

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 660**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2004 E 04704035 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1592402**

54 Título: **Dispersión de cristales o gránulos de sabor enmascarado de sustancias activas, cápsulas blandas masticables con dicha dispersión, y proceso para preparar las mismas**

30 Prioridad:

24.01.2003 FR 0300824

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

26.07.2013

73 Titular/es:

**R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)
C/o CSC Services of Nevada, Inc. 502 East John
Street
Carson City, NV 89706, US**

72 Inventor/es:

**MEISSONNIER, JULIEN;
ROSE, FABRICE y
BOHN, MARIE MADELEINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 415 660 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

Dispersión de cristales o gránulos de sabor enmascarado de sustancias activas, cápsulas blandas masticables con dicha dispersión, y proceso para preparar las mismas.

Campo técnico

5 Esta invención se relaciona con una nueva forma de dosificación que provee una cápsula blanda de disolución rápida que contiene un relleno líquido que comprende una dispersión de cristales o gránulos de sabor enmascarado de un ingrediente activo de mal sabor. En particular, dicha forma de dosificación es una dispersión de cristales o gránulos de sustancias activas en un vehículo lipofílico, estando recubiertos dichos cristales o gránulos por un recubrimiento para propósitos de enmascaramientos de sabor. La invención se relaciona también con cápsulas blandas masticables que se disuelven rápidamente en la boca y contienen dicha dispersión y un proceso para preparar la forma novedosa de dosificación.

Antecedentes de la invención

15 La administración oral de medicinas, y en particular medicinas que tienen un sabor desagradable, es muy difícil en algunas categorías de pacientes, en particular infantes, niños y pacientes que tienen dificultad para tragar. Tales dificultades llevan a un cumplimiento pobre de los tratamientos. Se han desarrollado diversas formas de dosificación para superar el problema del mal sabor en formulaciones orales.

20 Ejemplos de metodologías consideradas para superar este problema incluyen recubrimiento de cristales o gránulos de la sustancia activa, complejación (complejos de inclusión) de la sustancia activa en moléculas tipo ciclodextrina tal como se describe en las Patentes de los Estados Unidos No. 5,019,563 y 5,024,997, adición de agentes que producen una ligera efervescencia localizada tal como se describe en las Patentes de los Estados Unidos No. 5,180,590 y 5,262,179, adición de una gran cantidad de saborizantes en el mantenimiento de un cierto ambiente de pH como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,975,465, modificación de la forma cristalina de la sustancia activa como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,466,865, uso de una mezcla de ibuprofeno y su sal de aluminio tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,831,058, encapsulamiento de la sustancia activa tal como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,814,332 y 5,653,993.

30 La EP-A 1 163 901 está dirigida a mejorar las propiedades de cápsulas blandas masticables incluyendo la reducción del sabor amargo del material de relleno, aliviando la sensación desagradable típica de las cubiertas de las cápsulas haciendo que el relleno de los materiales de la cápsula se homogenicen uno con otro en la boca cuando se mastica la cápsula, y reduciendo la sensación de oleosidad de la base oleosa. Este documento también divulga los métodos para reducir el amargo de un fármaco en el material de relleno: (a) restringir la cantidad de fármaco en la cápsula a un nivel bajo o agregar un material de sabor amargo al material de relleno tal como chocolate amargo y/o polvo de cacao.

35 El número de solicitud Internacional WO 94/08576 A1 está dirigido a aliviar el sabor amargo de la ranitidina en cápsulas. Esta publicación divulga el recubrimiento de la ranitidina, o de un núcleo que contiene la ranitidina, con un lípido para formar ranitidina recubierta con lípido o un núcleo que contiene ranitidina recubierto con lípido y dispersar la ranitidina recubierta con lípido o el núcleo que contiene ranitidina en un vehículo no acuoso.

40 Más específicamente, para formulaciones orales previstas para niños, existen numerosas formas de dosificación en suspensión. Esto requiere el desarrollo de partículas recubiertas especiales cuyo recubrimiento para propósitos de enmascaramiento de sabor debe, por un lado, resistir el medio acuoso durante el almacenamiento, y por otro, ser capaz de desintegrarse muy rápidamente una vez tragado para obtener una biodisponibilidad satisfactoria in vivo de la sustancia activa.

El desarrollo de los recubrimientos útiles es difícil, puesto que requiere el uso de grandes cantidades de polímeros, agentes de recubrimiento y principalmente muchos polímeros dependientes de pH costosos.

45 Puesto que los niveles de recubrimiento son altos, el contenido de fármacos es limitado puesto que el tamaño de partícula es un factor que debe ser abordado para una sensación en la boca aceptable. Adicionalmente, las preparaciones de la técnica anterior tienen problemas de estabilidad, y pueden presentarse en pérdidas de enmascaramiento de sabor después de largos periodos de almacenamiento.

50 También hay disponibles tabletas de disolución rápida. Las tabletas de disolución rápida pueden ser manufacturadas a través de un proceso que requiere la liofilización de una solución acuosa, tal como se describe en la patente GB No. 1548022. La producción de tales tabletas involucra la preparación delicada del recubrimiento de enmascaramiento del sabor, el cual debe ser resistente al medio acuoso usado en la producción de la forma de dosificación y romperse rápidamente una vez tragado de tal manera que la sustancia activa se haga disponible.

55 También se han producido tabletas que se desintegran rápidamente en la boca con o sin una acción de masticación. Véase por ejemplo las solicitudes Internacionales Nos. WO 99/04763 y WO 00/51568. Sin embargo, la producción

de tales tabletas sólidas involucra también una preparación delicada de recubrimiento para propósitos del enmascaramiento del sabor. Aquí el recubrimiento debe ser resistente a la presión aplicada por la masticación y romperse rápidamente una vez tragado. En algunos casos, estos materiales de recubrimiento para tabletas sólidas deben ser elásticos, y gruesos con el fin de sobrevivir a una operación de compresión (para formar la tableta) y también deben disolverse rápidamente después de tragar. Adicionalmente, estas tabletas tienen una tendencia para dejar una sensación masuda, granular o la llamada arenosa en la boca, lo cual puede ser desagradable. Esto se debe a la distribución del tamaño de partículas de los cristales recubiertos y/o granulados y a la ausencia de un vehículo líquido excepto la saliva.

Adicionalmente, las cápsulas blandas que contienen una sustancia activa con un sabor desagradable, en particular ibuprofeno han sido descritas en las solicitudes Internacionales No. WO 88/02625, WO 93/11753, WO 94/14423 y WO 02/17855. En estas cápsulas, la sustancia activa se coloca en solución en un vehículo hidrofílico. Con la solubilización de la sustancia activa que ya ha sido alcanzada, se predice que la liberación in vivo es más rápida. Sin embargo, estas cápsulas están previstas para ser tragadas y frecuentemente requieren el uso de un vaso de agua para las personas que tienen dificultad en tragar. Estas formas de dosificación no pueden ser masticadas puesto que la formulación de relleno combina los componentes, los cuales pueden presentar un sabor muy desagradable, y en algunos casos una sensación de quemadura. Los componentes de relleno, tales como polietileno glicol e ibuprofeno, presentan un fuerte amargo y un efecto de quemadura en la boca.

Hay una necesidad real para las formas de dosificación farmacéuticas para administración oral que sean fáciles para todos los tipos de pacientes que sean adecuados para sustancias activas con un sabor desagradable. La forma de dosificación de acuerdo con la presente invención no deja una sensación masuda o granular en la boca. La presente invención también provee formas de dosificación que son estables a través de un periodo de almacenamiento, que permite que una gran cantidad de sustancia activa sea tomada en una administración individual y que provee la liberación satisfactoria in vivo de la sustancia activa.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendente e inesperadamente una forma de dosificación real mejorada que comprende en una realización preferida una cápsula blanda masticable que se disuelve rápidamente en la boca que está rellena con una dispersión de cristales o gránulos de sustancia activa en un vehículo lipofílico que tiene un poder de solubilización para la sustancia activa de menos de 1.5 veces la concentración de la sustancia activa para la cual se detecta el sabor en agua, estando recubiertos dichos cristales o gránulos con un recubrimiento para propósitos de configuración de sabor que es un recubrimiento hidrofílico y/o un recubrimiento lipofílico seleccionado de los materiales de recubrimiento listados en la reivindicación 1. Dicha aspersion puede ser llenada en cualquier tipo de contenedores, por ejemplo, cápsulas blandas convencionales, cápsulas de gelatina blandas masticables o de disolución rápida, ampollas, sachets, paquetes de barras y similares. El vehículo lipofílico tiene un poder solubilizante para la sustancia activa de menos de 1.5 veces la concentración de la sustancia activa para la cual se detecta el sabor en agua. De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicha dispersión puede ser encapsulada en cápsulas blandas masticables de dispersión rápida que comprende una envoltura exterior masticable.

En la presente invención, el término "recubrimiento para propósitos de enmascaramiento de sabores" significa cualquier recubrimiento que prevenga que una cantidad de sustancia activa que es detectable por las yemas de sabor entre en contacto con dichas yemas en la cavidad bucal cuando la cápsula se rompe, y que es un recubrimiento hidrofílico y/o recubrimiento lipofílico, y se selecciona de etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, copolímero metacrílico, polietileno glicol behenato, glicerol palmitosterato, estearato de glicerol, palmitato de cetilo, macrogoles glicéricos, ceras de abeja y gelúciros, y mezcla de los mismos. En la dispersión de acuerdo con la invención, los gránulos cristales recubiertos con al menos un agente enmascarador del sabor están en suspensión en un vehículo lipofílico que tiene un poder solubilizante para la sustancia activa de menos de 1.5 veces la concentración de la sustancia activa para la cual el sabor se detecta en agua.

La presente invención ofrece ventajas sobre los sistemas previos puesto que se aplica una tensión más baja a las partículas recubiertas del ingrediente activo. Adicionalmente, el recubrimiento no necesita resistir un relleno acuoso, puesto que no será suspendido en un medio de base acuosa. Adicionalmente, en la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención, el recubrimiento no necesita soportar una operación de compresión que se utiliza para preparar las tabletas. Adicionalmente, el relleno lipofílico provee un "sobrerrecubrimiento" del ingrediente activo con sabor enmascarado. Así, cuando el relleno lipofílico se libera de la cápsula (o cualquier otra dosis unitaria prevista) en la boca, una capa lipofílica delgada rodea las partículas recubiertas de ingrediente activo y provee aislamiento adicional para las yemas de sabor.

La percepción del sabor está relacionada principalmente con la cantidad de sustancia fármaco en solución o libre en el vehículo lipofílico. Un beneficio de la presente invención reside en el uso de recubrimientos hidrofílicos y/o lipofílicos, los cuales son fáciles de aplicar y se utilizan a niveles de recubrimiento inferiores, esto es, una relación de peso inferior de recubrimiento/sustancia activa, con relación a la usada convencionalmente.

Adicionalmente, la presente invención es particularmente adecuada para sustancias fármaco altamente solubles en agua, las cuales presentan una baja solubilidad en la mayoría de los vehículos lipídicos. Estos fármacos también son difíciles de enmascarar en su sabor utilizando formas de dosificación estándar debido al hecho de que se disolverán rápidamente en la saliva y alcanzan las yemas de sabor. En contraste, estos fármacos pueden ser utilizados sin dificultad y proveen resultados muy satisfactorios en las dispersiones de acuerdo con la invención.

Un aspecto de la invención reside en la selección del vehículo lipofílico para la dispersión del ingrediente activo recubierto. El vehículo lipofílico se escoge con el fin de tener un poder de solubilización limitado para el ingrediente activo y/o para al menos uno de los componentes del recubrimiento de enmascaramiento del sabor.

Debe anotarse que un grado aceptable de solubilización del fármaco o sustancia activa es una función de la carga del fármaco y del sabor del ingrediente activo. El sabor puede ser cuantificado por determinación del límite de percepción del sabor del fármaco en un vehículo líquido. En el caso de un ingrediente activo con un sabor muy desagradable, como el ibuprofeno, por ejemplo, el vehículo lipofílico será seleccionado de tal manera que no se solubilice o se minimice la solubilización del ibuprofeno y de los componentes de recubrimiento. Por otro lado, en el caso de un ingrediente activo con un sabor menos desagradable, será aceptable un cierto grado de solubilización del ingrediente activo y/o del recubrimiento.

En otras palabras, la concentración de sustancia activa libre en el vehículo lipofílico debería ser, como máximo, aproximadamente 1.5 veces la concentración de sustancia activa para la cual se detecta el sabor en agua, y preferiblemente, como máximo, aproximadamente 1.0 veces y aún más preferiblemente, como máximo, aproximadamente 0.5 veces. Por ejemplo, si el fármaco de interés puede ser detectado a 1.0 mg/ml en agua, no más de 1.5 mg/ml debería ser la solubilidad de la sustancia activa libre en el vehículo lipofílico.

La dispersión de acuerdo con la invención es muy estable durante el almacenamiento, esto es, las propiedades organolépticas de la dispersión se mantienen durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 1 año e incluso más preferiblemente durante al menos 2 años.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El vehículo lipofílico se selecciona del grupo que comprende aceites digeribles y aceites minerales y mezclas de los mismos. En la presente invención, "aceite digerible" significa un aceite que probablemente va a sufrir desesterificación en la presencia de la lipasa pancreática *in vivo* bajo condiciones fisiológicas normales.

Los aceites digeribles se seleccionan del grupo que contienen en particular aceites vegetales y animales, di, tri o monoglicéridos de ácidos grasos, aceites lipolizantes, ésteres completos o parciales de ácidos grasos de cadena media (C₈-C₁₂) o cadena larga (C₁₄-C₂₂) con mono, di o polialcoholes de bajo peso molecular (que tienen hasta 6 átomos de carbono), y mezclas de los mismos.

A los ejemplos específicos de aceites vegetales que puedan ser utilizados como un vehículo lipofílico incluyen aceites de soja, maíz, oliva, semilla de algodón, cacahuete, girasol, coco, palma, colza, semilla de uva, germen de trigo, sésamo, aguacate, almendra y drupa de albaricoque y mezclas de los mismos.

Ejemplos de aceites animales que pueden ser utilizados como vehículo lipofílico de la dispersión de acuerdo con la invención incluyen en particular aceites de hígado de pescado, aceite de tiburón y aceite de mink.

Ejemplos específicos de triglicéridos que pueden ser utilizados como vehículo lipofílico en la dispersión de acuerdo con la invención son en particular lo que contienen ácidos grasos saturados C₆-C₁₂, en particular triglicéridos de ácido cáprico y/o caprílico, tales como Miglyol[®]810 y Miglyol[®]812 vendido por Sasol, Neobee[®]M5 y Neobee[®]0 vendido por Stepan Europe, y Captex[®]300, Captex[®]355 y Captex[®]8000, vendidos por Abitec.

Los aceites minerales son seleccionados del grupo que comprenden parafina, ceras ligeras, vaselina, aceite de silicona, tales como dimeticona, mezclas de aceite de silicona y silica coloidal tales como simeticona, y mezclas de los mismos.

El vehículo lipofílico también puede contener aditivos adicionales seleccionados del grupo que comprende espesantes y/o dispersantes, endulzantes, saborizantes, colorantes, agentes efervescentes, superdesintegrantes, surfactantes lipofílicos, surfactantes hidrofílicos, agentes hidrosolubles que promueven la dispersión *in vivo* y mezclas de los mismos.

La presente invención está adecuada especialmente para sustancias activas que tienen un sabor desagradable y combinaciones de tales ingredientes activos. Tales sustancias activas pueden ser sustancias alimenticias tales como vitaminas, sales minerales, oligoelementos, extractos herbales y también sustancias farmacéuticas seleccionadas del grupo que comprende analgésicos tales como la aspirina, acetaminofén, acetaminofén con cafeína, antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno y sus sales de metales alcalinos, nimesulide, piroxicam y sus sales; antagonistas de H₂ tales como cimetidina, clorhidrato de ranitidina, famotidina, nizatidina, ebrotidina, nifentidina, roxatidina, pisatidina y aceroxatidina; agentes antialérgicos tales como codeína y su clorhidrato, codeína y su fosfato, evastina, cremastina

5 y su fumarato, azatidina y su maleato, hidroxizina y su pamoato y sus clorhidratos, clorfeniramina y sus maleatos y tannato, seudodefdrina y sus sulfatos y clorhidratos, bromofeniramina y su maleato, loratadina, fenilefrina y sus tannatos y clorhidratos, metescopolamina y sus nitratos, fenilpropanolamina y sus clorhidratos, bromofeniramina y su maleato, terfenadina, acreostina, astermisol, cetidizina y su clorhidrato, fenildamina y su tartrato, tripelenamina y su clorhidrato, ciproheptadina y su clorhidrato, ciproheptadina y su clorhidrato, prometazina y su clorhidrato, pirilamina y sus clorhidratos y tannatos; agentes antimigraña tales como divalproex y sus sales de metales alcalinos, timolol y su maleato, propanol y sus hidratos de halógeno, ergotamina y su tartrato, cafeína, elictritan, sumatrictran y su succinato, y sustancias activas de la misma clase terapéutica; dihidroergotamina, sus hidrogenatos y mesilatos, metsergide y su maleato, mucato de isometerteno, dicloralfenazona, antieméticos tales como meclizina y su clorhidrato, hidroclizina y su clorhidrato y pamoato, difenhidramina y sus clorhidratos; procloperacina y su maleato, 10 bensquinamida y su clorhidrato, aganisetron y su clorhidrato, dronabinol, suxalicilato de bismuto, prometazina y su clorhidrato, metoclopramida y sus haluros/hidratos, clorpormazina, trimetobenzamida y su clorhidrato, trietilperazina y su maleato, escopolamina, perfenacina, ondancetron y su clorhidrato; antidiarreicos tales como loperamida; antihistaminas tales como seldano, hismanal, relafen, tavist; antitusivos, descongestionantes, ansiolíticos tales como xanax; antipsicóticos tales como closaril e ilaldol; antieméticos tales como kytril y cesamet; broncodilatadores tales como ventolin y proventil; antidepresivos tales como prozac, zolotof y paxil; inhibidores de ACE tales como vasotec, capoten y cinestrin; agentes antialzheimer tales como nicergolina; y antagonistas de Ca₁₁ tales como procardia, adalat y calan; anticolesterolémicos tales como lovastatina y provastatina; productos para el resfriado y la tos tales como dextrometofan y sus sales de bromhidrato y guaifencina y sus sales de clorhidrato; inhibidores de CoX-2, 20 compuestos antiepilépticos; inhibidores de 5HT tales como sildenafil; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, terdinafina; y macrólidos tales como claritromicina, roxitromicina, azitromicina y cetólidos tales como telitromicina, betalactamina, cefalosporina, floroquinolona y quetiapina.

25 La lista incluye sales correspondientes tales como aminoácidos, sales metálicas y similares. Estas sales activas deberían ser seleccionadas teniendo en cuenta su compatibilidad con los polímeros de recubrimiento/enmascaramiento del sabor, el sabor en el relleno lipofílico y su biodisponibilidad relacionada con la disolución rápida en el estómago.

La concentración de sustancia activa en la dispersión depende del contenedor en el cual dicha dispersión pretende ser encapsulada. Será evidente para una persona experimentada en la técnica que dicha concentración será inferior en paquetes de barras o en sachets que en cápsulas.

30 La concentración del ingrediente activo en una cápsula blanda es como máximo 75%, preferiblemente entre 5 y 50%, e incluso más preferiblemente entre 15 y 40% en peso.

35 La sustancia activa puede ser granulada antes de ser recubierta, particularmente en el caso en donde los cristales del material activo son demasiados pequeños para ser recubiertos directamente o para dar a la sustancia activa propiedades de solubilización y desintegración mejorada una vez que se retira el recubrimiento de enmascaramiento del sabor. La granulación se lleva a cabo por cualquier proceso adecuado bien conocido para una persona experimentada en la técnica.

De acuerdo con una realización particular, la sustancia activa puede ser granulada sobre un núcleo neutro con la ayuda de una solución o dispersión que contiene agentes de solubilización, agentes de granulación, aglomerantes y posiblemente endulzantes, saborizantes y colorantes.

40 Si se desea incrementar la disolución *in vivo* de la sustancia activa, también es posible introducir en los gránulos excipientes adicionales seleccionados del grupo consistente de agentes efervescentes, superdesintegrantes, surfactantes lipofílicos, surfactantes hidrofílicos, agentes hidrosolubles que promueven la dispersión y mezclas de los mismos.

45 Puesto que la invención es particularmente adecuada para la formulación de sustancias activas que tienen un mal sabor, los cristales o gránulos de sustancias activas se proveen con un recubrimiento para propósitos de enmascaramiento del sabor. Este recubrimiento tiene preferencialmente una base hidrofílica con el fin de alcanzar la liberación *in vivo* más rápida.

Recubrimientos útiles se describen en las siguientes referencias: Solicitud Internacional No. WO 01/03672, y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5, 320,855 y 5, 552,152.

50 En realizaciones preferidas, los recubrimientos consisten de una mezcla de: etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como se describe en la Solicitud Internacional No. WO 01/03672, o una mezcla de hidroxietilcelulosa y hidroxipropilcelulosa como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5, 320,855. Otros recubrimientos útiles incluyen un copolímero metacrílico con suficiente elasticidad tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5, 552,152, ceras, macrogoles glicéricos, en particular cuando estos son aplicados por el así llamado proceso "recubrimiento en caliente-fusión" el cual es una aspersión en caliente de un material de base lipofílica o lipídica utilizando un equipo de lecho de aire fluidizado sobre un sustrato fluidizado. Véase la Patente de los Estados Unidos No. 6, 194,005 para detalles adicionales. Materiales representativos incluyen glicerol y/o polietilenglicol behenato (Compricoat[®], Compritol[®] 888 ATO, HD5 ATO), palmitoestearato de glicerol (Precirol[®] ATO 5), estearato de 55

glicerol (Plecirol®WL2155ATO), palmitato de cetilo (Precifac®ATO) Macrogol®, ceras de abejas, gelúciros tales como glicerol y PEG-32 laurato, glicerol y PEG-32 palmitoestearato, glicerol y PEG-32 estearato.

5 El recubrimiento también puede contener aditivos adicionales seleccionados del grupo que comprende colorantes, endulzantes, saborizantes, surfactantes lipofílicos, surfactantes hidrofílicos, agentes hidrosolubles que promueven la dispersión *in vivo*, y mezclas de los mismos.

10 El recubrimiento puede ser llevado a cabo por cualquier método conocido para una persona experimentada en la técnica, en particular por coacervación o aspersion tal como recubrimiento en lecho de aire fluidizado como se describe en particular en la Solicitud Internacional No. WO 01/03672 y la Patente de los Estados Unidos No. 5, 552,152, rotogranulación, como se describe en particular en la Patente de los Estados Unidos No. 5, 320,885 y por aspersion en caliente de compuestos lipídicos o lipofílicos, es decir por el así llamado proceso de recubrimiento de fusión en caliente tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6, 194,005.

El recubrimiento para propósitos de enmascaramiento también puede ser adaptado para modificar el perfil de disolución *in vivo* del ingrediente activo.

15 Este recubrimiento para enmascaramiento de sabor representa entre 2 y 70%, preferiblemente entre 5 y 50%, más preferiblemente entre 5 y 30% en peso del peso total de los cristales o gránulos recubiertos.

De acuerdo con una realización preferida en la invención, los cristales o gránulos recubiertos de sustancia activa tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 300 µm, preferiblemente entre 5 y 180 µm, y más preferiblemente entre 50 y 150 µm.

20 El tamaño de partícula promedio de cristal y/o gránulos recubiertos debería estar por debajo de 300 µm con el fin de proveer una buena palatabilidad y sensación en la boca. Además, la distribución de tamaño de partícula tiene un efecto sobre la formación del sello del contenedor, en particular en la formación de sellos de cápsula. El encapsulamiento de partículas más grandes puede crear sellos no herméticos durante las operaciones de manufactura de rutina.

25 Como será obvio para la persona experimentada en la técnica, cualquier aditivo agregado en el vehículo lipofílico debe ser agregado en proporciones que no afecten en la integridad al recubrimiento y no incrementen la solubilidad de la sustancia fármaco en la dispersión final.

30 Los agentes efervescentes que pueden ser incluidos en los gránulos o también el vehículo lipofílico, permiten un incremento en la disolución de la sustancia activa *in vivo*, en particular por modificación localizada del pH, y por hinchamiento de las partículas. Sin embargo, cuando se pretende que la dispersión se rellene en cápsulas blandas, debe evitarse el uso de agentes efervescentes en el vehículo lipofílico.

35 Tales agentes efervescentes son agentes que son capaces de liberar un gas, y esto son, en particular, apareamientos ácido-base. El ácido se selecciona del grupo que comprende, en particular, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, alfa hidroxí ácidos, ácido ascórbico y aminoácidos, así como sus sales y derivados, y mezclas de los mismos. El agente alcalino se selecciona del grupo que comprende carbonato de potasio, litio, sodio, calcio o amonio, o carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de glicona sódica, carbonatos sódicos de aminoácidos, perborato de sodio anhidro, perborato efervescente, monohidrato de perborato sódico, percarbonato de sodio, diclorisocianuro de sodio, hipoclorito de calcio, y mezclas de los mismos.

40 Las cantidades respectivas de agente ácido y agente alcalino se ajustan de tal manera que la reacción entre el agente alcalino y los protones liberados por el ácido permiten la generación de una cantidad suficiente de gas para obtener una efervescencia satisfactoria.

Los superdesintegrantes incluidos en los gránulos y/o los recubrimientos se seleccionan del grupo que comprende carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada conocida en el comercio como croscarmelosa, crospovidona y mezclas de los mismos.

45 Los espesantes y/o agentes dispersantes pueden ser colocados en el vehículo lipofílico para reducir cualquier sedimentación de las partículas recubiertas. Los agentes representativos incluyen gomas tales como goma guar, xantanos, oligómeros de cadena corta, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, grasas duras, ceras tales como cera de abejas, carnauba y compuestos anfifílicos tales como lecitina de soja en particular, sílica coloidal y mezclas de los mismos.

50 Los surfactantes lipofílicos y los surfactantes hidrofílicos pueden estar presentes en los gránulos, el recubrimiento, y/o el vehículo lipofílico para facilitar la ruptura del recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Surfactantes representativos se describen en la Solicitud Internacional No. WO 95/00561. Otros surfactantes incluyen sucroésteres que son ésteres de ácidos grasos de sacarosa, escogidos del grupo que comprende diestearatos de sacarosa, monodiestearatos de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y mezclas de los mismos.

La dispersión de la sustancia activa *in vivo* también puede ser mejorada mediante la adición de agentes hidrosolubles a los gránulos, el recubrimiento y/o el vehículo. Estos agentes son sales o reguladores seleccionados del grupo que comprende cloruro de sodio, hidróxido de potasio, citrato de potasio, sorbato de potasio, mono o difosfato de sodio, y mezcla de los mismos.

- 5 Los colorantes, saborizantes y endulzantes que pueden ser incluidos en los vehículos lipofílicos, gránulos o recubrimientos de acuerdo con la invención son aquellos de uso convencional en la industria alimenticia o farmacéutica. Estos aditivos se agregan en cantidades suficientes para dar las propiedades de sabor y apariencia deseadas y pueden ser adaptados fácilmente por un profesional.

10 Ejemplos de colorantes incluyen azorrubina, azul brillante FCF, azul patente V, eritrosina, pardo, amarillo, negro, rojo 4, óxidos de hierro naranja amarillo S, amarillo de quinolina, rojo FDC, rojo 33 DC, rojo coccineal A, timiron, dióxido de titanio, rojo 40 FD8C, verde 3 FD8C, curcumina, lactoflavina (riboflavina), tartrazina, amarantina, indigotina (índigo carmín), clorofilas, complejos de cobre de clorofilas y clorofilinas, verde BS brillante ácido, caramelo, negro BN brillante, carbo medicinalis vegetalis, carotenoides (alfa, beta, gamma-caroteno, bixina, norbixina, capsantina, capsorrubina, licopeno, beta-apo-8'carotenal, éster etílico del ácido beta-apo-8'carotenoico), xantófilos, 15 (flavoxantina, luteína, criptoxantina, rubexantina, bioioxantina, rodoxantina, cantaxantina), rojo de raíz de remolacha, betanina, antocianinas, calcio, aluminio o carbonato de plata o mezclas de los mismos.

Ejemplos de saborizantes incluyen aceites esenciales, posiblemente en una forma seca con una maltodextrina u otra base tal como propilen glicol, pulegona, maltol, tal como los aceites esenciales de limón, naranja, mentol, 20 saborizantes de frutas, anisados, caramelo, miel, regaliz, crema, diversas especias y combinaciones de las mismas con otros saborizantes, y mezclas de las mismas.

Ejemplos de endulzantes incluyen aspartame, sacarina, sacarinato de sodio, acesulfan K, sucralosa, clorhidrato de neoesperhidina, manitol, xilitol, maltitol, sorbitol, ciclamato de sodio, mentol y mezclas de los mismos.

25 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la dispersión comprende, como vehículo lipofílico, dimeticona en la cual se dispersan gránulos recubiertos de sustancia activa, preferiblemente ibuprofeno, comprendiendo dicho recubrimiento una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetil celulosa, representando dicho recubrimiento 5% a 30% del peso total de los gránulos, representando la sustancia activa entre 5 y 50% en peso del peso total de la dispersión, con al menos un aditivo disperso en la dimeticona, no debiendo afectar sustancialmente dicho aditivo el efecto de enmascaramiento de sabor del recubrimiento y preferiblemente mejorando la eficiencia del enmascaramiento del sabor, y se selecciona el grupo consistente del grupo que comprende colorantes, saborizantes y endulzantes.

30 La dispersión de acuerdo con la invención puede ser presentada como un jarabe o, preferiblemente, se pretende que sea rellena en cualquier tipo de contenedor, en particular, en cápsulas masticables o de tipo gel blando convencionales, ampollas, sachets y paquetes de barras.

35 La presente invención también se relaciona con "cápsulas masticables" y cápsulas de disolución rápida rellenas con la dispersión descrita más arriba. El término "cápsula de disolución rápida" indica una cápsula, la cual se desintegra en la boca sin masticar en menos de 30 segundos, esto es, el relleno de dispersión se libera en la boca en menos de 30 segundos. La coraza de gelatina que constituye la envoltura de dicha cápsula puede dispersarse en la boca en menos de 120 segundos.

40 El término "cápsula masticable" indica una cápsula blanda que se rompe bajo la presión ejercida por las mandíbulas o la lengua cuando se coloca en la cavidad bucal. El residuo obtenido cuando la cápsula se rompe se dispersa rápidamente en la boca. Las cápsulas blandas masticables que son completamente adecuadas para las formulaciones de acuerdo con la invención son aquellas descritas, por ejemplo, en la solicitud Internacional No. WO 95/00123.

45 Un aspecto importante de la presente invención reside en el hecho de que las dispersiones y cápsulas blandas de la invención rellenas con aquellas dispersiones tienen excelente estabilidad física durante al menos 3 meses, preferiblemente durante al menos 1 año, y aún más preferiblemente durante al menos 2 años.

De acuerdo con una realización particular de la cápsula blanda masticable de acuerdo con la invención, la envoltura externa de la cápsula blanda masticable comprende gelatina y un plastificante, y al menos un almidón o acetato de amililo compatible con la gelatina, formando la gelatina una matriz primaria para el plastificante y formando el almidón o acetato de amililo una matriz secundaria para el plastificante.

50 De acuerdo con una realización preferida, la envoltura externa o pared de la cápsula comprende entre 18 y 30% de gelatina, entre 30 y 45% en peso de plastificante, entre 3 y 12% de almidón o acetato de amililo y hasta 12% preferiblemente entre 6 y 10%, de un almidón no blanqueado y agua hasta 100%, siendo estos porcentajes en peso en relación con el peso total de la composición de la pared.

55 El acetato de almidón no blanqueado es preferiblemente originado de patata. La gelatina puede ser de origen bovino, porcino, de pescado o de aves. El plastificante se escoge del grupo que comprende polioles, en particular glicerol, xilitol, sorbitol, poliglicerol, soluciones no cristalizables de sorbitol, glucosa, fructosa y jarabes de glucosa, y

mezclas de los mismos. Un plastificante ventajoso es una mezcla de sorbitol, sorbitanos, maltitol y manitol vendido bajo la marca comercial ANIDRISORB[®] de Roquette.

El plastificante preferido es glicerol y representa al menos 30% en peso, preferiblemente entre 30 y 70% en peso de la composición de la envoltura exterior (película seca).

- 5 La naturaleza “crocante” o “masticable” de la cápsula puede ser modificada añadiendo a la composición de la envoltura un aceite tal como aceite de coco destilado. La cantidad presente en la envoltura puede ser de hasta 15%, preferiblemente no más de 10% y más preferiblemente entre 3 y 7%, típicamente 5%, en peso del peso total de la composición de la preparación de la envoltura.

- 10 La envoltura externa de la cápsula blanda de acuerdo con la invención puede comprender también endulzantes y saborizantes, dando por lo tanto a la cápsula blanda masticable un sabor más placentero. También puede comprender colorantes con el fin de dar a dicha cápsula una apariencia placentera y atractiva.

Los endulzantes, saborizantes y colorantes son aquellos que se describen anteriormente en relación con la composición de la dispersión.

De acuerdo con una realización particularmente ventajosa de la invención, la cápsula blanda masticable comprende:

- 15 Una envoltura encapsulando dicha envoltura una dispersión en dimeticona de gránulos de sustancia activa recubiertos con una mezcla de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, representando la sustancia activa entre 5 y 50% en peso del peso total de la dispersión, estando disperso al menos un aditivo en la dimeticona, sin que dicho aditivo afecte sustancialmente el efecto de enmascaramiento del sabor de dicha mezcla y se selecciona del grupo consistente de colorantes, saborizantes y endulzantes.

- 20 La presente invención también está relacionada con el proceso de preparación de cápsulas blandas masticables. Este proceso comprende las etapas de:

- a) preparar una película para una cápsula,
b) según sea necesario, preparación de gránulos de sustancia activa;
c) recubrir los cristales de sustancia activa o gránulos preparados anteriormente utilizando un recubrimiento para propósitos de enmascaramiento de sabor;
25 d) dispersar aditivos en un vehículo lipofílico, en donde dicho vehículo lipofílico tiene un poder de solubilización para la sustancia activa de menos de 1.5 veces la concentración de sustancia activa para la cual se detecta el sabor en agua, y opcionalmente molienda de este;
e) dispersar los cristales o gránulos recubiertos en el vehículo lipofílico para formar una dispersión;
30 f) llenar las cápsulas con dicha dispersión por medio de cualquier técnica conocida;
g) sellar las cápsulas por medio de cualquier técnica conocida; y
h) secar las cápsulas.

- 35 Para la preparación de la película para la cápsula o envoltura exterior se lleva a cabo de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud Internacional No. WO 95/00123. La granulación puede ser llevada a cabo por cualquiera de los procesos de granulación convencionales, en particular granulación en seco y granulación en húmedo. El recubrimiento puede ser llevado a cabo por medios convencionales y preferiblemente por recubrimiento en lecho de aire fluidizado.

De acuerdo con una realización preferida, el proceso comprende las etapas de:

- a) preparar una película para una cápsula;
40 b) recubrir los cristales de sustancia activa, preferiblemente ibuprofeno, asperjando una mezcla de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa disuelta en un sistema de solventes orgánicos;
c) dispersar los colorantes, endulzantes y saborizantes en un vehículo lipofílico cuando dicho vehículo lipofílico tiene un poder de solubilización para la sustancia activa de menos de 1.5 veces la concentración de sustancia activa para la cual se detecta un sabor en agua y opcionalmente molienda de este;
45 d) dispersar los cristales o gránulos recubiertos en el vehículo lipofílico con los aditivos agregados;
e) llenar las cápsulas con dicha dispersión por medio de cualquier técnica conocida;
f) sellar las cápsulas por medio de cualquier técnica conocida;

La invención se describe ahora de manera detallada utilizando los siguientes ejemplos, los cuales están previstos solamente para ilustrar la invención y no son restrictivos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Vehículos lipofílicos

5 En este ejemplo, se investigan vehículos lipofílicos con diferentes poderes de solubilización para el ibuprofeno.

La solubilidad del ibuprofeno a 25°C fue medida usando un método por HPLC en los siguientes vehículos lipofílicos:

1) Triglicéridos de cadena mediana vendidos por SASOL bajo el nombre comercial Mygliol® 812N. La solubilidad fue 65 mg/ml.

2) Aceite de soja. La solubilidad fue 44 mg/ml.

10 3. Aceite de silicona Dimeticona 100 de Rhodia. La solubilidad fue 1 mg/ml.

Utilizando un panel de sabor de dos (2) personas, se determinó que, en un regulador acuoso y en dispersiones lipofílicas, el sabor amargo del ibuprofeno era detectado a concentraciones por encima de 10 mg/ml. Este límite de sabor también fue confirmado en otros vehículos lipofílicos también. Utilizando las enseñanzas de la presente invención, la dimeticona sería un vehículo aceptable. Esto fue verificado por el siguiente estudio. Se prepararon tres

15 formulaciones utilizando partículas de ibuprofeno recubiertas preparadas por recubrimiento en un lecho de aire fluidizado.

Formulación 1: 80% en peso de ibuprofeno; y 20% en peso de palmitoestearato de glicerol vendido bajo la marca comercial PRECIROL® ATO 5. El proceso usado para obtener tales partículas se define en la Patente de los Estados Unidos No. 6, 194,005. Estas partículas recubiertas fueron dispersadas en los siguientes cuatro (4)

20 vehículos lipofílicos a una concentración de 25% en peso:

1) Mygliol 812N. (Formulación 1-1)

2) Aceite de soja (formulación 1-2)

3) Dimeticona 100 cps (formulación 1-3)

4) Dimeticona 500 cps (formulación 1-4)

25 Formulación 2: Las partículas de ibuprofeno recubiertas con la siguiente fórmula fueron preparadas por coacervación de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos No. 5, 814,332. 83.4% en peso de ibuprofeno y 16.6% en peso de una mezcla de acetato ftalato de celulosa, gelatina ácida y aditivos incluyendo glutaraldehído y lauril sulfato de sodio. Estas partículas recubiertas fueron dispersadas en los siguientes 4 vehículos lipofílicos a una concentración de 25% en peso:

30 1) Mygliol 812N. (Formulación 2-1)

2) Aceite de soja (formulación 2-2)

3) Dimeticona 100 cps (formulación 2-3)

4) Dimeticona 500 cps (formulación 2-4)

35 Formulación 3: Partículas de ibuprofeno recubiertas con la siguiente fórmula fueron preparadas por recubrimiento sobre un lecho de aire fluidizado: 80.0% en peso de ibuprofeno; 13.3% en peso de etil celulosa, y 6.7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. Para esta formulación, el ibuprofeno tenía un tamaño de partícula de 70 µm. Para la preparación en lecho fluidizado de las partículas recubiertas, todos los componentes del recubrimiento fueron disueltos en una solución hidroalcohólica y luego asperjada sobre el ibuprofeno en una máquina de recubrimiento Wurster a una tasa de aspersión de 75-200 gm/minuto a una temperatura de entrada de 4-16°C y se utilizaron 200-

40 600 cfm de aire de proceso. Estas partículas recubiertas fueron dispersadas en los siguientes cuatro (4) vehículos lipofílicos a una concentración de 25% en peso:

1) Mygliol 812N. (formulación 3-1)

2) Aceite de soja (formulación 3-2)

3) Dimeticona 100 cps (formulación 3-3)

45 4) Dimeticona 500 cps (formulación 3-4)

ES 2 415 660 T3

Para cada una de estas formulaciones, el enmascaramiento del sabor y la apariencia de los cristales recubiertos se establecieron con el tiempo (1h, 3h, 24h, 10 días, 14 días y 2 meses después de la preparación). Las formulaciones fueron probadas en cuanto al enmascaramiento del sabor por dos personas. El enmascaramiento del sabor esta caracterizado por la siguiente escala:

- 5
- 1: Buen sabor, sin efecto de quemadura en la garganta del ibuprofeno;
 - 2: Ligero efecto de quemadura notable, aún aceptable;
 - 3: Efecto de quemadura muy pronunciado e inaceptable;
 - 4: Efecto de quemadura intolerable.

10 La apariencia de los cristales recubiertos fue establecida por observación microscópica bajo un lente (x 10). La apariencia de los cristales recubiertos y del recubrimiento fue establecida utilizando la siguiente escala:

- A: Partículas intactas;
- B: Ligero hinchamiento del recubrimiento y apariencia de unos pocos cristales sueltos;
- C: Mayoría de cristales no recubiertos;
- D: Solo cristales no recubiertos presentes.

15 Los resultados obtenidos para cada una de las formulaciones se dan en la Tabla 1 más abajo.

TABLA 1

Tiempo	Formulación 1-1		Formulación 1-2		Formulación 1-3		Formulación 1-4	
	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia
1 hora	4	D	2	NP	1	NP	NP	NP
3 horas	NP	NP	3	NP	1	NP	NP	NP
24 horas	NP	NP	3	NP	1	A	NP	NP
10 días	NP	NP	3	NP	NP	NP	NP	NP
14 días	NP	NP	NP	NP	1	NP	NP	NP
2 meses	4	D	3-4	C	1	A	NP	NP
Tiempo	Formulación 2-1		Formulación 2-2		Formulación 2-3		Formulación 2-4	
	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia
1 hora	2	B	2	NP	1	NP	1	A
3 horas	NP	NP	2	NP	1	NP	NP	NP
24 horas	4	C	3	C	1	NP	1	A
10 días	4	D	NP	NP	NP	NP	NP	NP
14 días	NP	NP	NP	NP	1	NP	1	A
2 meses	NP	NP	3	C	1	A	1	A
Tiempo	Formulación 3-1		Formulación 3-2		Formulación 3-3		Formulación 3-4	
	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia
1 hora	4	D	2	NP	1	NP	1	NP
3 horas	NP	NP	3	NP	1	NP	1	NP
24 horas	4	D	3	C	1	NP	1	NP
10 días	NP	NP	3	NP	NP	NP	NP	NP
14 días	NP	NP	NP	NP	1	NP	1	NP
2 meses	4	D	3	C	1	A	NP	NP
NP = No llevado a cabo								

5 Estos ejemplos muestran que la dimeticona en la cual el ibuprofeno es insoluble es el vehículo lipofílico correcto. A un tiempo de 3 meses, las formulaciones con dimeticona exhibían aún una excelente estabilidad.

Ejemplo 2: Partículas recubiertas

10 Las partículas recubiertas de ibuprofeno fueron preparadas asperjando una solución hidroalcohólica de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa sobre partículas de 70 micrones de ibuprofeno en un lecho de aire fluidizado. Las partículas recubiertas obtenidas presentes en la siguiente composición fueron obtenidas utilizando las condiciones previamente descritas.

Fórmula (66711)	
Componente	Composición (% en peso)
Ibuprofeno	87.0
Etil celulosa	8.7
Hidroxipropilmetilcelulosa	4.3

Caracterización:

5 El tamaño de las partículas recubiertas fue medido por granulometría de láser en un aparato Mastersizer 2000 (Malvern) utilizando aceite mineral como medio de dispersión. 10% en volumen tenía un tamaño de partícula de 76 μm o menos ($D_{10}=76\mu\text{m}$), mientras que el 50% de volumen tenía un diámetro de 152 μm o menos ($D_{50}=152\mu\text{m}$) y 90% en volumen de las partículas tenían un tamaño de 280 μm o menos ($D_{90}=280\mu\text{m}$).

10 La estabilidad de las diferentes partículas recubiertas fue medida en los vehículos lipofílicos diferentes usados en el ejemplo 1. Con el fin de dar una evidencia adicional de la selección del vehículo lipofílico, las partículas recubiertas anteriores fueron dispersadas en Mygliol[®] 812N y en aceite de silicio durante 18 horas. El tamaño de partícula fue determinado en cada muestra utilizando un Mastersizer 2000. Los resultados de este estudio se definen en la Tabla 2.

TABLA 2

Vehículo lipofílico	Punto de tiempo	
	Inicial	Después de 18 horas
Mygliol 812N	D10 = 75 μm	D10 = 63 μm
	D50 = 154 μm	D50 = 128 μm
	D90 = 292 μm	D90 = 223 μm
Aceite de silicio	D10 = 77 μm	D10 = 79 μm
	D50 = 153 μm	D50 = 151 μm
	D90 = 285 μm	D90 = 289 μm

Los datos demuestran que la integridad de la partícula recubierta se preserva mejor utilizando aceite de silicio.

Estabilidad de las partículas recubiertas:

15 Las partículas recubiertas producidas anteriormente fueron preparadas a granel en contenedores de vidrio y fueron colocadas en cierres de estabilidad a temperatura y humedad controlada: 40°C/75% de RH.

Las propiedades de las partículas recubiertas fueron observadas en la producción y después del almacenamiento a los 1 y 3 meses.

TABLA 3

Estudio de estabilidad (40°C / 75%: RH)				
Prueba	Especificaciones	T 0	2 mes	3 meses
Apariencia	Polvo blanco a amarillento	Cumple	Cumple	Cumple
Gusto (2 personas)	Percepción no aceptable de amargor o efecto de quemadura	Cumple	Cumple	Cumple
Integridad de recubrimiento	Recubrimiento uniforme bajo observación microscópica	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno (mag/g)	783 – 957	860	796	861
Impurezas IBAP (%)	< 0.3	ND	ND	ND
ND = No detectado. El IBAP un producto de degradación del Ibuprofeno.				

TABLA 4

El perfil de disolución de las partículas recubiertas, las formulaciones de relleno y las cápsulas fueron monitoreados aplicando la siguiente solución de prueba. Se utilizó un aparato tipo III de acuerdo con la USP (VANKEL BIODISS). Los vasos de disolución fueron llenados con 900 ml de solución reguladora pH 6.0 regulador R2 de acuerdo con la farmacopea Europea. El valor de los medios de disolución se controla a +/- 37°C – 0.5 °C durante la prueba completa. Se aplicó una prueba de inmersión de 30 inmersiones/minuto con el fin de imitar la tensión en la mandíbula sobre la cápsula. Se recolectaron muestras de 10 ml cada una en puntos de tiempo predeterminados y la concentración de ibuprofeno disuelto se midió utilizando un método HPLC / UV.

Tiempo (min)	Estudio de estabilidad (40°C (75% RH))		
	T 0	1 mes	3 meses
	Cinética de disolución (%)		
0	0	0	0
5	13.7	14.5	12.1
10	23.8	22.6	22.3
20	32.8	30.8	40.5
30	37.7	36.3	53.1
60	47.8	46.0	71.2
90	52.8	53.7	77.6
NP = No llevado a cabo			

Los datos indican que el producto es estable durante al menos 3 meses. Se cree que la cinética de disolución se acelera con el envejecimiento debido a la absorción de agua por parte del recubrimiento.

5 Dispersión:

Sobre la base de los resultados obtenidos en los ejemplos previos, se preparó una dispersión la cual estaba prevista para ser llenada en empaques unitarios conocidos "paquetes de barra".

TABLA 5

Fórmula de la dispersión	
Componente	Composición (% en peso)
Ibuprofeno recubierto (66711)	20.9
Dimeticona 100 cps	69.5
Silica coloidal	2.4
Mentol racémico	0.1
Xilitol 50 µm	4.5
Aspartame	0.8
Sabor (es)	1.8

- 10 La dispersión fue empacada a granel en contenedores de vidrio, los cuales fueron colocados en cierres de estabilidad, a temperatura y humedad controlada: 40°C/75% RH. Las propiedades de las partículas recubiertas fueron evaluadas después de almacenamiento durante 1 mes.

TABLA 6

Estudio de estabilidad (40°C / 75% RH)			
Prueba	Especificaciones	T 0	1 Mes
Apariencia	Pasta blanca con partículas sólidas dispersas en ella	Cumple	Cumple
Sabor (2 personas)	Ninguna percepción o percepción aceptable de amargo y efecto de quemadura	Cumple	Cumple
Integridad del recubrimiento	Recubrimiento uniforme por observación microscópica	Cumple	Cumple
Ibuprofeno (mg/g)	163.6 – 200.0	196.9	198.1
Impurezas IBAP (%)	< 0.3	ND	ND
ND = No detectado			

Gel blando masticable

- 5 La dispersión definida en la Tabla 2 fue llenada en una cápsula blanda utilizando el proceso de molde rotatorio. La cápsula blanda es una cápsula masticable. La gelatina fue fundida primero en agua en presencia de glicerol y luego se agregó una predispersión de almidón. Después de la formación de la mezcla, la masa de gelatina fue desaireada bajo vacío.

TABLA 7(a)

Fórmula de la envoltura	
Componente	Composición (% en peso)
Gelatina	26.0
Glicerol	36.0
Agua purificada	22.0
Almidón modificado (acetato)	6.0
Almidón de patata no blanqueado	10.0

- 10 La fórmula de envoltura fijada en la Tabla 7 (a) fue completada agregando una composición endulzante definida en la Tabla 7 (b)

TABLA 7 (b)

Fórmula endulzante	
Componente	Cantidad (g/kg de envoltura)
Aspártame	2.5
Mentol racémico	5.0
Sabores	1.0

- 15 Las cápsulas fueron preparadas con un aparato industrial con base en la bien conocida técnica del molde rotatorio. Se utilizaron parámetros estándar de encapsulación. El peso de la dispersión de llenado fue de 1103 mg por cápsula. Las cápsulas fueron entonces sometidas a secado.

Estabilidad de las cápsulas:

5 Las cápsulas fueron empacadas a granel en contenedores de vidrio, los cuales fueron colocados en cierres de estabilidad, a temperatura y humedad controlada: 40°C / 75% RH. Las propiedades de las cápsulas fueron evaluadas después de la producción y después de almacenamiento durante 1 y 3 meses.

TABLA 8

Estudio de estabilidad (40°C / 75% RH) – Lote No. E08582				
Prueba	Especificaciones	T 0	1 Mes	3 Meses
Apariencia	Cápsula opaca rellena con una pasta blanca	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor (2 personas)	Ninguna percepción o percepción aceptable de amargor y efecto de quemadura	Cumple	Cumple	Cumple
Integridad de recubrimiento	Recubrimiento uniforme bajo observación microscópica	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno (mg/cápsulas)	195.0 – 205.0	204.7	198.8	196.9
Tiempo (minutos)		Cinética de disolución (%)		
0		0	0	0
5		8.3	1.2	0.8
10		10.6	2.7	2.1
20		18.8	10.6	6.5
30		22.2	17.3	12.5
60		37.4	34.8	28.3
90		46.8	46.0	41.2

Ejemplo 3: Partículas recubiertas

10 Las partículas recubiertas de ibuprofeno fueron preparadas por aspersión en caliente de Precirol® Ato 5 sobre partículas de ibuprofeno en un equipo de lecho de aire fluidizado, de acuerdo con un proceso descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6, 194,005. Las partículas recubiertas obtenidas presentan la siguiente fórmula:

Fórmula (66712)	
Componente	Composición (%)
Ibuprofeno	80.0
Precirol Ato 5	20.0

Caracterización:

15 El tamaño de las partículas recubiertas fue medido por granulometría con láser en un aparato Mastersizer 2000 (Malvern) utilizando un aceite mineral como medida de dispersión.

D10 = 62 µm

D50 = 139 µm

D90 = 285 µm

La estabilidad de las diferentes partículas recubiertas fue medida en los diferentes vehículos lipofílicos usados en el ejemplo 1. El estudio de estabilidad en dimeticona fue confirmado a una concentración del 10% y demostró una estabilidad de enmascaramiento del sabor durante al menos 3 minutos O MESES? FINAL 0096.

Estabilidad en las partículas recubiertas:

- 5 Las partículas recubiertas fueron empacadas a granel en contenedores de vidrio, en los cuales fueron colocados en el cierre de estabilidad, a temperatura y humedad controladas de 40°C y 75% de humedad relativa (RH). Las propiedades de las partículas recubiertas fueron evaluadas después de la producción y después de 1 y 3 meses de almacenamiento.

TABLA 9

Estudio de estabilidad (40°C / 75% RH)				
Prueba	Especificaciones	T 0	1 Mes	3 Meses
Apariencia	Polvo blanco a amarillento	Conforme	Conforme	Conforme
Sabor (2 personas)	Ninguna percepción o percepción aceptable de amargor y efecto de quemadura	Conforme	Conforme	Conforme
Integridad de recubrimiento	Recubrimiento uniforme bajo observación microscópica	Conforme	Conforme	Conforme
Ibuprofeno (mg/g)	720 – 880	779	745	779
Impureza IBAP (%)	< 0.3	ND	ND	ND
Tiempo (min)		Cinética de disolución (%)		
0		0	0	0
5		2.9	3.8	4.1
10		5.1	7.1	13.1
20		9.0	NP	25.2
30		12.1	15.1	32.6
60		19.0	22.4	43.9
90		25.3	28.4	50.7
NP = No llevada a cabo				
ND = No detectada				

- 10 Los datos significan que las partículas recubiertas fueron estables durante al menos 3 meses. Después de 3 meses, la cinética de disolución fue acelerada debido a una aglomeración de las partículas recubiertas, lo que había requerido una desaglomeración mecánica, la cual puede haber dañado el recubrimiento.

Dispersión:

- 15 Sobre la base de los resultados obtenidos en los ejemplos previos, se desarrollo una dispersión la cual pretende ser llenada en paquetes unitarios tales como "paquetes de barras".

TABLA 10

Fórmula de dispersión	
Componente	Composición (%)
Ibuprofeno recubierto (66712)	26.6
Dimeticona 100 cps	69.7
Silica coloidal	2.7
Sacarina de sodio	0.9
Sabores	0.1

Estabilidad en la dispersión:

- 5 La dispersión fue empacada a granel en contenedores de vidrio, los cuales fueron colocados en cierres de estabilidad, a temperatura y humedad controlada: 40°C / 75% RH. Las propiedades de las partículas recubiertas fueron evaluadas después de almacenamiento de 1 mes.

TABLA 11

Estudio de estabilidad (40°C / 75% RH)			
Prueba	Especificaciones	T 0	1 Mes
Apariencia	Pasta blanca con partículas sólidas dispersas en ella	Cumple	Cumple
Sabor (2 personas)	Ninguna percepción o percepción aceptable de amargor y efecto de quemadura	Cumple	Cumple
Integridad del recubrimiento	Recubrimiento uniforme bajo observación microscópica	cumple	Cumple
Ibuprofeno (mg/g)	191.5 – 234.1	215.6	212.1
Impurezas IBAP (%)	< 0.3	ND	ND
ND: No detectado			

10 Cápsulas masticables

La dispersión obtenida más arriba fue llenada en una cápsula blanda utilizando el proceso de molde rotatorio. La cápsula blanda fue diseñada a ser una cápsula masticable. La gelatina se fundió en agua en presencia de glicerol y luego se agrego una predispersión de almidón. Después de la formación de la mezcla, la masa de gelatina fue desaireada bajo vacío.

TABLA 12(a)

Fórmula de envoltura	
Componente	Composición (% en peso)
Gelatina	26.0
Glicerol	36.0
Agua purificada	22.0
Almidón modificado (acetato)	6.0
Almidón de patata no blanqueado	10.0

La envoltura fue completada con la siguiente composición endulzante:

TABLA 12(b)

Fórmula de endulzante	
Componente	Composición (g/kg de envoltura)
Aspártame	2.5
Mentol racémico	5.0
Sabores	1.0

5

Las cápsulas fueron preparadas mediante un aparato industrial utilizando una técnica de molde rotatorio. Se utilizaron parámetros estándar de encapsulación. Cada cápsula contenía 940 mg de dispersión por cápsula. Las cápsulas fueron secadas entonces.

Estabilidad de cápsula:

- 10 Las cápsulas fueron empacadas a granel en contenedores de vidrio, colocadas en cierres de estabilidad, a temperatura y humedad controlada: 40°C / 75% de RH. Las propiedades de las cápsulas fueron evaluadas en tiempo 0 y después de almacenamiento durante 1 y 3 meses.

TABLA 13

Estudio de estabildades (40°C / 75% RH) –Lote No. E08563				
Prueba	Especificaciones	T 0	1 Mes	3 meses
Apariencia	Cápsula opaca llena con una pasta blanca	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor (2 personas)	Ninguna percepción o percepción aceptable de amargor y efecto de quemadura	Cumple	Cumple	Cumple
Integridad de recubrimiento	Recubrimiento uniforme bajo observación microscópica	Cumple	Cumple	Cumple

(continuación)

Estudio de estabildades (40°C / 75% RH) –Lote No. E08563				
Prueba	Especificaciones	T 0	1 Mes	3 meses
Ibuprofeno (mg/ cápsulas)	180.0 – 190.0	188.7	179.4	NP
Tiempo (minutos)		Cinética de disolución (%)		
0		0	0	0
5		1.0	1.3	0.9
10		1.5	2.5	1.8
20		2.6	4.3	3.0
30		3.6	5.7	4.1
60		6.5	9.1	7.6
90		9.7	12.3	11.2

Ejemplo 4:

5 En este ejemplo, se probaron vehículos lipofílicos con diferentes poderes de solubilización para dextrometorfam HBr. La solubilidad del dextrometorfam HBr a 25°C se midió utilizando un método de HPLC en los siguientes vehículos lipofílicos:

- 1) Triglicéridos de cadena media vendidos por SASOL bajo la marca comercial Mygliol® 812N proveyeron una solubilidad de 120 µg/ml.
- 2) Aceite de soja proveyó una solubilidad de aproximadamente 6 µg/ml;
- 10 3) Aceite de parafina proveyó una solubilidad de aproximadamente 1 µg/ml;
- 4) Aceite de silicona dimeticona 100 de RHODIA proveyó una solubilidad de menos de 1 µg/ml.

15 Utilizando un panel de prueba de 2 personas, se determinó que en un regulador acuoso y en dispersiones lipofílicas, el sabor del dextrometorfam HBr es detectado a concentraciones de alrededor de 0.1 mg/ml. Por lo tanto, la dimeticona, la parafina y el aceite de soja deben de ser los vehículos aceptables para tales formulaciones. Esto fue verificado por el siguiente estudio:

Se prepararon las siguientes formulaciones:

Formulación 1:

Dextrometorfam HBr. Se prepararon partículas recubiertas con HBr con la siguiente fórmula por recubrimiento utilizando un equipo de lecho de aire fluidizado como se definió anteriormente.

- 20 1) 76.9% en peso del dextrometorfam HBr.
- 2) 15.4% en peso de etil celulosa;
- 3) 7.7% en peso de hidroxipropilmetil celulosa.

Estas partículas recubiertas fueron dispersadas a 25% peso/peso en los siguientes 4 vehículos lipofílicos:

- 25 1) Mygliol 812N. (Formulación 1-1)
- 2) Aceite de soja (formulación 1-2)
- 3) Aceite de parafina (formulación 1-3)

4) Dimeticona 100 (formulación 1-4)

Para cada una de estas formulaciones, el enmascaramiento de sabor y la apariencia de los cristales recubiertos fueron establecidas a lo largo del tiempo (1 día y 3 días después de la preparación). Las formulaciones fueron probadas en cuanto al enmascaramiento de sabor por dos personas. El enmascaramiento de sabor se caracterizó utilizando la siguiente escala:

- 5
- 1: Buen sabor;
 - 2: Sabor notable, aún aceptable;
 - 3: Sabor muy pronunciado e inaceptable;
 - 4: Sabor intolerable.
- 10 La apariencia de los cristales recubiertos fue establecida por observación microscópica bajo un lente (x 10). La apariencia de los cristales recubiertos y del recubrimiento se estableció utilizando la siguiente escala:
- 1: Cristales intactos;
 - 2: Ligero hinchamiento del recubrimiento y apariencia de unos pocos cristales sueltos;
 - 3: La mayoría de los cristales sin recubrimiento;
 - 4: Solo cristales sin recubrimiento presente.
- 15

Los resultados obtenidos para cada una de las formulaciones se dan en la Tabla 14.

TABLA 14

Tiempo	Formulación 1-1		Formulación 1-2		Formulación 1-3		Formulación 1-4	
	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia	Sabor	Apariencia
1 día	2	NP	1	NP	1	NP	1	NP
3 días	3	NP	1-2	NP	1	NP	1	A
1 mes	3	B	1-2	A	1	A	1	A

- 20 Este experimento indica que la dimeticona (en la cual el dextrometorpan HBr es insoluble) es el mejor vehículo lipofílico. Como vehículos de soporte, el aceite de parafina y el aceite de soja también proveen resultados aceptables.

Ejemplo 5: Partículas recubiertas

- 25 Las partículas recubiertas de dextrometorfan HBr fueron preparadas asperjando una solución orgánica (90% en peso de acetona, 10% en peso de agua) de etil celulosa y de hidroxipropilmetilcelulosa sobre partículas de dextrometorfan HBr en un equipo de lecho de aire fluidizado. Las partículas recubiertas obtenidas consisten de la fórmula fijada en la Tabla 15.

TABLA 15

Partículas recubiertas	
Componente	Composición (% en peso)
Dextrometorfan HBr	76.9
Etil celulosa	15.4
hidroxipropilmetilcelulosa	7.7

- 30 Una persona experimentada en esta técnica apreciará que la obtención de niveles de ingrediente activo por encima del 70% en peso es inusual, especialmente si el recubrimiento es un enmascarador de sabor efectivo.

Caracterización

El tamaño de las partículas recubiertas fue medido por granulometría de láser en un aparato Mastersizer 2000 (Malvern) utilizando aceite mineral como medio de dispersión

D10 = 96 µm

5 D50 = 166 µm

D90 = 280 µm

La estabilidad de las partículas recubiertas fue medida en los diferentes vehículos lipofílicos usados en el ejemplo 4.

Estabilidad de las partículas recubiertas:

10 Las partículas recubiertas fueron empacadas a granel en contenedores de vidrio, y colocadas en cierres de estabilidad, y temperatura y humedad controladas: 40°C / 75% RH. Los datos indican que las partículas recubiertas fueron estables después de al menos 1 mes de almacenamiento,

Dispersión:

Sobre la base de los resultados obtenidos en los ejemplos previos, se desarrollo una dispersión la cual está prevista para ser rellenada en paquetes unitarios tales como “paquetes de barra”.

15

TABLA 16

Dispersión	
Componente	Cantidad (% en peso)
Dextrometorfan HBr recubierto	4.22
Aceite de silicio	87.36
Silica coloidal	7.88
Aspárteme	0.49
Sucralosa	0.05

Estabilidad de la dispersión:

20 La dispersión fue empacada a granel en contenedores de vidrio, los cuales fueron colocados en cierres de estabilidad, a temperatura y humedad controlada: 40°C/75% RH. El análisis de los datos concluyó que la dispersión era estable durante al menos 1 mes bajo estas condiciones de almacenamiento.

Gel blando masticable:

La dispersión obtenida anteriormente fue llenada en una cápsula blanda masticable utilizando el proceso de molde rotatorio. La gelatina se fundió primero en agua en presencia de glicerol y luego se agrego una predispersión de almidón. Después de la formación de la mezcla, la masa de gelatina fue desaireada bajo vacío.

25

TABLA 17 (a)

Fórmula de la envoltura	
Componente	Composición (% en peso)
Gelatina	26.0
Glicerol	36.0
Agua purificada	22.0
Almidón modificado (acetato)	6.0
Almidón de patatas sin blanquear	10.0

La fórmula para la envoltura fue completada agregando la siguiente composición endulzante.

TABLA 17 (b)

Fórmula endulzante	
Componente	Composición (g/kg de envoltura)
Aspárteme	2.5
Mentol racémico	5.0
Sabores	1.0

5 Se prepararon las cápsulas mediante un aparato industrial utilizando la técnica de molde rotatorio. Se usaron parámetros estándar de encapsulación. El peso de la dispersión de llenado fue 924 mg por cápsula. Luego las cápsulas fueron secadas.

Estabilidad de las cápsulas:

10 Las cápsulas fueron empacadas a granel en contenedores de vidrio, los cuales fueron colocados en cierres de estabilidad, a temperatura y humedad controladas: 40°C / 75% RH. La evaluación de estas cápsulas indica que fueron estables durante al menos 1 mes.

Aplicabilidad industrial

15 Las compañías farmacéuticas están constantemente en búsqueda de formas de dosificación mejoradas. La presente invención es particularmente adecuada para personas que tienen dificultades en tragar tales como infantes y personas mayores. La presente invención ha combinado cierto número de características para proveer una forma de dosificación que es fácilmente administrada y supera los problemas de mal sabor asociados con muchos ingredientes activos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una dispersión de cristales o gránulos de sustancia activa en un vehículo lipofílico, en donde dicho vehículo lipofílico tiene un poder solubilizante para las sustancias activas de menos de 1.5 veces la concentración de sustancia activa para la cual un sabor se detecta en agua, y en donde dichos cristales o gránulos están recubiertos por un recubrimiento para enmascaramiento de sabor el cual es un recubrimiento hidrofílico y/o un recubrimiento lipofílico, y se selecciona de etilcelulosa, hidroetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, copolímero metacrílico, polietilen glicol behenato, glicerol palmitoestearato, glicerolestearato, palmitato de cetilo, macrogoles glicéricos, ceras de abejas y gelúciros y mezclas de los mismos.
- 10 2. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo lipofílico se selecciona de aceites vegetales, aceites animales, tri, di o monoglicéridos de ácidos grasos, aceites lipolizantes, aceites minerales, ceras ligeras, vaselina, aceite de silicona, dimeticonas, mezclas de aceite de silicio y silica coloidal y mezclas de los mismos.
- 15 3. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo lipofílico incluye adicionalmente uno o más aditivos seleccionados de endulzantes, saborizantes, colorantes, espesantes, dispersantes, agentes efervescentes, superdesintegrantes, surfactantes lipofílicos, surfactantes hidrofílicos, agentes hidrosolubles y mezclas de los mismos.
- 20 4. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de sustancia activa en la dispersión es como máximo 75% en peso, con base en el peso de la dispersión.
- 25 5. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recubrimiento de los cristales o gránulos de la sustancia activa se selecciona de etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, copolímero metacrílico, polietilen glicol behenato, glicerol palmitoestearato, estearato de glicerol, palmitato de cetilo, macrogol glicérico, ceras de abejas, glicerol PEG-32 estearato, PEG-32 palmito estearato y mezclas de los mismos.
- 30 6. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recubrimiento constituye entre 5% y 50% en peso del peso total de los gránulos o cristales recubiertos.
- 35 7. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño promedio de los cristales o gránulos recubiertos es menor de 300 μm .
- 40 8. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno o ambos gránulos de sustancia activa y el recubrimiento para el enmascaramiento de sabor incluye aditivos seleccionados de colorantes, endulzantes, saborizantes, agentes efervescentes, superdesintegrantes, surfactantes lipofílicos, surfactantes hidrofílicos, agentes hidrosolubles y mezclas de los mismos.
- 45 9. La dispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho vehículo lipofílico es dimeticona, dicho recubrimiento es una mezcla de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y dicho recubrimiento constituye hasta 5% a 70%, del peso total de la dispersión.
- 50 10. Una cápsula blanda masticable que incluye una envoltura exterior que encapsula la dispersión de acuerdo con la reivindicación 5.
11. La cápsula blanda de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la envoltura exterior incluye gelatina, un plastificante, y al menos un almidón, opcionalmente acetato de amilío.
12. La cápsula blanda de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde la envoltura externa también incluye un aditivo seleccionado de endulzantes, saborizantes, colorantes y mezclas de los mismos.
13. La cápsula blanda de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde la envoltura exterior incluye 18-30% en peso de gelatina, 30-45% en peso de plastificante, 3-12% en peso de almidón o acetato de amilío, hasta 12% en peso de un almidón no blanqueado, y agua hasta 100%, estando basados todos los porcentajes en peso en el peso total de la envoltura externa.
14. La cápsula blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el plastificante se selecciona de polioles, glicerol, xilitol, sorbitol, poliglicerol, soluciones no cristalizables de sorbitol, glucosa, fructosa, jarabes de glucosa, y mezclas de los mismos.
15. Un proceso para la preparación de cápsulas blandas masticables, que incluye las etapas de:
 - a) preparar una envoltura externa;
 - b) según sea necesario, preparar gránulos de sustancia activa;

- 5 c) recubrir cristales de sustancia activa o gránulos preparados en la etapa b), con un recubrimiento para enmascaramiento del sabor el cual es un recubrimiento hidrofílico y/o un recubrimiento lipofílico, y se selecciona de etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, copolímero metacrílico, polietilen glicol behenato, glicerol palmito estearato, glicerol estearato, palmitato de cetilo, macrogles glicéricos, ceras de abejas y gelúciros y mezclas de los mismos;
- d) dispersar aditivos en un vehículo lipofílico, en donde dicho vehículo lipofílico tiene un poder de solubilización para la sustancia activa de menos de 1.5 veces la concentración de sustancia activa para la cual se detecta un sabor en agua y opcionalmente, moler la dispersión formada;
- e) dispersar los cristales o gránulos recubiertos en el vehículo lipofílico;
- 10 f) llenar y sellar las cápsulas con dicha dispersión; y
- g) secar las cápsulas.