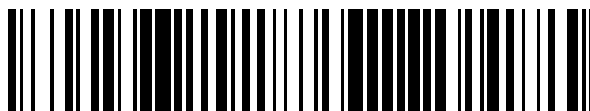


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 347**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2005 E 05818156 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1802285**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de sabor enmascarado con agentes porogénicos
gastrosolubles**

30 Prioridad:

21.10.2004 US 621144 P

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

26.06.2013

73 Titular/es:

**APTALIS PHARMATECH, INC. (100.0%)
845 Center Drive
Vandalia, OH 45377, US**

72 Inventor/es:

**LAI, JIN-WANG;
VENKATESH, GOPI M. y
QIAN, KEN KANGYI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 409 347 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 con agentes porogénicos gastrosolubles

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición de comprimido bucodispersable (CBD) que incluye micropartículas de sabor enmascarado de uno o más ingredientes farmacéuticos activos aptos para la administración oral para el tratamiento de enfermedades, y microgránulos de dispersión rápida que incluyen un agente disgregante y un alcohol del azúcar o un sacárido, o bien una mezcla de ambos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula no superior a 30 μm . La composición CBD multiparticulada contiene microgránulos de dispersión rápida y partículas de núcleo que contienen un fármaco (cristales o gránulos, perlas o pellets de uno o varios ingredientes farmacéuticos activos), recubiertos por una membrana enmascaradora del sabor formada por un polímero no hidrosoluble en combinación con uno o varios agentes porogénicos tales como sales inorgánicas u orgánicas que son prácticamente insolubles en agua y saliva, pero solubles en un tampón ácido.

La composición CBD multiparticulada se disgrega rápidamente en contacto con la saliva al introducirla en la cavidad oral, formando una suspensión fluida y fácil de ingerir que contiene partículas recubiertas que proporcionan un enmascaramiento aceptable y asegura una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis al llegar al estómago, aumentando así las probabilidades de lograr la bioequivalencia con el producto de liberación inmediata (LI) de referencia. La invención proporciona además un método para la fabricación de comprimidos bucodispersables que contienen microgránulos de dispersión rápida y micropartículas con un enmascaramiento aceptable del sabor (cristales, pellets, gránulos o perlas que contienen el fármaco) con un tamaño de partícula promedio no superior a alrededor de 400 μm , más concretamente no superior a alrededor de 300 μm , a fin de proporcionar una sensación suave en boca que no deje regusto (textura no arenosa o sabor no calcáreo) tras la ingestión de la suspensión.

Antecedentes de la invención

Existen dos tipos ampliamente extendidos de formas farmacéuticas para la medicación por administración oral: comprimidos y cápsulas. Sin embargo, tales formas farmacéuticas comportan varios inconvenientes. Por ejemplo, se estima que el 50 % de la población tiene problemas para ingerir comprimidos (véase Seager en Journal of Pharmacol, and Pharm. 50, páginas 375-382, 1998); la ingestión de comprimidos o cápsulas resulta especialmente difícil para personas de edad avanzada, y es difícil medicar a niños que son incapaces o se resisten a tragar comprimidos o cápsulas. Esto da lugar a una adherencia deficiente al tratamiento o incluso a su incumplimiento, con el consiguiente impacto negativo sobre la eficacia del tratamiento. El sabor amargo de muchos principios activos impide esparcir fácilmente la medicación sobre alimentos tales como compota de manzana, un método habitualmente utilizado para administrar la medicación a los niños. La forma farmacéutica convencional en cápsula o comprimido también es inconveniente para personas que están desplazándose continuamente y que a menudo no tienen acceso inmediato a agua potable o bebidas. No hace mucho tiempo se introdujeron los comprimidos masticables que contienen partículas de sabor enmascarado y que pueden masticarse sin liberar un sabor amargo, y tales comprimidos lograron una buena acogida por parte de los niños.

Los núcleos que contienen el fármaco amargo incorporados en comprimidos masticables poseen recubrimientos gruesos consistentes básicamente en polímeros no hidrosolubles tales como la etilcelulosa, para resistir la fractura durante la compresión del comprimido y/o durante la masticación y la liberación concomitante del principio activo amargo. Por consiguiente, la liberación sustancialmente completa del fármaco desde tales comprimidos masticables en el tracto gastrointestinal tarda un mínimo de 2 horas. Más recientemente se han introducido formas farmacéuticas en comprimidos bucodispersables (CBD), los cuales se disuelven o se disgregan rápidamente en la cavidad oral y por lo tanto pueden tomarse sin agua. Estos medicamentos resultan cómodos tanto para personas de edad avanzada como para niños o personas que se desplazan constantemente.

Una formulación de comprimido bucodispersable ideal que contiene microgránulos de dispersión rápida y micropartículas que contienen el fármaco (cristales, pellets, gránulos o perlas que contienen el fármaco), recubiertos por una membrana enmascaradora del sabor (si fuera necesaria) debería disgregarse rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad oral, formando una suspensión fluida y fácil de ingerir que contiene partículas de fármaco de sabor enmascarado con un diámetro promedio de partícula no superior a alrededor de 400 μm , a fin de proporcionar una sensación suave en boca que no deje regusto (esto es, liberación escasa o mínima del fármaco con una textura no arenosa y sabor no calcáreo) hasta su deglución, y debería proporcionar una liberación rápida y sustancialmente completa al llegar al estómago, a fin de ser bioequivalente al producto de referencia.

Como ya se ha indicado, la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos presentes en el mercado son amargos en mayor o menor medida. A fin de eliminar/minimizar la liberación del fármaco en la cavidad oral, aplicando el estado de la técnica previo habitualmente se enmascaraba el sabor amargo del fármaco incorporando una membrana polimérica gruesa alrededor de la partícula de fármaco, generalmente mediante microencapsulación (coacervación por separación de fases) o recubrimiento de lecho fluidizado para preparar formas farmacéuticas de

liberación inmediata (comprimidos masticables, dispersiones, sobres, suspensiones). Sin embargo, el recubrimiento con polímeros insolubles en agua, tales como etilcelulosa (EC), acetato de celulosa (AC), acetofalato de celulosa, acetato de polivinilo, polímeros Eudragit® RS, RL, L, S y NE30D, resulta en unos perfiles de disolución más lentos y, con no poca frecuencia, en unas propiedades de liberación sostenida.

Algunos productos comercializados, que son típicamente formas farmacéuticas de liberación inmediata con base convencional o efervescente, presentan una entrada en acción rápida con un $T_{máx}$ de alrededor de una hora o menos. Una consecuencia indeseable del enmascaramiento del sabor utilizando un polímero no hidrosoluble por sí solo o en combinación con un polímero hidrosoluble suele ser una liberación más lenta del fármaco en el tracto gastrointestinal. Eudragit E (EPO o E1 00), un copolímero compuesto por metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres neutros de ácido metacrílico con un peso molecular promedio de 150 000 y un pK_a de 6,3, es soluble en fluido gástrico por debajo de un pH de 5, mientras que se hincha y/o es permeable en agua y soluciones tampón por encima de un pH de 5,0. La saliva suele situarse en un rango de pH comprendido entre 6,7 y 7,4. Por lo tanto, es probable que se consiga un enmascaramiento eficaz del sabor en la cavidad oral, aunque tan solo durante un tiempo muy limitado, si el núcleo de fármaco está recubierto por Eudragit E100/EPO exclusivamente o en combinación con un agente hidrosoluble.

Desde un punto de vista farmacéutico y práctico, los inventores de la presente invención han examinado diversos métodos de enmascaramiento del sabor de ingredientes farmacéuticos activos amargos adecuados para su incorporación a comprimidos bucodispersables que tengan la propiedad de disgregarse rápidamente en la cavidad oral sin dejar regusto (buena sensación cremosa en boca) y que además proporcionen una liberación rápida sustancialmente completa de la dosis en el estómago, incrementando así las probabilidades de alcanzar la bioequivalencia con el producto de referencia. El método de producción de micropartículas de sabor enmascarado (tamaño promedio de partícula de aproximadamente 100-400 μm) conforme a la presente invención que contengan uno o varios ingredientes farmacéuticos activos amargos incluye el recubrimiento con una membrana de las partículas del núcleo que contienen el fármaco (cristales, microgránulos, perlas recubiertas de fármaco o extruidas/esferonizadas) con una mezcla de un polímero no hidrosoluble, como por ejemplo etilcelulosa o acetato de polivinilo, y uno o varios agentes porogénicos gastrosolubles, tales como sales inorgánicas u orgánicas, en una proporción aproximada de 50/50 a 95/5 para un incremento del peso no inferior a aproximadamente el 5 % y no superior a aproximadamente el 50 %, basado en el peso total de la partícula recubierta. Estos agentes porogénicos gastrosolubles son insolubles tanto en agua como en saliva, pero solubles en un fluido gástrico (por ejemplo, carbonato de calcio u óxido de magnesio). Además, las microcápsulas preparadas conforme a la presente invención pueden producirse para que exhiban los criterios especificados (a saber, distribución deseada del tamaño de las partículas y liberación escasa o mínima del principio activo amargo en la boca (eliminando así el regusto) y liberación rápida de la dosis desde las micropartículas de sabor enmascarado al entrar en el estómago) que las hagan aptas para su incorporación a comprimidos bucodispersables.

La eficacia enmascaradora del sabor se mide en % de la dosis liberada en saliva simulada con un pH de 6,7-7,4. Cuanto menor sea el % de liberación, tanto más eficaz es el enmascaramiento del sabor. Se considera que una composición farmacéutica con no más del 10 % de la dosis liberada en unos 3 minutos en una saliva simulada (el tiempo de permanencia en la boca más largo previsto para las micropartículas de sabor enmascarado) posee un enmascaramiento aceptable del sabor. Por otra parte, la liberación del fármaco tras la administración oral se evalúa midiendo el porcentaje de la dosis liberada en un pH ácido de aproximadamente 1,2. Cuanto más rápida sea la liberación en el estómago del fármaco desde las micropartículas de sabor enmascarado, tanto mayores serán las probabilidades de ser bioequivalente al producto de referencia. Una liberación no inferior a aproximadamente el 60 % de la dosis en alrededor de 30 minutos en el tampón ácido se considera aceptable para lograr la bioequivalencia con respecto al producto de referencia. US 2004/137156A divulga formas farmacéuticas de sabor enmascarado

Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones y proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para producir micropartículas de sabor enmascarado y comprimidos bucodispersables. De acuerdo con realizaciones particulares, las composiciones proporcionan un enmascaramiento eficaz del sabor, una sensación suave en boca (regusto escaso o inexistente) y liberación rápida/completa al llegar al estómago, aumentando así las probabilidades de alcanzar la bioequivalencia con respecto al producto de referencia.

Las composiciones multiparticuladas contienen partículas de núcleo de sabor enmascarado (cristales o gránulos, perlas o pellets que contienen uno o varios ingredientes farmacéuticos activos de sabor amargo) con una mezcla de un polímero no hidrosoluble como la etilcelulosa y un agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble, como por ejemplo carbonato de calcio. La membrana enmascaradora del sabor puede aplicarse mediante recubrimiento de lecho fluidizado. La composición de sabor enmascarado preparada conforme a la presente invención libera rápidamente el fármaco, esto es, no menos de aproximadamente el 60 % de la dosis se libera en 30 minutos al someterla a ensayo de disolución utilizando el Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm) o el Aparato 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N. Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido bucodispersable consistente en (i) microgránulos de dispersión rápida que contienen (a) un agente disgregante y (b) un alcohol del azúcar, un sacárido o una combinación de ambos, cuyo

tamaño promedio de partícula no es superior a aproximadamente 30 µm (ii) y micropartículas de uno o varios ingredientes farmacéuticos activos de sabor amargo enmascarado con una membrana polimérica compuesta por una mezcla de un polímero no hidrosoluble y un agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble, como por ejemplo carbonato de calcio, y (iii) opcionalmente otros excipientes farmacológicamente aceptables. Conforme a realizaciones particulares, estos comprimidos bucodispersables poseen las propiedades de disgregarse en contacto con la saliva en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos, formando una suspensión fluida y fácil de ingerir que no deja regusto (buena sensación cremosa en boca) y que libera rápidamente la dosis al llegar al estómago, incrementando así las probabilidades de ser bioequivalente al producto de referencia.

Una composición farmacéutica multiparticulada de sabor enmascarado, consistente en:

- (a) una partícula de núcleo (cristal, gránulo, pellet, perla o similar) que contiene el fármaco;
- (b) se divulga una membrana enmascaradora del sabor sobre dicha partícula de núcleo que contiene el fármaco, consistente en una combinación de un polímero no hidrosoluble y un agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble, en una proporción que va desde aproximadamente 95/5 a aproximadamente 50/50, con un grosor comprendido entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 %, basado en el peso de la partícula recubierta y en un tamaño promedio de partículas no superior a aproximadamente 400 µm.

La composición acredita habitualmente un enmascaramiento aceptable del sabor cuando se sitúa en la cavidad oral durante 3 minutos, más particularmente durante 2 minutos, en algunos casos durante 60 segundos, y en particular hasta que se ingiere, dejando un regusto escaso o sin dejar regusto (es decir, percibiendo una textura no arenosa o un sabor no calcáreo) y la composición proporciona una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis al entrar en el estómago, esto es, libera no menos de aproximadamente el 60 % de la dosis en 30 minutos al someterla a ensayo de disolución utilizando el Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm en 900 ml de tampón con un pH de 1,2).

Se divulga asimismo una composición farmacéutica multiparticulada de sabor enmascarado en forma de CBD (comprimido bucodispersable), que se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos, formando una suspensión fluida y fácil de ingerir (sin textura arenosa o regusto calcáreo). El comprimido bucodispersable puede incluir la partícula de núcleo que contiene el fármaco (cristal, gránulo, pellet, perla o similar), con una membrana enmascaradora del sabor sobre la partícula de núcleo que contiene el fármaco. La membrana enmascaradora del sabor puede consistir en un polímero no hidrosoluble y un agente porogénico gastrosoluble, en una proporción que va desde aproximadamente 95/5 a aproximadamente 50/50, con un grosor comprendido entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 %, basado en el peso de la micropartícula recubierta y con un tamaño promedio de partículas no superior a aproximadamente 400 µm, o en algunas realizaciones no superior a aproximadamente 300 µm. El comprimido bucodispersable (CBD) puede incluir también un microgránulo de dispersión rápida con un tamaño promedio de partículas no superior a aproximadamente 300 µm, o en algunas realizaciones no superior a aproximadamente 200 µm, consistente en un agente disgregante y un alcohol del azúcar, un sacárido o bien una combinación de ambos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula no superior a aproximadamente 30 µm, y opcionalmente excipientes farmacológicamente aceptables de uso habitual en formulaciones de CBD, a saber: aromas, un edulcorante, agentes colorantes y otros agentes disgregantes.

El CBD conforme a una realización presenta las siguientes propiedades:

- 1) se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos, formando una suspensión homogénea y fácil de ingerir que contiene micropartículas de sabor enmascarado, y
- 2) las micropartículas de sabor enmascarado proporcionan una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis al entrar en el estómago.

El CBD puede incluir micropartículas de sabor enmascarado que demuestran un efecto eficaz de enmascaramiento del sabor al liberar no más del 10 % en aproximadamente 3 minutos (el tiempo habitual de permanencia en la cavidad oral más largo previsto para el CBD) cuando se somete a ensayo de disolución en una saliva simulada (pH ~7,0), y liberando no menos del 60 % de la dosis en aproximadamente 30 minutos cuando se somete a prueba de disolución en HCl 0,1 N.

También se aporta un método de fabricación de una composición multiparticulada de sabor enmascarado, en la que la forma farmacéutica incluye uno o varios ingredientes farmacológicamente activos en cantidades suficientes para ser administrados oralmente a un paciente conforme a un régimen de dosificación prescrito para proporcionar eficacia terapéutica.

La composición farmacéutica multiparticulada de sabor enmascarado puede incluir cualquier ingrediente activo farmacéuticamente aceptable que requiera enmascaramiento del sabor.

De acuerdo con realizaciones particulares, el método para la preparación de una composición multiparticulada de sabor enmascarado incluye recubrir con un fármaco farmacéuticamente aceptable una partícula inerte procedente de una solución aglutinante polimérica seleccionada del grupo formado por esferas de azúcar y esferas de celulosa. Puede utilizarse el recubrimiento en lecho fluidizado o en bombo para aplicar la solución activa y aglutinante polimérica.

De acuerdo con ciertas realizaciones, las partículas del núcleo pueden ser cristales con una distribución deseada del tamaño de partículas, perlas, microgránulos o pellets que contienen uno o varios ingredientes farmacéuticos activos que requieran enmascaramiento del sabor.

La composición farmacéutica multiparticulada de sabor enmascarado puede incluir una partícula de núcleo, que contiene el fármaco, que es una perla recubierta de fármaco formada por una partícula inerte como por ejemplo una esfera de azúcar, una esfera de celulosa o una esfera de dióxido de silicón recubierta por uno o varios principios activos farmacéuticamente aceptables procedentes de una solución aglutinante polimérica.

De acuerdo con ciertas realizaciones, la partícula que contiene el fármaco puede ser un microgránulo o un pellet extruido/esferonizado que contiene uno o varios ingredientes activos farmacéuticamente aceptables, un aglutinante polimérico que confiere características resilientes a los microgránulos secos, un relleno/diluyente hidrófilo y opcionalmente un aroma, un edulcorante y/o un agente disgregante.

Los microgránulos de uno o varios ingredientes farmacéuticos activos pueden prepararse mediante un proceso de granulación supercortante convencional o por movimiento planetario, o bien pueden prepararse los pellets mediante un proceso de granulación-extrusión-esferonización convencional que incluye un ingrediente farmacéutico activo, un aglutinante polimérico y uno o varios rellenos/diluyentes.

El polímero no hidrosoluble (p. ej. etilcelulosa con una viscosidad promedio de 10 cps) y el agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble (p. ej. carbonato de calcio u óxido de magnesio) están presentes en una proporción del peso que va desde aproximadamente 95/5 a 50/50, más concretamente desde aproximadamente 85/15 a 65/35, y el grosor de la membrana puede variar entre aproximadamente el 5 % y el 50 %, más concretamente desde aproximadamente el 10 % al 30 % del peso, dependiendo de las realizaciones concretas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la formulación CBD multiparticulada de sabor enmascarado incluye microgránulos de dispersión rápida, en una proporción de entre aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 % del peso del comprimido, que incluyen un agente disgregante (p. ej. crospovidona) y un alcohol del azúcar (p. ej. manitol) o un sacárido (p. ej. lactosa) o una combinación de ambos, teniendo cada alcohol del azúcar o sacárido un diámetro promedio de partícula no superior a aproximadamente 30 μm y una proporción entre el alcohol del azúcar o sacárido y el disgregante que varía entre aproximadamente 90/10 y aproximadamente 99/1.

De acuerdo con realizaciones particulares de la presente invención, los microgránulos de dispersión rápida y las micropartículas de sabor enmascarado pueden estar presentes en una proporción de entre aproximadamente 6/1 a 2/1, más concretamente de entre aproximadamente 4/1 a 3/1, a fin de obtener una sensación en boca suave.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, también se aporta un método de fabricación de una composición multiparticulada de sabor enmascarado que contiene uno o varios ingredientes farmacéuticos activos. El método puede abarcar los pasos de:

a) preparar partículas de núcleo (cristales con una distribución de tamaño de partículas de 20 -500 μm , más concretamente de 30-300 μm , perlas, microgránulos o pellets) compuestas por uno o varios ingredientes farmacéuticos activos, en forma de gránulos mediante un proceso de granulación convencional, en forma de perlas mediante el recubrimiento con un fármaco de partículas inertes procedentes de una solución aglutinante polimérica en un equipo de lecho fluidizado, o en forma de microgránulos o de pellets mediante granulación convencional de uno o varios ingredientes farmacéuticos activos, uno o varios aglutinantes poliméricos, un relleno/diluyente hidrófilo y opcionalmente un aroma, un edulcorante y/o un agente disgregante, o bien un proceso de granulación-extrusión-esferonización; y

b) recubrir partículas de núcleo mediante la aplicación de una membrana consistente en una mezcla (en una proporción de entre 95/5 y 50/50) de etilcelulosa no hidrosoluble y un agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble, como por ejemplo carbonato de calcio, disuelta/dispersada en una mezcla de acetona y agua purificada, representando la membrana de recubrimiento aproximadamente entre el 5 % y el 50 % tomando como base el peso total de las partículas recubiertas.

La composición puede exhibir las siguientes propiedades:

a) un enmascaramiento aceptable del sabor cuando se sitúa la composición en la cavidad oral durante 3 minutos, más concretamente durante 2 minutos y en ciertas realizaciones durante 60 segundos, y en otras realizaciones

distintas hasta que se ingiere sin dejar regusto; y

5 b) liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis al entrar en el estómago, esto es, libera no menos de aproximadamente el 60 % de la dosis en 30 minutos al someterla a ensayo de disolución utilizando el Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm) o el Aparato 2 (palas a 50 rpm en 900 ml de tampón con un pH de 1,2).

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, el método incluye los pasos de:

10 a) preparar partículas de núcleo (cristales con una distribución de tamaño de partículas de 20 -500 μm , más concretamente de 50-300 μm , perlas, microgránulos o pellets) compuestas por uno o varios ingredientes farmacéuticos activos, de la manera anteriormente descrita;

15 b) enmascarar el sabor de las partículas de núcleo mediante la aplicación de una membrana consistente en una mezcla de agente porogénico inorgánico u orgánico no hidrosoluble y gastrosoluble, de la manera anteriormente descrita, representando la membrana de recubrimiento aproximadamente entre el 5 % y el 50 % tomando como base el peso total de las partículas recubiertas;

20 c) granular un agente disgregante como por ejemplo crospovidona con un alcohol del azúcar, un sacárido o bien una combinación de ambos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula no superior a 30 μm , con agua o una mezcla de alcohol y agua en un granulador convencional y secar en un equipo de lecho fluidizado para obtener gránulos con un tamaño promedio de partícula no superior a 400 μm (más concretamente no superior a 300 μm);

25 d) mezclar micropartículas de sabor enmascarado del paso (b) con microgránulos de disgregación rápida del paso (c) en una proporción de entre aproximadamente 1/6 y aproximadamente 1/2, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente aromatizante (<0,5 % porcentaje en peso), un agente colorante (<0,5 % porcentaje en peso), un edulcorante (<0,5 % porcentaje en peso) y un agente disgregante adicional (hasta 5 % porcentaje en peso); y

30 e) comprimir para obtener comprimidos utilizando una prensa rotativa para la fabricación de comprimidos convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y los punzones.

El CBD puede exhibir las siguientes propiedades:

35 1) se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad oral, formando una suspensión fluida y fácil de ingerir que contiene micropartículas de sabor enmascarado,

40 2) no deja regusto tras la ingestión (sin sensación arenosa o calcárea en boca),

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

45 4) al someterlo a ensayo de disolución utilizando el Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm) o el Aparato 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de tampón, el CBD libera no más del 10 % de la dosis en aproximadamente 3 minutos en un tampón de saliva simulada con un pH de 6,8 y en no menos de aproximadamente el 60 % de la dosis en aproximadamente 30 minutos en un tampón ácido con un pH de 1,2.

50 Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención se esclarecen mediante la descripción detallada y los ejemplos presentados en posteriores apartados.

Descripción breve de los dibujos

55 FIG. 1 ilustra el impacto del agente porogénico en la disolución en HCl 0,1 N de las perlas de clorhidrato de difenhidramina de sabor enmascarado del Ejemplo 1;

FIG. 2 ilustra los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de perlas de cloruro de difenhidramina de sabor enmascarado exclusivamente con etilcelulosa del Ejemplo 2;

60 FIG. 3 ilustra el impacto del agente porogénico en los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de perlas de clorhidrato de difenhidramina de sabor enmascarado del Ejemplo 3;

FIG. 4 ilustra los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de perlas de clorhidrato de difenhidramina de sabor enmascarado exclusivamente con acetato de polivinilo del Ejemplo 4; y

65 FIG. 5 ilustra los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de perlas de dihidrocloruro de cetirizina de sabor enmascarado

con etilcelulosa/carbonato de calcio del Ejemplo 5;

Descripción detallada de la invención

5 Los términos «fármaco», «activo» o «ingrediente farmacéutico activo», tal como aquí se usan, incluyen la base, cualquier sal, estereoisómero o mezclas de ambos farmacológicamente aceptables. Los términos representan cualquier agente terapéutico indicado para la administración oral. Los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, sin limitarse a estos, analgésico AINE, antagonista del receptor de la histamina tipo H₁, antagonista del receptor de la histamina tipo H₂, antagonista del receptor 5-HT₁, antagonista del receptor 5-HT₃, fármaco antiepiléptico, agonista adrenérgico de acción central, somnífero, antagonista del receptor de leucotrieno, y un fármaco para el tratamiento de la disfunción eréctil que requieran enmascaramiento del sabor. Los ejemplos específicos del agente terapéutico utilizado en varias realizaciones de esta invención incluyen uno o varios del grupo formado por sumatriptán, eletriptán, cetirizina, zafirlukast, montelukast, famotidina, ranitidina, tiagabina, fexofenadina, tizanidina, alprazolam, ondansetrón, granisetron, zolpidem, zaleplón, sildenafil, tadalafil y similares.

15 A no ser que se indique otra cosa, todos los porcentajes y las proporciones están calculados en peso.

no ser que se indique otra cosa, todos los porcentajes y las proporciones están calculados basándose en la composición total.

20 Puede utilizarse un medio acuoso o un medio disolvente farmacéuticamente aceptable para preparar partículas de núcleo que contienen el fármaco para el enmascaramiento del sabor, a saber, perlas mediante el recubrimiento con fármaco de esferas de azúcar inertes en un equipo de lecho fluidizado. Ejemplos de disolventes útiles incluyen, sin limitarse a estos, acetona, etanol, isopropanol (IPA), agua o una mezcla de estos. El tipo de aglutinante formador de película que se utiliza para aglutinar el fármaco hidrosoluble para ligar el fármaco hidrosoluble a la esfera de azúcar inerte no es crítico, pero habitualmente se utilizan aglutinantes hidrosolubles, solubles en alcohol o solubles en acetona/agua. Puede utilizarse un aglutinante como por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), en concentraciones de aproximadamente el 0,5 al 10 % en peso, basado en las perlas recubiertas de fármaco. El fármaco puede estar presente en esta formulación de recubrimiento en forma de solución, o puede estar suspendido en un contenido sólido de hasta el 35 % en peso, dependiendo de la viscosidad de la formulación del recubrimiento.

35 Los cristales de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) amargo con un tamaño de partículas deseado en el rango desde aproximadamente 20 µm a: 500 µm, más concretamente desde aproximadamente 50 µm a 300 µm, pueden ser objeto de un enmascaramiento directo del sabor. Alternativamente, microgránulos que contienen fármaco molido o micronizado pueden producirse granulando en un granulador supercortante el principio activo y un relleno/diluyente adecuado (si fuera preciso) con un aglutinante polimérico que confiere características resilientes a los microgránulos secados para resistir el desgaste debido a la fluidización durante el recubrimiento en lecho fluidizado para el enmascaramiento del sabor. Las cantidades relativas de principio activo, aglutinante y relleno/diluyente opcional pueden variar considerablemente dependiendo del principio activo en concreto y de la forma farmacéutica. Los microgránulos preparados de acuerdo con este aspecto de la invención contendrán entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 95 %, más concretamente entre aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 90 %, de principio activo y hasta aproximadamente un 15 % de aglutinante con cualquier relleno/diluyente opcional estando presente en un porcentaje comprendido entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 90 %, más concretamente entre aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 80 % en peso de los microgránulos.

50 Ejemplos de aglutinantes poliméricos útiles incluyen, pero sin limitarse a estos, hidroxipropilcelulosa (Klucel® LF de Aqualon), almidón modificado (p. ej., Starch 1551 y Starch 1500, comercializados por National Starch y Colorcon, respectivamente), Kollidon® VA 64, poli (vinilpirrolidona-co-vinilacetato) de BASF, e hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 cps o superior (p. ej., Methocel K100LV y Metolose K400 comercializados por Dow Chemical y Shin Etsu Chemicals, respectivamente) en solitario o en combinación con un aglutinante de uso generalizado como el PVP (polivinilpirrolidona) o hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 15 cps o inferior.

55 Ejemplos de rellenos/diluyentes farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, pero sin limitarse a estos, manitol, lactosa, celulosa microcristalina, sulfato de potasio, fosfato de calcio, almidón modificado y mezclas de estos.

60 Los polímeros no hidrosolubles adecuados para el enmascaramiento del sabor de fármacos amargos mediante recubrimiento en equipo de lecho fluidizado incluyen, pero sin limitarse a estos, etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, copolímeros de metacrilato disponibles con el nombre comercial «Eudragit» (tipos RL, RS y NE30D) y mezclas de estos. El agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble es insoluble en agua y saliva pero es fácilmente soluble en condiciones ácidas. Ejemplos de agentes porogénicos útiles incluyen, pero sin limitarse a estos, carbonato de calcio, 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, así como mezclas de estos. La proporción entre polímero no hidrosoluble y el agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble para producir partículas de sabor enmascarado variará entre aproximadamente 95/5 y aproximadamente 50/50, o en algunas realizaciones entre

aproximadamente 85/15 y 65/35, con un grosor comprendido entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 %, más concretamente entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 30 % del peso de la perla recubierta;

5 Las membranas aquí descritas también pueden incluir uno o varios plastificantes. Ejemplos representativos de plastificantes que pueden utilizarse para plastificar las membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de tri-n-butilo acetilo, ftalato de dietilo, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados y similares, así como mezclas de estos. El plastificante puede contener típicamente aproximadamente un 10-30 % o aproximadamente un 5-15 % basado en el peso del polímero seco, dependiendo del uso de las dispersiones o soluciones de polímeros.

10 Las composiciones CBD aquí descritas también incluyen microgránulos de dispersión rápida. Uno o varios alcoholes del azúcar y/o sacáridos y un disgregante se granulan en un granulador supercortante y se secan en un equipo de lecho fluidizado para producir microgránulos de dispersión rápida. Los microgránulos de dispersión rápida contendrán típicamente disgregante y alcohol del azúcar y/o sacárido en una proporción que varía entre aproximadamente 90/10 y aproximadamente 99/1, o en algunas realizaciones entre aproximadamente 90/10 y aproximadamente 95/5 en peso. Ejemplos de alcoholes del azúcar útiles incluyen, pero sin limitarse a estos, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos. Ejemplos de sacáridos útiles incluyen, pero sin limitarse a estos, lactosa, sacarosa, maltosa y mezclas de estos. Cada alcohol del azúcar o sacárido se caracteriza por un tamaño promedio de partícula no superior a aproximadamente 30 μm . Un agente disgregante o un así llamado agente superdisgregante puede seleccionarse del grupo formado por crospovidona (PVP entrecruzado), glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de estos.

15 Las composiciones CBD pueden incluir también agente disgregante adicional separado de los microgránulos de dispersión rápida. El agente disgregante adicional puede estar presente en la formulación CBD en un porcentaje de hasta el 10 % basado en el peso del comprimido.

20 Se entiende que, si bien se ha descrito la invención junto con realizaciones específicas de la invención, tanto la descripción que antecede como los ejemplos presentados a continuación pretenden ilustrar y en ningún caso limitar el alcance de la invención. Cualquier modificación dentro del alcance de la invención será obvia para cualquier cualquier experto en la materia a la que pertenece la invención.

25 Un método ejemplar de producción de micropartículas de sabor enmascarado (tamaño promedio de partícula de aproximadamente 100-400 μm) que contengan uno o varios ingredientes farmacéuticos activos de sabor amargo incluye (i) la preparación de partículas que contengan el fármaco (cristales con un rango de tamaño de partículas deseado, microgránulos, perlas recubiertas de fármaco o extruidas/esferonizadas) y (ii) el recubrimiento con una membrana de las partículas que contienen el fármaco para enmascarar el sabor. Los cristales de un IFA amargo pueden ser objeto de un enmascaramiento directo del sabor si está disponible el fármaco con un rango de tamaño de partículas deseado comprendido entre aproximadamente 20 μm y 500 μm , más concretamente entre aproximadamente 50 μm y 300 μm . Las partículas que contienen el fármaco para enmascarar el sabor pueden producirse también mediante los otros métodos, de acuerdo con otros aspectos de la invención. El método para la producción de perlas recubiertas de fármaco en una realización de la invención incluye disolver o suspender uno o varios ingredientes farmacéuticos activos en una solución aglutinante polimérica y el recubrimiento de partículas inertes tales como esferas de azúcar o Celphere (malla 50-100 o 150-300 μm) utilizando un recubridor de lecho fluidizado equipado con un inserto Wurster de pulverización inferior. Alternativamente, otra realización para producir microgránulos resilientes que contengan el fármaco y sufran un desgaste escaso o mínimo durante el recubrimiento con la membrana en el equipo de lecho fluidizado, incluye la granulación de uno o más principios activos y de un relleno o diluyente (si fuera preciso) con una solución de aglutinante polimérico en un granulador supercortante. Otra realización del método para producir perlas que contienen el fármaco incluye la granulación del principio activo en un granulador supercortante como el anteriormente descrito, seguida de la extrusión y la esferonización de la masa húmeda utilizando un equipo de extrusión-esferonización.

30 El método de producción de micropartículas de sabor enmascarado (cristales, microgránulos, perlas recubiertas de fármaco o extruidas/esferonizadas) de acuerdo con un aspecto de la invención incluye el recubrimiento en lecho fluidizado con una mezcla de un polímero no hidrosoluble, como por ejemplo etilcelulosa o acetato de polivinilo, y un agente porogénico gastrosoluble inorgánico u orgánico, como por ejemplo carbonato de calcio u óxido de magnesio, en una proporción aproximada de 50/50 a 95/5, más concretamente de entre 85/15 y 65/35, para un incremento del peso comprendido aproximadamente entre el 5 % y aproximadamente el 50 %, más concretamente entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 30 %.

35 Una realización específica de la invención incluye disolver etilcelulosa no hidrosoluble en una mezcla de acetona/agua 95/5 con citrato de trietilo (CTE) como plastificante (en un porcentaje de aproximadamente un 10 % del peso de la etilcelulosa), suspender carbonato de calcio micronizado y recubrir los núcleos de fármaco (cristales, perlas recubiertas de fármaco, microgránulos o pellets) en un recubridor de lecho fluidizado equipado con un inserto Wurster de pulverización inferior.

La invención proporciona además un método para la fabricación de comprimidos bucodispersables, obtenidos mediante el mezclado de las micropartículas de sabor enmascarado, microgránulos de dispersión rápida y opcionalmente otros excipientes (por ejemplo: aromatizante, colorante, edulcorante, disgregante adicional, etc.) para formar una mezcla y comprimir la mezcla para crear comprimidos bucodispersables. De acuerdo con ciertos aspectos de la invención, los comprimidos bucodispersables se disgregan rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad oral dejando un regusto escaso o sin dejar regusto (buena sensación cremosa en boca) y proporcionan una liberación rápida sustancialmente completa de la dosis en el estómago, incrementando así las probabilidades de alcanzar la bioequivalencia con el producto de referencia.

Pueden producirse microgránulos de dispersión rápida de acuerdo con el método de fabricación de microgránulos de dispersión rápida divulgado en la solicitud de Patente Estadounidense en tramitación junto con la presente y de titularidad compartida N.º 10/827,106, presentada el 19 de abril de 2004 y en la solicitud de Patente Estadounidense en tramitación junto con la presente N.º 11/213,266, presentada el 26 de agosto de 2005. Pueden producirse microgránulos de dispersión rápida con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 125-300 µm, más concretamente de aproximadamente 150-200 µm, que incluyen un agente disgregante (por ejemplo Crospovidona XL-10) y un alcohol del azúcar o un sacárido, o bien una mezcla de ambos (por ejemplo D-manitol) con un diámetro promedio de partícula no superior a aproximadamente 30 µm, mediante granulación con tan solo agua en un granulador supercortante, molienda húmeda y secado en un equipo de lecho fluidizado. Las micropartículas de sabor enmascarado producidas de acuerdo con la presente invención y los microgránulos de dispersión rápida pueden mezclarse con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables y pueden comprimirse para obtener comprimidos que se disgreguen rápidamente (p. ej., típicamente en menos de aproximadamente 60 segundos) en la cavidad oral, con una sensación suave y cremosa en boca.

En otra realización de la invención se proporciona un método para la fabricación de comprimidos bucodispersables. Los comprimidos bucodispersables pueden formarse mediante compresión en una prensa para la fabricación de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y los punzones, estando por lo demás exenta de lubricante la formulación de los comprimidos. Los comprimidos bucodispersables así producidos exhiben típicamente una dureza suficiente y una friabilidad suficientemente baja, y son aptos para el envasado en frascos de HDPE y blísters de extracción por presión, utilizando equipos convencionales para el almacenamiento, el transporte y la distribución comercial.

La composición farmacéutica multiparticulada de sabor enmascarado de acuerdo con ciertas realizaciones proporciona un enmascaramiento aceptable del sabor cuando se coloca en la boca hasta su ingestión (especificación objetivo: no más de aproximadamente un 10 % de la dosis liberada en aproximadamente 3 minutos cuando se somete a ensayo de disolución en saliva simulada con un pH de aproximadamente 7,0). Si la composición está en forma de CBD (comprimido bucodispersable), el comprimido se disgregará típicamente en contacto con la saliva en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos, formando una suspensión fluida y fácil de ingerir, que contiene micropartículas de sabor enmascarado con un regusto aceptable. Estas micropartículas de sabor enmascarado proporcionan típicamente una liberación sustancialmente completa de la dosis al entrar en el estómago (especificación objetivo: no menos de aproximadamente un 60 %, más concretamente no menos de aproximadamente un 75 % y de acuerdo con ciertas realizaciones no menos de aproximadamente un 80 % de la dosis liberada en aproximadamente 30 minutos cuando se somete a ensayo de disolución en fluido gástrico simulado o en HCl 0,1 N con un pH de 1,2).

De acuerdo con un aspecto de la invención, un método para la fabricación de una composición microparticulada de sabor enmascarado de uno o varios agentes terapéuticos de sabor amargo, que exhibe un enmascaramiento aceptable del sabor cuando se coloca en la cavidad oral y proporciona una liberación rápida de la dosis al entrar en el estómago completa hasta su ingestión abarca los siguientes pasos:

(a) preparar una partícula de núcleo que contiene el fármaco (cristal con una distribución de tamaño de partículas de 20 -500 µm, perla, pellet o gránulo) mediante (i) el recubrimiento con fármaco de una partícula inerte (p. ej., esfera de azúcar o de celulosa de malla 50-100 (p. ej., Celphere® CP-203 comercializada por Asahi Kasei Chemicals Corporation) a partir de una solución/suspensión que contiene un aglutinante polimérico y el fármaco en un recubridor de lecho fluidizado y recubrir con una capa sellante (p. ej., Opadry® Clear), o bien (ii) mediante granulación del fármaco y de un relleno/diluyente como por ejemplo lactosa, manitol o celulosa microcristalina con un aglutinante polimérico en un granulador supercortante, o bien (iii) granulación como la anteriormente descrita, seguida de extrusión y esferonización y

(b) recubrimiento de las partículas de núcleo con una solución/suspensión de un polímero funcional no hidrosoluble y un agente porogénico orgánico o inorgánico gastrosoluble (por ejemplo etilcelulosa/carbonato de calcio en una proporción de entre aproximadamente 50/50 y 95/5, más concretamente de entre aproximadamente 60/40 y 90/10 y, en ciertas realizaciones, de entre aproximadamente 65/35 y 85/15, para un incremento del peso de aproximadamente el 5 % al 50 %, más concretamente de entre aproximadamente el 10 % y el 45 % y en ciertas realizaciones de entre aproximadamente el 15 % y el 30 %) para producir micropartículas de sabor eficazmente enmascarado con una distribución deseada del tamaño de partículas (un tamaño promedio de partículas no superior a aproximadamente 400 µm, más concretamente no superior a aproximadamente 300 µm).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, el método para la fabricación de comprimidos bucodispersables que se disgregan en contacto con la saliva en la cavidad oral formando una suspensión fluida y fácil de ingerir con un regusto aceptable, que incluye micropartículas de sabor enmascarado que liberan rápidamente la dosis al entrar en el estómago incluye los siguientes pasos:

- (a) preparar una partícula de núcleo que contiene el fármaco (cristal con una distribución de tamaño de partículas de 20 -500 μm , perla, pellet o gránulo) mediante (i) el recubrimiento del fármaco con una partícula inerte (p. ej., esfera de azúcar o de celulosa de malla 50-100 (p. ej., Celphere® CP-203) a partir de una solución/suspensión que contiene un aglutinante polimérico y el fármaco en un recubridor de lecho fluidizado y aplicar una capa sellante (p. ej., Opadry® Clear), o bien (ii) granular el fármaco y un relleno/diluyente como por ejemplo lactosa, manitol o celulosa microcristalina con un aglutinante polimérico en un granulador supercortante, o bien (iii) granulación conforme al procedimiento anteriormente descrito, seguida de extrusión y esferonización;
- (b) recubrir las partículas de núcleo con una solución/suspensión de un polímero funcional no hidrosoluble y un agente porogénico orgánico o inorgánico gastrosoluble (por ejemplo etilcelulosa/carbonato de calcio en una proporción de entre aproximadamente 50/50 y 95/5) para producir micropartículas de sabor eficazmente enmascarado con una distribución deseada del tamaño de partículas (un tamaño promedio de partículas no superior a aproximadamente 400 μm , más concretamente no superior a aproximadamente 300 μm);
- (c) granular un alcohol del azúcar, un sacárido o bien una combinación de ambos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula no superior a aproximadamente 30 μm , con un agente disgregante como por ejemplo crospovidona utilizando agua o una mezcla de alcohol y agua en un granulador convencional y secar en un equipo de lecho fluidizado para obtener microgránulos de dispersión rápida con un tamaño promedio de partícula no superior a aproximadamente 400 μm (el tamaño promedio de partícula se situará típicamente en el rango de aproximadamente 100-300 μm);
- (d) mezclar micropartículas de sabor enmascarado del paso (b) con microgránulos de dispersión rápida del paso (c) en una proporción de entre aproximadamente 1/6 y 1/2, más concretamente de entre aproximadamente 1/4 a 1/3, y opcionalmente otros ingredientes aceptables tales como un agente aromatizante, un agente colorante y un edulcorante en las cantidades suficientes, típicamente hasta aproximadamente un 1 %, más concretamente aproximadamente un 0,5 %, y un agente disgregante adicional en un porcentaje de aproximadamente hasta el 5 %, más concretamente aproximadamente el 4 % basado en el peso del comprimido; y
- (e) comprimir para obtener comprimidos utilizando una prensa rotativa para la fabricación de comprimidos convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y los punzones.

Ensayo de disolución *in vitro*: El enmascaramiento del sabor de las micropartículas de sabor enmascarado y de los comprimidos bucodispersables puede evaluarse en la boca determinando el porcentaje de liberación del fármaco (se considera aceptable una liberación no superior a aproximadamente el 10 % de la dosis en aproximadamente 3 minutos) al someterlos a ensayo de disolución utilizando el Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm) o el Aparato 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de saliva simulada (con un pH de aproximadamente 7,0). Además, la característica de liberación rápida en el estómago de las micropartículas de sabor enmascarado y de los comprimidos bucodispersables puede evaluarse determinando el porcentaje de liberación del fármaco (se considera aceptable una liberación no inferior a aproximadamente el 60 % de la dosis en aproximadamente 30 minutos) al someterlos a ensayo de disolución utilizando el Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm) o el Aparato 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N (con un pH de aproximadamente 1,2).

De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de sabor enmascarado presenta forma de comprimido y exhibe una baja friabilidad que la convierte en apta para el envasado en blísters y frascos para el almacenamiento, el transporte y la distribución comercial. La friabilidad puede determinarse conforme a los métodos estándar de ensayo farmacéutico bien conocidos por los expertos en la materia. La friabilidad de los comprimidos producidos de acuerdo con ciertos aspectos de la invención no será superior a aproximadamente el 1 %, y de acuerdo con ciertas realizaciones no será superior a aproximadamente el 0,5 %.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la composición microparticulada de sabor enmascarado o una forma farmacéutica en comprimido bucodispersable que contiene uno o varios agentes terapéuticos y requiere enmascaramiento del sabor, producidos de acuerdo con invención, que exhiben un enmascaramiento aceptable del sabor cuando se coloca en la boca, así como una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis al entrar en el estómago. A no ser que se indique otra cosa, todos los porcentajes y las proporciones están calculados en peso.

Ejemplo 1:

Perlas de clorhidrato de difenhidramina recubiertas de fármaco (concentración de fármaco: 15 %): Se añadió clorhidrato de difenhidramina (375 g) lentamente a una solución acuosa de 41,8 g de polivinilpirrolidona (aglutinante) y 1667 g de agua purificada y se mezcló bien. Se recubrieron esferas de azúcar de malla 60-80 (1470 g) con la formulación de recubrimiento con fármaco en un aparato Glatt GPCG 3. Se secaron las perlas que contenían el

fármaco y se aplicó sobre las perlas recubiertas con fármaco una capa sellante de Opadry Clear, resultante en un incremento del peso del 4 %.

Perlas de sabor enmascarado con etilcelulosa (EC-10)/carbonato de calcio:

En el Glatt GPCG 3 se recubrieron 1000 g de perlas recubiertas con fármaco, producidas de la manera anteriormente descrita, con una membrana que contenía 227,3 g de EC-10, 22,7 g de Myvacet 9-45 (monoglicérido diacetilado) y 68,2 g de carbonato de calcio disueltos/suspendidos en 3916,6 g de acetona/agua en una proporción 95/5. Las perlas recubiertas se secaron en el Glatt GPCG-3. Los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de las perlas con un grosor de membrana de hasta un 20 % en peso se muestran en la Fig. 1.

Ejemplo 2 (referencia): Perlas de sabor enmascarado con etilcelulosa (EC-10) exclusivamente:

Se recubrieron perlas de liberación inmediata con una solución de EC-10/Myvacet 9-45 en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua en una proporción de 95/5, resultando en un incremento del peso de hasta un 20 %. Las perlas recubiertas se secaron en el Glatt GPCG-3. Las perlas de sabor enmascarado recubiertas a un 20 % liberan típicamente menos de aproximadamente el 10 % en 5 minutos al someterlas a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (palas a 50 rpm) en un tampón fosfato con un pH de 6,8. Los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de las perlas con un grosor de membrana de hasta un 20 % en peso se muestran en la Fig. 2, sugiriendo que tanto el enmascaramiento del sabor como la liberación rápida pueden lograrse mediante el recubrimiento exclusivamente con etilcelulosa procedente de una mezcla de disolventes, si bien los perfiles de disolución de las perlas así recubiertas a niveles de enmascaramiento del sabor aceptables no cumplen el perfil de disolución deseado para un producto de liberación inmediata equivalente.

Microgránulos de dispersión rápida:

Los microgránulos de dispersión rápida pueden contener un alcohol del azúcar como por ejemplo manitol y/o un sacárido como por ejemplo lactosa, y un agente disgregante como por ejemplo povidona entrecruzada (crospovidona). Típicamente, el manitol y la crospovidona con un tamaño promedio de partícula inferior a 30 µm se granulan en una proporción aproximada de 95/5 en un granulador supercortante como por ejemplo GMX 600 y se secan en un secador de lecho fluidificado como por ejemplo Glatt GPCG 200, para producir microgránulos de dispersión rápida.

CBD clorhidrato de difenhidramina:

208 partes de perlas de sabor enmascarado con un recubrimiento del 20 % y 624 partes de la mezcla (93,38 % microgránulos de dispersión rápida, 5,91 % crospovidona, 0,35 % aroma de naranja y 0,35 % aspartamo) se mezclaron y comprimieron para obtener comprimidos de 832 mg con un contenido de 25 mg de clorhidrato de difenhidramina con una dureza promedio superior a 5 kP. Los comprimidos no liberaron más de aproximadamente el 10 % en aproximadamente 5 minutos al ser sometidos a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (palas a 50 rpm) a un pH de 6,8. En contraste, no menos de aproximadamente el 75 % del principio activo se liberó en aproximadamente 45 minutos al ser sometido a ensayo de disolución en 900 ml de HCl 0,1 N utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (palas a 50 rpm).

Ejemplo 3:

Perlas de sabor enmascarado con acetato de polivinilo/carbonato de calcio:

En el Glatt GPCG 3 se recubrieron 1000 g de perlas recubiertas con fármaco con una membrana que contenía 550 g de Kollicoat SR30D (dispersión acuosa de acetato de polivinilo al 30 %, 5,8 g de Myvacet, 49,5 g de carbonato de calcio micronizado y 30 g de estearato de magnesio disueltos/suspendidos en 2760,9 g de etanol (proporción final de etanol/agua: 87/13). Las perlas recubiertas se secaron en el Glatt GPCG-3. Los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de las perlas con un grosor de membrana de hasta un 20 % en peso se muestran en la Fig. 3.

Ejemplo 4 (referencia): Perlas de sabor enmascarado con acetato de polivinilo exclusivamente:

Se recubrieron las perlas de liberación inmediata producidas en el Ejemplo 1 con una solución/suspensión de acetato de polivinilo (Kolloidon SR30D) con Myvacet 9-45/talco a 2,9/11,5 disuelta en etanol/agua en una proporción de 87/13, resultando en un incremento del peso de hasta un 20 %. Las perlas recubiertas se secaron en el Glatt GPCG-3. Las perlas de sabor enmascarado recubiertas a un 20 % liberan típicamente menos de aproximadamente el 10 % en 5 minutos al someterlas a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (palas a 50 rpm) en un tampón fosfato con un pH de 6,8. Los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de las perlas con un grosor de membrana de hasta un 20 % en peso se muestran en la Fig. 4.

Sobre la base de estas observaciones, así como de las observaciones del Ejemplo 1, queda sobradamente claro que pueden lograrse tanto un enmascaramiento eficaz del sabor como una disolución rápida en tampones ácidos

mediante el recubrimiento, exclusivamente con una capa de polímero no hidrosoluble (p. ej. etilcelulosa o acetato de polivinilo) procedente de una mezcla de disolventes, si bien los perfiles de disolución de las perlas así recubiertas a niveles de enmascaramiento del sabor aceptables podrían no ofrecer los perfiles de disolución correspondientes a una formulación de liberación inmediata.

5

Ejemplo 5:

Perlas de dihidrocloruro de cetirizina recubiertas de fármaco (concentración de fármaco: 8,4 %):

10 Se añadió dihidrocloruro de cetirizina (180 g) lentamente a una solución acuosa de 15,7 g de polivinilpirrolidona (aglutinante) y 782,8 g de agua purificada y se mezcló bien. Se recubrieron esferas de azúcar de malla 60-80 (1.900 g) con la formulación de recubrimiento con fármaco en un aparato Glatt GPCG 3. Se secaron las perlas que contenían el fármaco y se aplicó sobre las perlas recubiertas con fármaco una capa sellante de Opadry Clear, resultante en un incremento del peso del 2 %.

15

Perlas de sabor enmascarado con etilcelulosa/carbonato de calcio:

20 Se recubrieron perlas de liberación inmediata, producidas de la manera anteriormente descrita, con una solución/dispersión de EC-10/Myvacet 9-45/carbonato de calcio en una proporción de 71,5/7,1/21,4 en 2620,8 g de acetona/agua en una proporción de 95/5, resultando en un incremento del peso de hasta un 20 %. Las perlas recubiertas se secaron en el Glatt GPCG-3. Las perlas de sabor enmascarado recubiertas a un 20 % liberaron el 13% en 5 minutos al someterlas a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (p alas a 50 rpm) en un tampón fosfato con un pH de 6,8. Los perfiles de disolución en HCl 0,1 N de las perlas con un grosor de membrana de hasta un 20 % en peso se muestran en la Fig. 5.

25

30 CBD dihidrocloruro de cetirizina: 744 g de perlas de sabor enmascarado con un recubrimiento del 20 %, 1.734 g de microgránulos de dispersión rápida, 110 g de crospovidona, 13 g de aroma de naranja y 13 g de aspartamo) se mezclaron y comprimieron para obtener comprimidos de 520 mg con un contenido de 10 mg de dihidrocloruro de cetirizina con una dureza promedio superior a 5 kP. Los comprimidos no liberaron más del 10 % en aproximadamente 5 minutos al ser sometidos a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (p alas a 50 rpm) a un pH de 6,8. En contraste, no menos del 75 % del principio activo se liberó en aproximadamente 45 minutos al ser sometidos a ensayo de disolución en 900 ml de HCl 1N utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (p alas a 50 rpm).

Ejemplo 6:

40 Micropartículas de sabor enmascarado de succinato de sumatriptán (concentración de fármaco: aproximadamente 63 % de succinato de sumatriptán): Se granuló succinato de sumatriptán (90 %) con una solución acuosa (25% sólido) de hidroxipropil metilcelulosa (Methocel K100LV al 10 % en peso del fármaco) en un granulador supercortante y secado en bandeja en un horno de convección. Los gránulos resilientes con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 200 µm se recubrieron con una solución/suspensión de acetona/agua en una proporción de 95/5 (10 % sólido) que contiene Ethocel (EC-10)/TEC/carbonato de calcio en una proporción de 68/7/25 en un recubridor de lecho fluidificado, resultando en un incremento del peso de hasta el 30 %. Los gránulos recubiertos al 30 % liberaron menos de aproximadamente el 10 % del principio activo en 5 minutos a un pH de 6,8. En cambio, las perlas de sabor enmascarado liberaron no menos de aproximadamente el 75 % en 45 minutos al ser sometidos a ensayo de disolución en HCl 1 N.

45

50 Succinato de sumatriptán CBD, 100 mg (como sumatriptán): 2160 g de micropartículas de sabor enmascarado y 3720 g de microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con crospovidona (72 g), un aroma de fresa (18 g), aspartamo (30 g) y se comprimieron para obtener comprimidos con un peso promedio de 1500 mg y una dureza promedio superior a 7 kP para demostrar la solidez del proceso de fabricación (enmascaramiento del sabor y formación de comprimidos) y cumplir las especificaciones de liberación del fármaco al ser sometidos a ensayo de disolución en saliva simulada y en HCl 1 N.

55

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene una pluralidad de partículas de sabor enmascarado, las cuales a su vez contienen:

(a) una partícula de núcleo que contiene el fármaco; y

(b) se divulga una membrana enmascaradora del sabor sobre dicha partícula de núcleo que contiene el fármaco, consistente en una combinación de un polímero no hidrosoluble y un agente porogénico inorgánico u orgánico gastrosoluble, en una proporción que va desde 95/5 a 50/50, con un grosor comprendido entre el 5 % y el 50 %, basado en el peso de la partícula recubierta y en un tamaño promedio de partículas no superior a 400 µm, con la particularidad de que la composición exhibe un enmascaramiento aceptable del sabor cuando se sitúa la composición en la cavidad oral durante 60 segundos, y la composición libera no menos del 60 % del fármaco en 30 minutos al someterla a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (palas a 50 rpm en 900 ml de tampón con un pH de 1,2), y de que el agente porogénico gastrosoluble es insoluble en agua y saliva pero soluble en un fluido gástrico.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que además incluye:

- (c) una pluralidad de microgránulos de dispersión rápida con un tamaño promedio de partículas no superior a aproximadamente 300 µm, los cuales contienen (i) un agente disgregante y (ii) un alcohol del azúcar o un sacárido o una combinación de estos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula no superior a 30 µm; y
- (d) uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables,

con la particularidad de que dicha composición como comprimido exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

- (1) una friabilidad del comprimido no superior al 1 %, que la convierte en apta para el envasado en blísters y frascos para el almacenamiento, el transporte y la distribución comercial; y
- (2) se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad oral en 60 segundos.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 en forma de un comprimido bucodispersable (CBD).

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, con la particularidad de que dichas partículas de sabor enmascarado liberan no más del 10 % del fármaco en aproximadamente 3 minutos al someterla a ensayo de disolución en una saliva simulada (pH de aproximadamente 6,8).

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, con la particularidad de que el fármaco se selecciona del grupo formado por ranitidina, famotidina, cetirizina, fexofenadina, sumatriptán, eletriptán, zolmitriptán, ondansetrón, granisetron, tiagabina, tizanidina, zolpidem, zaleplón, zafirlukast, montelukast, sildenafil, tadalafilo y combinaciones de estos.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, con la particularidad de que la partícula que contiene el fármaco incluye una perla recubierta de fármaco consistente en una partícula inerte recubierta por uno o varios ingredientes activos farmacéuticamente aceptables procedentes de una solución de aglutinante polimérico, o un microgránulo o un pellet extruido/esferonizado que contiene uno o varios ingredientes activos farmacéuticamente aceptables, un aglutinante polimérico y un relleno/diluyente hidrófilo.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, con la particularidad de que el polímero no hidrosoluble se selecciona del grupo formado por etilcelulosa, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, copolímeros de metacrilato y combinaciones de estos, o el agente porogénico gastrosoluble orgánico o inorgánico se selecciona del grupo formado por carbonato de calcio, 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 estos.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, con la particularidad de que la proporción entre alcohol del azúcar o sacárido y el disgregante se sitúa en 90/10 a 99/1, o los microgránulos de dispersión rápida y las partículas de sabor enmascarado están presentes en una proporción de entre 6/1 y 2/1.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, con la particularidad de que los microgránulos de dispersión rápida incluyen un disgregante seleccionado del grupo formado por polivinilpirrolidona entrecruzada, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de estos, y un alcohol del azúcar o un sacárido seleccionado del grupo formado por manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.

10. Un método de fabricación de una composición farmacéutica, que incluye:

- 5
- a) preparar partículas de núcleo que contienen un fármaco; y
 - b) recubrir las partículas de núcleo mediante la aplicación de una membrana consistente en una mezcla de polímero no hidrosoluble y un agente porogénico orgánico o inorgánico presente en una proporción de entre 95/5 y 50/50,

10 el recubrimiento por membrana, que representa del 5 al 50 % sobre la base del peso total de las partículas recubiertas, con la particularidad de que la composición exhibe las siguientes propiedades.

15 1) enmascaramiento aceptable del sabor cuando se sitúa la composición en la cavidad oral durante 60 segundos; y

20 2) libera no menos de aproximadamente el 60 % del fármaco en 30 minutos al someterla a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (pala a 50 rpm en 900 ml de tampón con un pH de 1,2), con la particularidad de que el agente porogénico gastrosoluble es insoluble en agua y saliva pero soluble en un fluido gástrico.

25 11. El método de la reivindicación 10, con la particularidad de que el polímero no hidrosoluble se selecciona del grupo formado por etilcelulosa, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, copolímeros de metacrilato y combinaciones de estos, o el agente porogénico gastrosoluble se selecciona de un grupo formado por carbonato de calcio, 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 estos.

12. El método de la reivindicación 10, incluyendo además:

30 c) granular un alcohol del azúcar, un sacárido o bien una combinación de ambos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula no superior a 30 μm , con un agente disgregante para obtener microgránulos de dispersión rápida con un tamaño promedio de partícula no superior a 400 μm ;

35 d) mezclar las micropartículas de sabor enmascarado recubiertas por membrana del paso (b) con microgránulos de dispersión rápida del paso (c) en una proporción de entre 1:6 y 1:2; y

40 e) comprimir la mezcla del paso (d) para obtener comprimidos, preferentemente dicho paso de compresión incluye la utilización de una prensa rotativa para la fabricación de comprimidos convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los moldes y los punzones, y/o dichos microgránulos de dispersión rápida tienen un tamaño promedio de partícula no superior a 300 μm .

45 13. El método de la reivindicación 12, con la particularidad de que los comprimidos, al someterlos a ensayo de disolución utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (pala a 50 rpm) en 900 ml de tampón, liberan no más del 10 % del fármaco en aproximadamente 3 minutos en un tampón de saliva simulada con un pH de 6,8 y en no menos de aproximadamente el 60 % del fármaco en 30 minutos en un tampón ácido con un pH de 1,2.

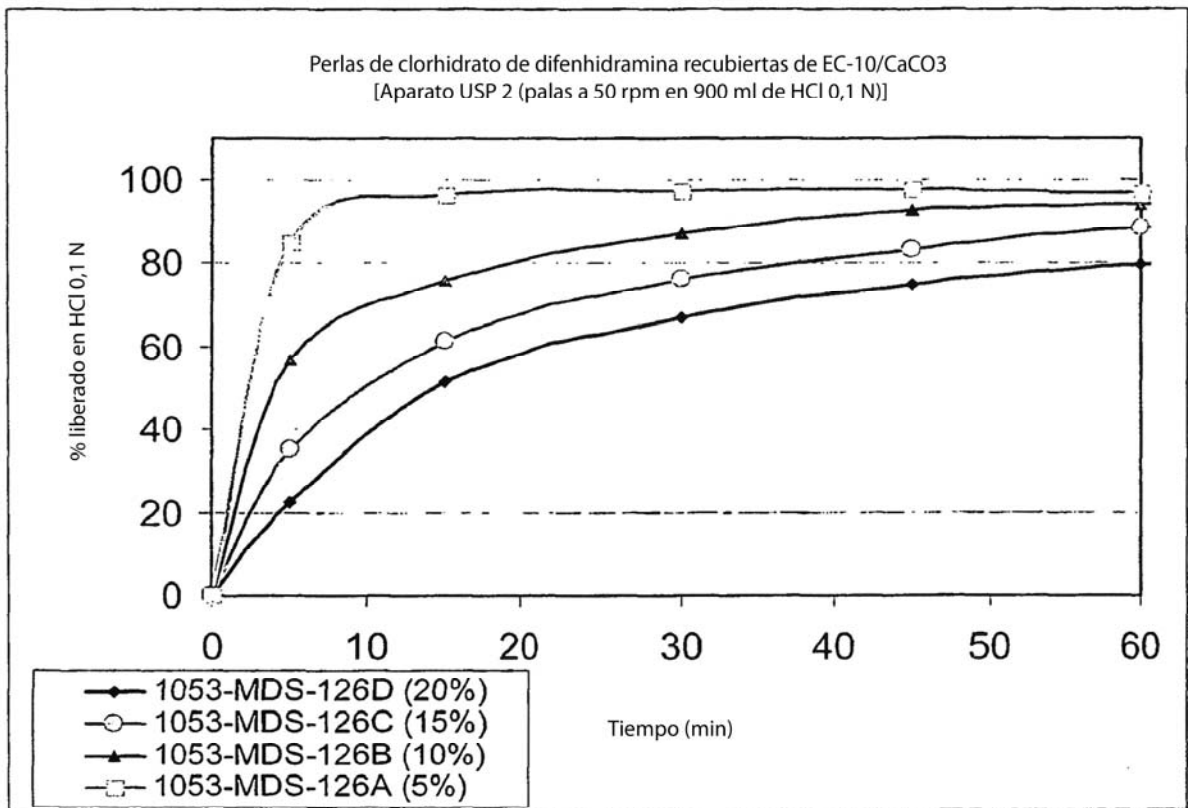


FIG. 1

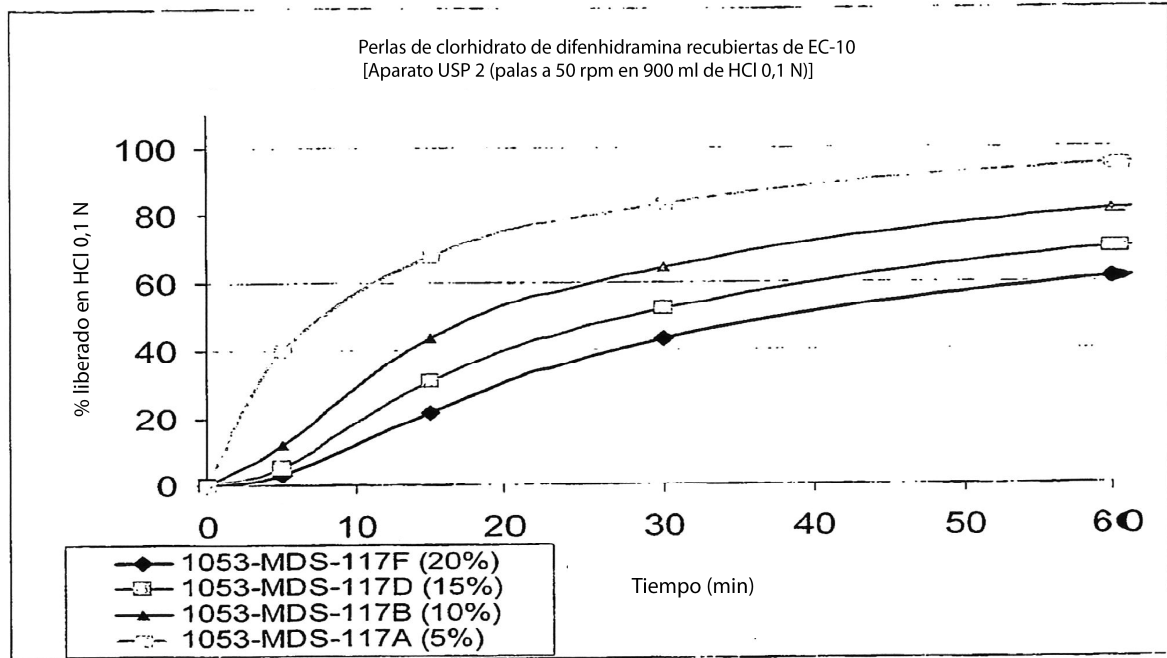


FIG. 2

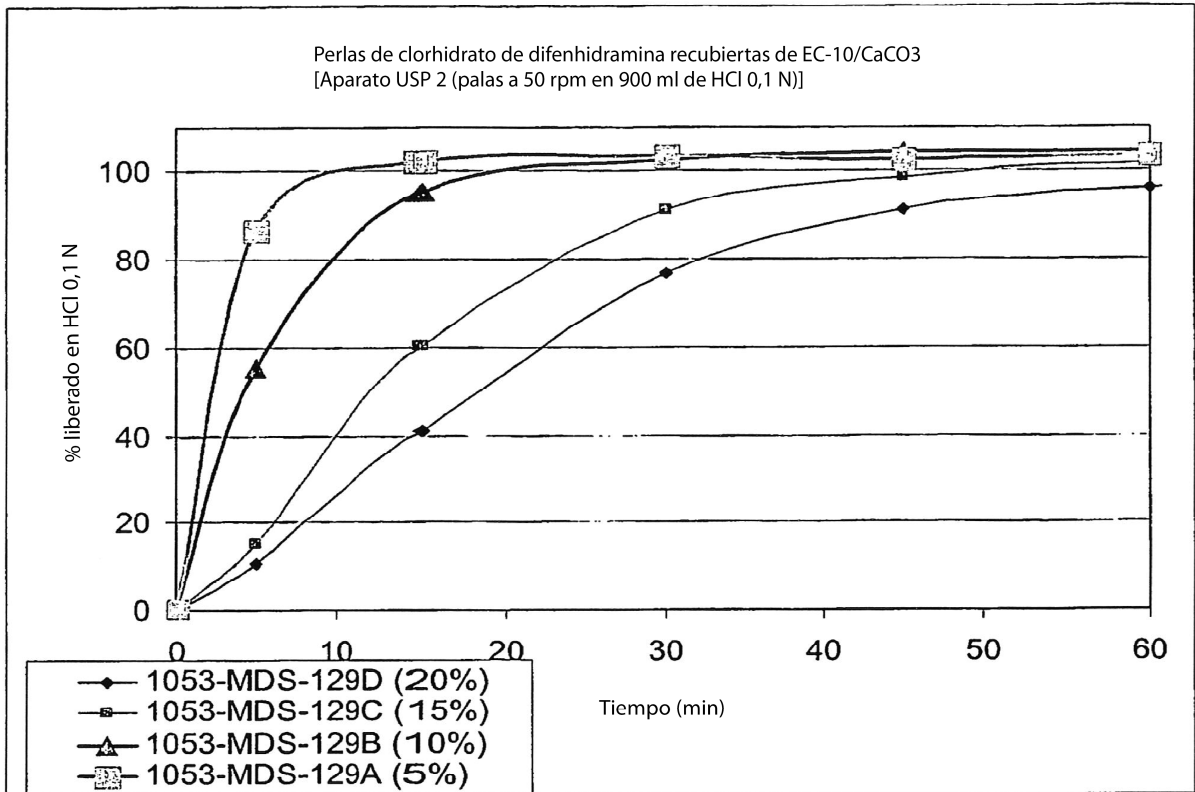


FIG. 3

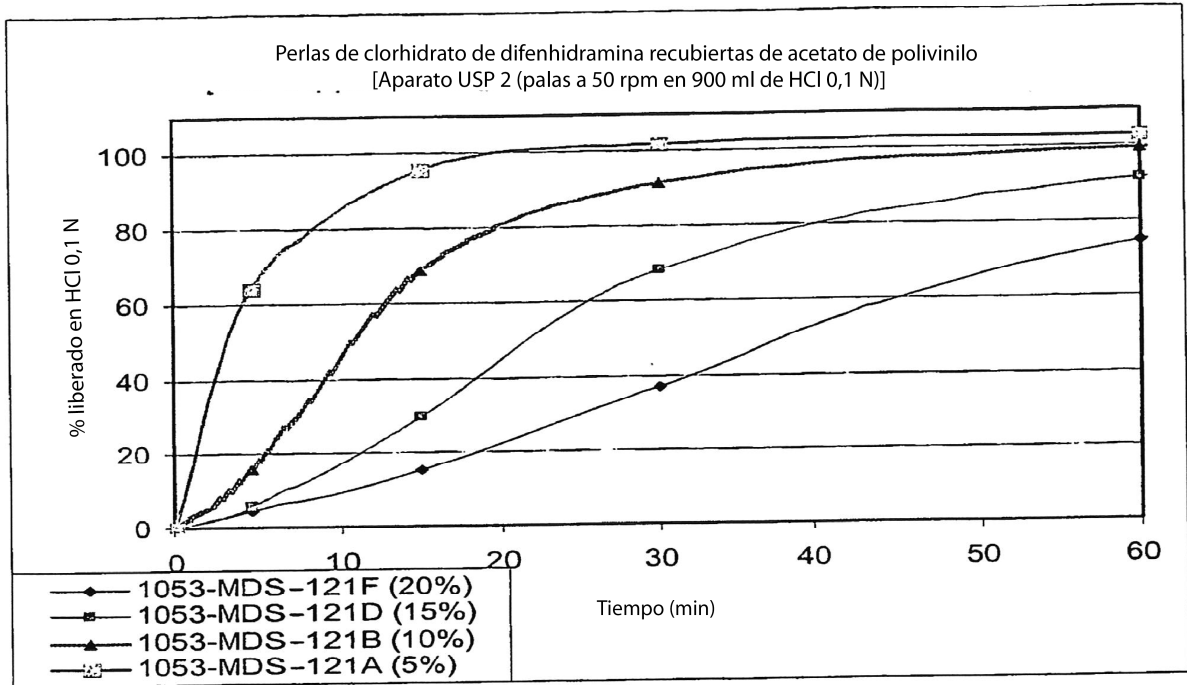


FIG. 4

Perlas de dihidrocloruro de cetirizina recubiertas de EC-10/CaCO₃
 [Aparato USP 2 (palas a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N)]

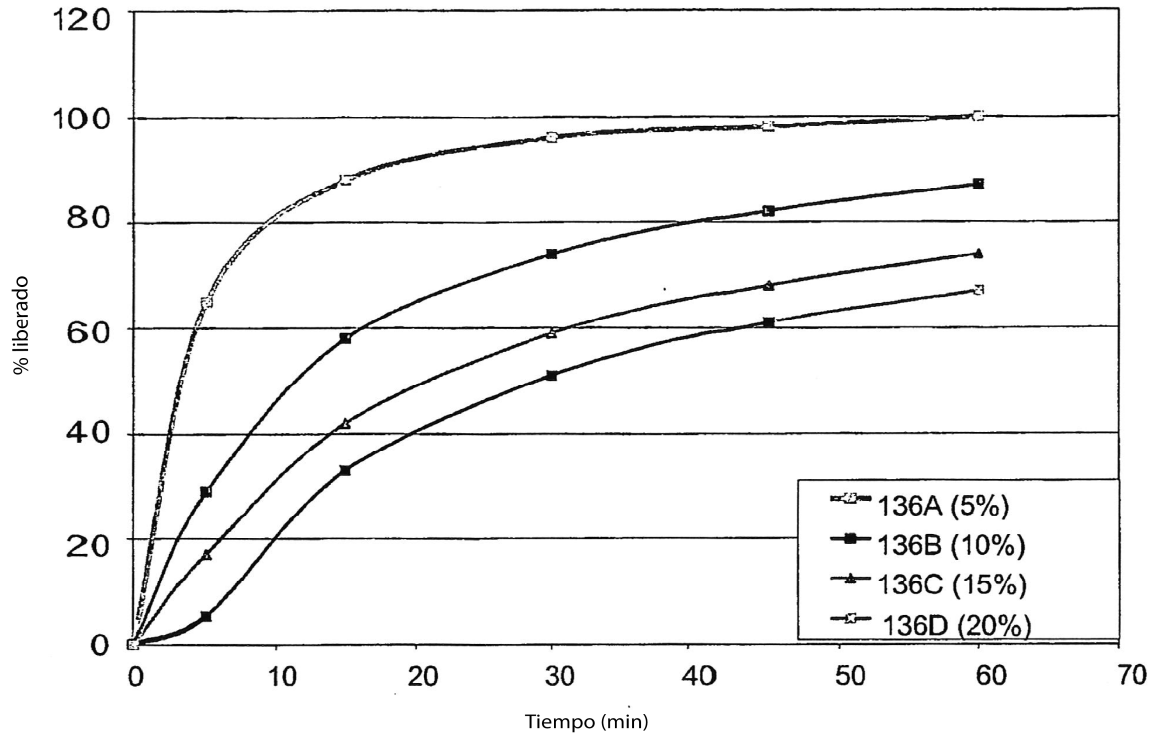


Fig 5