (c) granulación de un dispersante, como crospovidona, con un alcohol de azúcar o un sacárido, o una combinación de los mismos, teniendo cada uno un diámetro de partícula medio no superior a 30 µm, con agua o una mezcla de alcohol-agua en un granulador convencional y secando en un equipo de lecho fluido para producir gránulos con un tamaño de partícula medio no superior a unos 400 µm (más concretamente no superior a unos 300 µm);
- (d) mezclando las micropartículas de sabor enmascarado del paso (b) con los microgránulos de dispersión rápida del paso (c) a un ratio aproximado de 1/6 a 1/2 y, opcionalmente, otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, como un agente aromatizante (<0,5% en peso), un agente colorante (<0,5% en peso), un edulcorante (<0,5% en peso) y un dispersante adicional (hasta un 4% en peso); y
- (e) compresión para formar comprimidos utilizando una prensa de comprimidos giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y punzones.

El ODT puede presentar las características siguientes:

- 1) se desintegra en contacto con la saliva en la cavidad oral, formando una suspensión homogénea y fácil de tragar que contiene micropartículas de sabor enmascarado;
- 2) no deja ningún regusto después de tragarse (ninguna sensación arenosa o yesosa en la boca);
- 3) proporciona una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago; o
- 4) el ODT, cuando se testa la disolución empleando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (cestas @ 100 rpm en 900 mL de solución tampón) no libera más de aproximadamente el 10% de la dosis en unos tres minutos en una solución tampón de saliva simulada a un pH de 6.8 y no menos de un 75% de la dosis en unos 30 minutos en una solución tampón ácida a un pH de 1.2.

Los siguientes ejemplos de carácter no limitador ilustran la composición de micropartículas de sabor enmascarado o una forma de administración en comprimido bucodisoluble que comprende uno o más agentes terapéuticos que precisan de un enmascaramiento del sabor, que presentan un enmascaramiento del sabor aceptable cuando se colocan en la boca y una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago.

Ejemplo 1 - Inventiva

Los microgránulos de cetirizina (carga de fármaco: aproximadamente 20% de hidrocloreuro de cetirizina): el hidrocloreuro de cetirizina (20%), la celulosa microcristalina (70%) y la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LV al 10% en peso) fueron granulados con agua purificada en un granulador de alta fuerza de corte y secados en un horno al vacío con estantes.

Microgránulos de sabor enmascarado (carga de fármaco: aproximadamente 12,2% de hidrocloreuro de cetirizina): Los microgránulos (700 g) de baja friabilidad obtenidos anteriormente fueron microencapsulados utilizando el proceso de coacervación en solvente mejorado. Ethocel (etilcelulosa) Standard 100 Premium (100 cps), de Dow Chemicals (300 g) se disolvió en un depósito de coacervación de cinco galones a 80°C. El formador de poros micronizado (150 g de carbonato cálcico) se añadió al depósito de coacervación a una temperatura del producto de aproximadamente 58°C durante el ciclo de enfriamiento de temperatura programada, para conseguir una distribución uniforme del formador de poros en toda la membrana de etilcelulosa. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las microcápsulas con una membrana de revestimiento de 2/1 etilcelulosa/carbonato cálcico de aproximadamente el 39% en peso fueron filtradas, lavadas con ciclohexano limpio y secadas para reducir el nivel residual de solvente hasta unos límites aceptables. Las micropartículas de sabor enmascarado con un tamaño de partícula medio de 230 µm tenían un sabor aceptable.

Microgránulos de dispersión rápida: Los microgránulos de dispersión rápida pueden comprender un alcohol de azúcar, como manitol, y/o un sacárido, como lactosa, así como un dispersante, como crospovidona. El alcohol de azúcar y/o el sacárido y dispersante estará típicamente presente en los microgránulos de dispersión rápida a un ratio de entre 99/1 y 90/10 aproximadamente (alcohol de azúcar y/o sacárido frente a dispersante). Por ejemplo, el D-manitol, un alcohol de azúcar con un tamaño de partícula medio de unos 15 µm y la Crospovidona XL-10, un súperdispersante, pueden emplearse a un ratio aproximado de 90/10 en un granulador de alta fuerza de corte, empleando agua purificada como fluido de granulación.

Hidrocloreuro de cetirizina OPT. 10 mg (como hidrocloreuro de cetirizina): 81 mg de micropartículas de sabor enmascarado y 529 mg de microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con 32,5 mg de crospovidona, 6,5 mg de un aromatizante de naranja, 0,65 mg de Sucralose (un edulcorante) y se comprimieron para formar comprimidos (13mm (diámetro) x 4,68 mm) con un peso medio de 650 mg, una dureza media de 97 N y una friabilidad de 0,5% para demostrar la solidez del proceso de fabricación (enmascaramiento del sabor y formación de comprimidos) y satisfacer unas especificaciones diana de la disolución (no más del 10% aproximadamente en cinco minutos en el fluido de saliva simulada a un pH de 6.8 y no menos del 75% aproximadamente liberado en 30 minutos en 0.1N HC1).

Ejemplo 2 -Comparativa

Microgránulos de cetirizina (carga de fármaco: aproximadamente 20% de hidrocloreuro de cetirizina): el HCl de cetirizina (20%), la celulosa microcristalina (70%) y la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LV al 10% en peso) fueron granulados con agua en un granulador de alta fuerza de corte y secados en un horno al vacío con estantes.

Microgránulos de sabor enmascarado (carga de fármaco: aproximadamente 14% de hidrocloreuro de cetirizina): Los microgránulos de baja friabilidad obtenidos anteriormente se sometieron a un enmascaramiento del sabor mediante coacervación en solvente con etilcelulosa al 100%, tal y como se describe en el Ejemplo 1, salvo por el hecho de que no se añadió carbonato cálcico micronizado durante el ciclo de enfriamiento de temperatura programada. El nivel de revestimiento de etilcelulosa fue aproximadamente del 30% en peso.

Hidrocloreuro de cetirizina ODT. 10 mg (como hidrocloreuro de cetirizina): 71 mg de micropartículas de sabor enmascarado y 542,6 mg de microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con crospovidona (32,5 mg), un aromatizante de naranja (3,25 mg), Sucralose (0,65 mg) y se comprimieron para formar comprimidos con un peso medio de 650 mg y una dureza media de 97 N, a fin de demostrar la solidez del proceso de fabricación (enmascaramiento del sabor y formación de comprimidos) y para satisfacer unas especificaciones diana de disolución cuando se testa la disolución utilizando USP Apparatus 2 (50 rpm) en 0.1N HC1. Los perfiles de disolución se presentan en la Fig. 1.

Ejemplo 3 - Inventiva

Microgránulos de cetirizina (carga de fármaco: aproximadamente 20% de hidrocloreuro de cetirizina): el hidrocloreuro de cetirizina (20%), la celulosa microcristalina (70%) y la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LV al 10% en

peso) fueron granulados con agua en un granulador de alta fuerza de corte y secados en un horno al vacío con estantes.

5 Microgránulos de sabor enmascarado (carga de fármaco: aproximadamente 12,2% de hidrocloreto de cetirizina): Los microgránulos de baja friabilidad obtenidos anteriormente se sometieron a un enmascaramiento del sabor mediante coacervación con 2/1 de etilcelulosa/carbonato cálcico (micronizado), tal y como se describe en el Ejemplo 1.

10 Hidrocloreto de cetirizina ODT. 10 mg (como hidrocloreto de cetirizina): 82 g de micropartículas de sabor enmascarado y 531,6 g de microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con crospovidona (32,5 mg), un aromatizante de naranja (3,25 g), Sucralose (0,65 g) y se comprimieron para formar comprimidos con un peso medio de 650 mg y una dureza media de 97 N, a fin de demostrar la solidez del proceso de fabricación (enmascaramiento del sabor y formación de comprimidos) y para satisfacer unas especificaciones diana de disolución cuando se testa la disolución utilizando USP Apparatus 2 (50 rpm) en 0.1N HCl+0.01%Tween80.

15 Test de disolución de los ODT de los Ejemplos 2 y 3: Los comprimidos de los Ejemplos 2 y 3, junto con productos disponibles en el mercado, Zyrtec IR Tablets, 10 mg y Zyrtec Chewable Tablets, 10 mg se sometieron a un test de disolución utilizando USP Apparatus 2 en agua purificada USP y HPLC. Los perfiles de disolución se presentan en la Fig. 1.

Ejemplo 4

20 Estudio piloto FC en humanos: Se realizó un estudio piloto FC (farmacocinético) aleatorizado de cuatro grupos en 12 sujetos adultos sanos a los que se les administró (A1) una muestra de ODT de 10 mg preparado conforme a la presente invención (Ejemplo 3) con agua (designada como Invención-A1 en la Fig. 2), (A2) una muestra de ODT de 10 mg preparada de conformidad con la presente invención (Ejemplo 3) sin agua (designada como Invención-A2 en la Fig. 2), (B) un comprimido Zyrtec IR Tablet de 10 mg con agua, o (C) un comprimido Zyrtec Chewable Tablet de 10 mg con agua. Se tomaron muestras de sangre a las 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, y 24 horas y se determinaron las concentraciones plasmáticas por bioanálisis. Los perfiles de concentración plasmáticos se presentan en la Fig. 2. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 1. Las formulaciones ODT administradas con y sin agua se consideraron bioequivalentes tanto a Zyrtec IR como a los comprimidos masticables Zyrtec Chewable.

Tabla 1 Datos FC del estudio piloto de cetirizina

Parámetro FC	ODT con agua (A1)	ODT sin agua (A2)	Zyrtec IR Tablet con agua (B)	Zyrtec Chewable con agua (C)
AUC _{0-24 horas} (ng-hr/mL)				
AUC _{0-24 horas} 90% intervalo de confianza (CI) de	A1/A2: 0,9692-1,0779		A1/B: 0,9806-1,0589 A2/B: 0,9267-1,0668	A1/C: 0,9581-1,0379 A2/C: 0,9107-1,0452
Media de C _{max} (ng/mL)	187,44	189,15	191,40	198,14
C _{max} 90% CI	A1/A2: 0,9061-1,0158		A1/B: 0,8531-0,9718 A2/B: 0,8809-1,0225	A1/C: 0,8994-1,0005 A2/C: 0,9342- 1,0456
T _{max}	4,0 horas	4,0 horas	4,0 horas	4,0 horas

30 **Ejemplo 5 –Comparativa:**

35 Microgránulos de succinato de sumatriptán (carga de fármaco: aproximadamente 90% como sal): el succinato de sumatriptán (90%) y la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LV al 10% en peso) fueron granulados con agua en un granulador de alta fuerza de corte y secados en un horno al vacío con estantes. Estos microgránulos presentaban una baja friabilidad.

Succinato de sumatriptán de sabor enmascarado (carga de fármaco: aproximadamente 54%): Los microgránulos obtenidos anteriormente se sometieron a un enmascaramiento del sabor mediante coacervación en solvente con etilcelulosa solamente para una ganancia de peso de aproximadamente el 40% como en el Ejemplo 2.

5 Succinato de sumatriptán ODT 100 mg (como sumatriptán base): 259 mg de micropartículas recubiertas de sabor enmascarado con etilcelulosa solamente y 845 mg de microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con crospovidona (60 mg), un aromatizante de naranja (24 mg), Sucralose (12 mg) y se comprimieron para formar comprimidos con una fuerza de 1,5 ton y una dureza media de 70N, a fin de demostrar la solidez del proceso de fabricación (enmascaramiento del sabor y formación de comprimidos) y para satisfacer unas especificaciones diana de disolución.

Ejemplo 6 - Inventiva

10 Microgránulos de succinato de sumatriptán (carga de fármaco: aproximadamente 90%): El succinato de sumatriptán (90%) y la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LV al 10% en peso) se granularon con agua siguiendo el Ejemplo 5.

15 Succinato de sumatriptán de sabor enmascarado (carga de fármaco: aproximadamente 55%): Los microgránulos de baja friabilidad obtenidos anteriormente se sometieron a un enmascaramiento del sabor mediante coacervación en solvente con 2/1 de etilcelulosa/carbonato cálcico para una ganancia de peso de aproximadamente el 45% (o equivalente al 30% de etilcelulosa/15% de carbonato cálcico) como en el Ejemplo 1.

20 Succinato de sumatriptán ODT, 100 mg (como sumatriptán): 255 mg de micropartículas de sabor enmascarado y 849 mg de microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con crospovidona (60 mg), un aromatizante de naranja (24 mg), Sucralose (12 mg) y se comprimieron para formar comprimidos con una fuerza de 1,5 ton y una dureza media de 70N, a fin de demostrar la solidez del proceso de fabricación (enmascaramiento del sabor y formación de comprimidos). El test de disolución se realizó empleando USP Apparatus 2 (30 rpm) en 0.01N HC1.

25 Test de disolución de los ODT de los Ejemplos 5 y 6: El test de disolución de los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6 se realizó utilizando USP Apparatus 2 (30 rpm) en 0.01N HC1. Los datos de disolución se proporcionan en la Fig. 3. La formulación de ODT que contiene las micropartículas recubiertas de sabor enmascarado con etilcelulosa solamente se designa en la leyenda como Ejemplo 5 (Etilcelulosa), mientras que la formulación de comprimido que contiene micropartículas recubiertas de sabor enmascarado mediante la tecnología del formador de poros se designa como Ejemplo 6 (formador de poros).

Ejemplo 7 - Inventiva

30 Microgránulos de cetirizina (carga de fármaco: aproximadamente 20% de hidrocloreto de cetirizina): El HCl de cetirizina (20%), la celulosa microcristalina (70%) y la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LV al 10% en peso) se granularon con agua siguiendo el Ejemplo 2.

35 Microgránulos de sabor enmascarado (carga de fármaco: aproximadamente 12,2% de hidrocloreto de cetirizina): Los microgránulos de baja friabilidad obtenidos anteriormente se sometieron a un enmascaramiento del sabor mediante coacervación en solvente con 2/1 de etilcelulosa/carbonato cálcico (micronizado), tal y como se describe en el Ejemplo 3, salvo por el hecho de la coacervación se cargó tanto con etilcelulosa como con carbonato cálcico antes de calentar el ciclohexano (es decir, en lugar de añadir carbonato cálcico a una temperatura del producto de 60±2°C durante el ciclo de enfriamiento controlado por ordenador).

40 Test de disolución: Se testó la disolución de las Microcaps utilizando USP Apparatus 2 en agua purificada USP. Los datos de disolución se presentan en la Tabla 2. Los datos de disolución son similares a los obtenidos para las Microcaps del Ejemplo 3, lo que sugiere que tanto la etilcelulosa como el carbonato cálcico se pueden cargar en el depósito de coacervación al mismo tiempo, si es necesario.

45

Tabla 2 Datos de disolución de los comprimidos de hidrocloreuro de cetirizina del Ejemplo 7

Tiempo (minutos)	% disuelto (Formador de poros añadido con etilcelulosa)	% disuelto (Formador de poros añadido durante el enfriamiento)
0	0	0
5	9	13
10	20	29
15	30	40
30	52	65
45	68	78
60	79	86
120	97	98

Ejemplo 8 - Inventiva

5

10 Micropartículas de sabor enmascarado de cloruro de potasio (carga de fármaco: aproximadamente 80%): Los cristales de cloruro de potasio de malla 35-50 (35,4kg), Ethocel (6.72 kg), el polietileno (Epolene) como inductor de fase (2,2 kg), y el carbonato cálcico micronizado (2,88 kg) se suspenderían en ciclohexano en un depósito de coacervación de cinco galones. Se siguió el procedimiento de calentamiento habitual para disolver tanto Ethocel como Epolene en ciclohexano a 80°C. Posteriormente se siguió el ciclo de enfriamiento de temperatura programada para conseguir una distribución uniforme del formador de poros en toda la membrana de etilcelulosa. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las microcápsulas se filtrarían, lavarían con ciclohexano limpio para eliminar los restos de Epolene adheridos a las microcápsulas y se secarían para reducir los restos de solvente hasta unos límites aceptables. Las micropartículas de sabor enmascarado presentarían un sabor aceptable y satisfarían las especificaciones de disolución diana tanto en la saliva simulada a un pH de 6.8 como en 0.1NHCl a un pH de 1.2.

20 Cloruro de potasio ODT. 100 mg: Las micropartículas de sabor enmascarado (1,775 g), los microgránulos de dispersión rápida (3,100 g) y un aromatizante de naranja (15 g), Aspartame (20 g), y crospovidona (90 g) se mezclarían y comprimirían para formar comprimidos de 100 mg, de 1 g de peso, utilizando una prensa de comprimidos tipo Fette equipada con un sistema de lubricación externo. La liberación de fármaco satisfaría las especificaciones de disolución diana (no más de un 10% en cinco minutos en el fluido de saliva simulada a un pH de 6.8 y no menos de un 75% aproximadamente liberado en 30 minutos en 0.1N HCl).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado que comprende:

(a) una partícula central que contiene el fármaco, y

5 (b) una membrana coacervada en solvente que recubre dicha partícula central que contiene el fármaco, que comprende una combinación de un polímero no soluble en agua y un formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble a un ratio de 90/10 a 50/50, donde la cantidad de dicha membrana coacervada en solvente de revestimiento oscila entre el 10% y el 50% en peso, basándose en el peso de la partícula central recubierta que contiene el fármaco y esta partícula recubierta que contiene el fármaco tiene un tamaño de partícula medio no superior a 400 µm, y donde dicha composición presenta las propiedades siguientes:

10 (1) dicha composición presenta un enmascaramiento del sabor aceptable cuando la composición se coloca en la cavidad oral durante al menos 60 segundos; y

(2) dicha composición libera no menos del 75% del fármaco en 30 minutos, cuando se testa la disolución empleando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (Cestas@100 rpm en 900 mL de solución tampón a un pH de 1.2).

15 2. La *composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1* comprende asimismo:

(c) microgránulos de dispersión rápida con un tamaño de partícula medio no superior a 300 µm, y que comprenden: i) un dispersante y ii) un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, donde dichos microgránulos de dispersión rápida tienen un diámetro de partícula medio no superior a 30 µm, y

20 (d) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde dicha composición tiene forma de un comprimido y este comprimido presenta las propiedades siguientes:

(1) *una friabilidad no superior al 1%*; y

(2) se disuelve con la saliva en la cavidad bucal en el plazo de 60 segundos.

25 3. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1, donde dicha partícula central que contiene el fármaco comprende una perla recubierta del fármaco que contiene una partícula inerte recubierta con uno o más ingredientes activos farmacéuticos y un aglutinante polimérico.

4. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1, donde dicha partícula central que contiene el fármaco es un microgránulo o una perla esferonizada/extruída que comprende uno o más ingredientes activos farmacéuticos, un aglutinante polimérico, un diluyente/relleno hidrófilo y, opcionalmente, un aromatizante, un edulcorante y/o un dispersante.

30 5. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 2, donde dicha composición comprende micropartículas de sabor enmascarado que no liberan más del 10% del fármaco en tres minutos, cuando la disolución se testa en un fluido de saliva simulado (pH 6.7-7.4).

6. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1, donde dicho fármaco es un ingrediente activo farmacéuticamente aceptable que precisa de un enmascaramiento del sabor.

35 7. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1, donde dicho fármaco comprende un ingrediente activo farmacéutico seleccionado del grupo compuesto por cetirizina, fexofenadina, sumatriptán, eletriptán, zolmitriptán, ondasetrón, granisetrón, tiagabina, tizanidina, zolpidem, zaleplon, zafirlukast, montelukast, sildenafil, vardenafil, tadalafil, sus sales o mezclas de los mismos.

40 8. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1, donde dicho polímero no soluble en agua se selecciona del grupo compuesto por etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímero de éster metacrílico neutro, copolímeros de amonio metacrilato y mezclas de los mismos, y dicho formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble se selecciona del grupo compuesto por carbonato cálcico, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato férrico, hidróxido férrico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y mezclas de los mismos.

45 9. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 2, donde dicho polímero no soluble en agua se selecciona del grupo compuesto por etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímero de éster metacrílico neutro, copolímeros de amonio metacrilato y mezclas de los mismos, y dicho formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble se selecciona del grupo compuesto por carbonato cálcico, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato

férrico, hidróxido férrico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y mezclas de los mismos.

5 10. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 2, donde el ratio de dicho dispersante con respecto a dicho alcohol de azúcar, sacárido o combinación de los mismos en los microgránulos de dispersión rápida oscila entre 90/10 y 99/1.

11. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 2, donde el ratio de dichos microgránulos de dispersión rápida con respecto a las mencionadas micropartículas de sabor enmascarado oscila entre 5/1 y 1/1.

10 12. La composición de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 2, en forma de un ODT (comprimido bucodisoluble), donde dichos microgránulos de dispersión rápida comprenden un dispersante seleccionado del grupo compuesto por crospovidona, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de los mismos, y un alcohol de azúcar o sacárido seleccionado del grupo compuesto por manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de los mismos.

15 13. Un método para fabricar una composición de multipartículas de sabor enmascarado que comprende uno o más ingredientes activos farmacéuticos, donde dicho método comprende los pasos siguientes:

(a) preparación de las partículas centrales que contienen el fármaco y que comprenden uno o más ingredientes activos farmacéuticos, revistiendo con una solución que comprende un aglutinante polimérico y dicho ingrediente o ingredientes activos farmacéuticos unas partículas inertes en un revestidor de lecho fluido, o preparar microgránulos granulando uno o más ingredientes activos farmacéuticos, uno o más aglutinantes poliméricos, un relleno/diluyente hidrófilo y, opcionalmente, un aromatizante, un edulcorante y/o un dispersante en un granulador planetario o de alta fuerza de corte, o mediante granulación-extrusión, esferonización de uno o más ingredientes activos farmacéuticos, un aglutinante polimérico y uno o más rellenos/diluyentes; y

25 (b) aplicación en las partículas centrales que contienen el fármaco una membrana que comprende una mezcla de un polímero no soluble en agua y un formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble a un ratio de 90/10 a 50/50 mediante separación de fases inducida por temperatura en un sistema de solvente orgánico, comprendiendo dicha membrana de revestimiento aproximadamente entre un 10% y un 50% del peso total de las partículas recubiertas, donde dicha composición presenta las propiedades siguientes:

30 (1)dicha composición presenta un enmascaramiento del sabor aceptable cuando la composición se coloca en la cavidad oral durante al menos 60 segundos; y

(2)dicha composición libera no menos del 75% del ingrediente o ingredientes activos farmacéuticos en 30 minutos, cuando se testa la disolución empleando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (Cestas@100 rpm en 900 mL de solución tampón a un pH de 1.2).

35 14. El método de la reivindicación 13, que comprende también:

(c) granulación de un dispersante con un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, teniendo cada uno un diámetro de partícula medio no superior 30 µm, con agua o una mezcla de alcohol-agua, para producir gránulos con un tamaño de partícula medio no superior a 400 µm;

40 (d) mezcla de las micropartículas de sabor enmascarado del paso (b) con los microgránulos de dispersión rápida del paso (c) y, opcionalmente, con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables; y

(e) compresión de las micropartículas mezcladas de sabor enmascarado con los microgránulos de dispersión rápida del paso (d) hasta formar comprimidos, empleando una prensa para comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y los punzones,

donde dicha composición presenta al menos una de las propiedades siguientes:

45 (1)se dispersa con la saliva en la cavidad oral;

(2)no deja ningún regusto después de tragarla;

(3)proporciona una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis tras entrar en el estómago; o

50 (4)donde dicha composición, cuando se testa la disolución utilizando United States Pharmacopoeia Apparatus 1 (cestas@100 rpm en 900 mL de solución tampón) libera no más del 10% del ingrediente o los ingredientes activos farmacéuticos en unos tres minutos en una solución tampón de saliva simulada a un pH de 6.8.

15. El método de la reivindicación 14, donde dichos microgránulos de dispersión rápida comprenden un dispersante seleccionado del grupo compuesto por crospovidona, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio

reticulado e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y un alcohol de azúcar o sacárido seleccionado del grupo compuesto por manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de los mismos, teniendo cada uno un diámetro de partícula medio no superior a 30 µm, donde el comprimido adquiere la forma de un ODT (comprimido bucodisoluble).

- 5 16. El método de la reivindicación 13, donde dichas partículas centrales que contienen el fármaco están recubiertas con una mezcla de etilcelulosa no soluble en agua y carbonato cálcico a un ratio de 90/10 a 50/50 para una ganancia de peso no inferior al 10% y no superior al 50%, basándose en el peso total de la partícula recubierta.
17. El método de la reivindicación 13, donde las partículas centrales que contienen el fármaco se preparan aplicando una capa de una solución que comprende un aglutinante polimérico y uno o más ingredientes activos farmacéuticos sobre esferas de azúcar o esferas de celulosa en un revestidor de lecho fluido.
- 10 18. El método de la reivindicación 13, donde las partículas centrales que contienen el fármaco se preparan mediante un proceso de un granulador planetario o de alta velocidad de corte o dichas perlas se preparan mediante un proceso de granulación-extrusión-esferonización que comprende un ingrediente activo farmacéutico, un aglutinante polimérico y uno o más rellenos/diluyentes.
- 15 19. El método de la reivindicación 13, donde dicho polímero no soluble en agua se selecciona del grupo compuesto por etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros de amonio metacrilato y mezclas de los mismos, y dicho formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble se selecciona del grupo compuesto por carbonato cálcico, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato férrico, hidróxido férrico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y mezclas de los mismos.
- 20 20. El método de la reivindicación 13, donde el ingrediente o ingredientes activos farmacéuticos se seleccionan del grupo compuesto por antagonistas del receptor de la histamina H₂, inhibidores de la bomba de protones, agonistas de 5-HT₃, antagonistas del receptor de la histamina H₁, fármacos antiepilépticos, agonistas adrenérgicos de acción central, somníferos, fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, sales y mezclas de los mismos.
- 25 21. El método de la reivindicación 13, donde dicho ingrediente o ingredientes activos farmacéuticos se encuentran presentes en cantidades suficientes para ser administrados por vía oral a un paciente, conforme a un régimen de administración prescrito, para proporcionar eficacia terapéutica.
- 30 22. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 1, donde dicha partícula central que contiene el fármaco comprende un fármaco seleccionado del grupo compuesto por antagonistas del receptor de la histamina H₂, inhibidores de la bomba de protones, agonistas de 5-HT₃, antagonistas del receptor de la histamina H₁, fármacos antiepilépticos, agonistas adrenérgicos de acción central, somníferos, fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, sales y mezclas de los mismos.
- 35 23. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 2, donde dicha partícula central que contiene el fármaco comprende un fármaco antiepiléptico.
- 40 24. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 23, donde la partícula central que contiene el fármaco es una perla recubierta del fármaco que comprende una partícula inerte recubierta de un fármaco antiepiléptico y un aglutinante polimérico.
- 45 25. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 23, donde la partícula central que contiene el fármaco es un microgránulo que comprende un fármaco antiepiléptico, un aglutinante polimérico, un diluyente/relleno hidrófilo y, opcionalmente, un aromatizante, un edulcorante y/o un dispersante.
- 50 26. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 25, donde dicho polímero no soluble en agua se selecciona del grupo compuesto por etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímero de éster metacrílico neutro, copolímeros de amonio metacrilato y mezclas de los mismos, y dicho formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble se selecciona del grupo compuesto por carbonato cálcico, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato férrico, hidróxido férrico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y mezclas de los mismos.
27. La composición farmacéutica de multipartículas de sabor enmascarado de la reivindicación 25, donde dicho polímero no soluble en agua es etilcelulosa y el formador de poros orgánico o inorgánico gastrosoluble es carbonato cálcico.

Disolución de cetirizina ODT
Microcaps frente a comprimidos IR o masticables

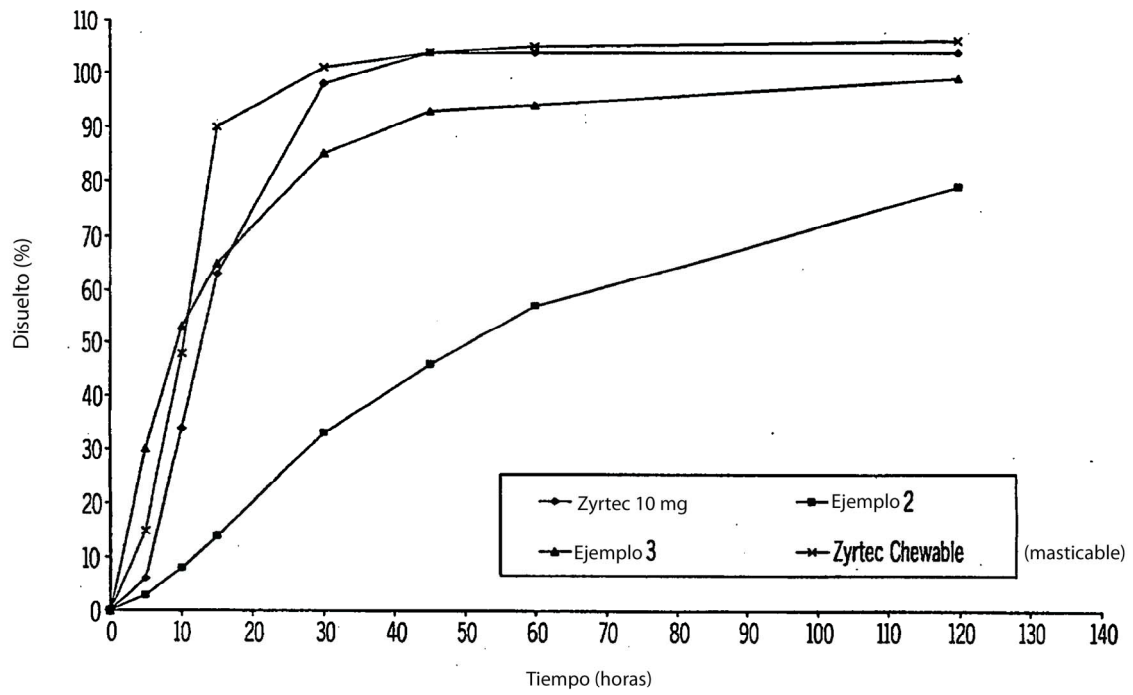


FIG. 1

Perfiles de concentración plasmática de cetirizina (ng/mL)
(Cetirizina HCl ODT IR o comprimidos de liberación rápida)

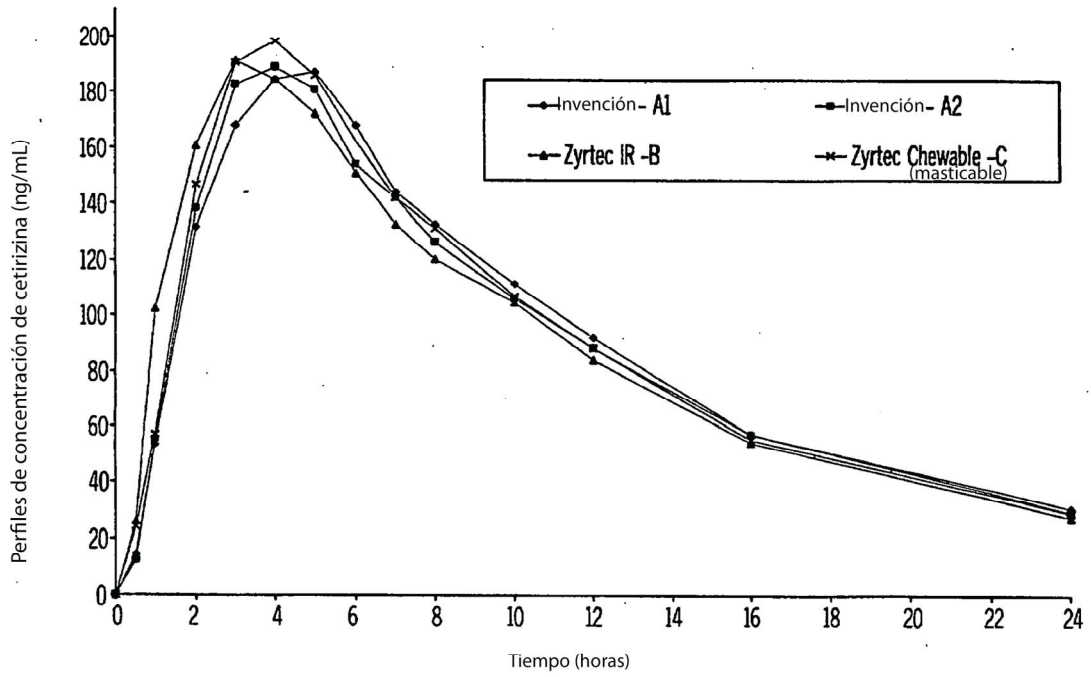


FIG. 2

Disolución de succinato de sumatriptán ODT
Microcaps frente a comprimidos IR o de liberación rápida

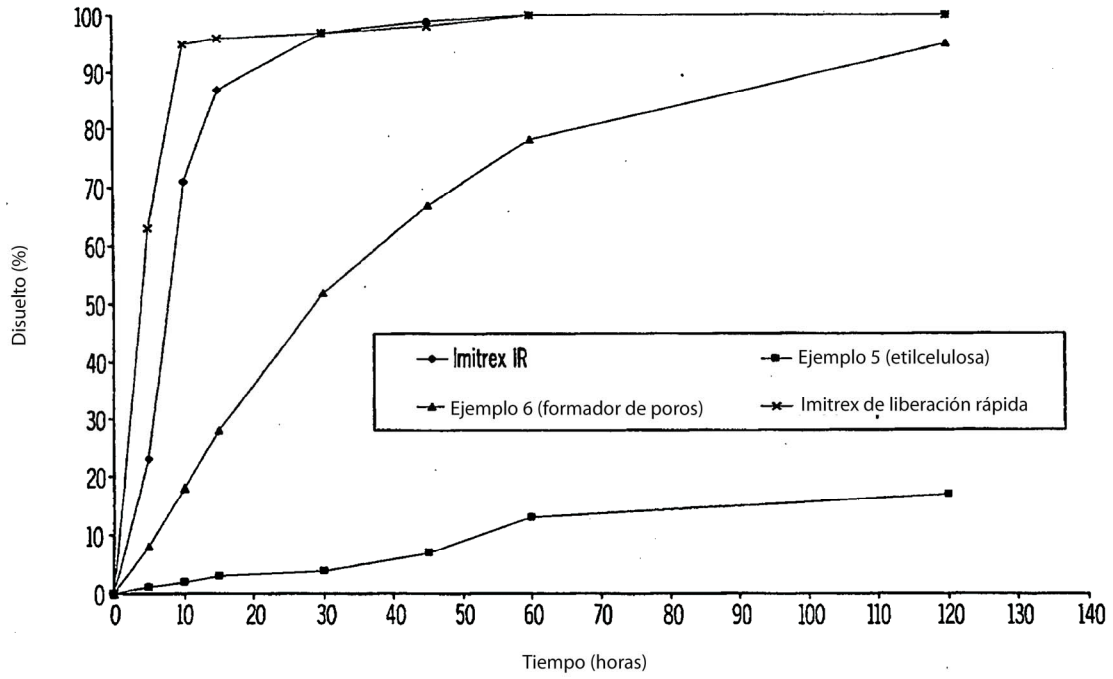


FIG. 3