

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 371**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

B01J 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2003** **E 03799644 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 1587500**

54 Título: **Composiciones para administración oral de principios activos que necesitan un enmascarado del gusto**

30 Prioridad:

23.12.2002 FR 0216521

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

23.06.2014

73 Titular/es:

**AVENTIS PHARMA S.A. (100.0%)
20, AVENUE RAYMOND ARON
92160 ANTONY, FR**

72 Inventor/es:

**CHACORNAC, ISABELLE y
PROBECK, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 470 371 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).

DESCRIPCION

Composiciones para administración oral de principios activos que necesitan un enmascarado del gusto

La presente invención se refiere a composiciones destinadas a la administración oral de principios activos de gusto inaceptable, así como a su preparación. Principalmente la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas.

Algunos principios activos presentan propiedades organolépticas inaceptables y debido a ello no son aptos para la preparación de formulaciones pediátricas o formulaciones orales destinadas a individuos para los que la deglución es difícil y puede plantear problemas. Por estas razones algunos productos importantes están privados de formulaciones pediátricas y además algunos individuos están privados de tratamientos por medio de estos principios activos, lo que puede tener consecuencias muy perjudiciales, incluso vitales.

El problema del enmascaramiento del gusto siempre ha sido un importante problema para la industria farmacéutica. Se han ensayado muchos sistemas, sin embargo en el caso de principios activos demasiado amargos los sistemas de recubrimiento han resultado, la mayoría de las veces, insuficientes y los sistemas de partículas, cuando tienen una mejor eficacia, presentan inconvenientes de granulometría demasiado importantes que llevan a una impresión arenosa en la boca y a un rechazo del medicamento por el paciente.

En la patente europea EP 639365 se ha descrito un método para preparar partículas recubiertas mediante revestimiento por pulverización por medio de una cera fundida pulverizada con una boquilla de dos fluidos. Sin embargo, este método está basado en la pulverización de la cera fundida sobre las partículas, para formar el recubrimiento. No se hace ninguna mezcla del principio activo con la cera de forma previa, y además las partículas y la boquilla presentan grandes diámetros. Finalmente, los ensayos según el método de la presente invención, basados únicamente en la utilización de una cera fundida, no han dado resultados aceptables en términos de cinética de liberación a pH = 1.

Ahora se ha encontrado que composiciones destinadas a la administración oral podían ponerse a punto y aportar un enmascaramiento del gusto suficiente para ser aceptables y permitir principalmente la administración de composiciones farmacéuticas a los niños o a los individuos que no están en estado de deglutir.

Las composiciones según la invención comprenden de 15 a 30% de principio activo mezclado con 60 a 80% de un éster de glicerol o de un ácido graso, al que eventualmente se ha añadido una cera, y con adición de un agente tensioactivo y se preparan mediante un procedimiento de enfriamiento por pulverización que puede llevar a una granulometría inferior a 350 µm.

De forma ventajosa, la selección de ésteres de glicerol que presentan un perfil de sensibilidad frente al pH apropiado, permite la liberación del principio activo en condiciones de pH ácidos tales como las que se encuentran en el estómago.

Según la invención, los ésteres de glicerol o de ácido graso empleados en composiciones según la invención tienen las siguientes características: temperatura de fusión comprendida entre 25°C y 100°C, preferentemente entre 25 y 70°C, estabilidad en estado fundido. El éster de glicerol se puede elegir entre el estearato de glicerol o el palmitoestearato de glicerol, principalmente el Précirol®. El éster de glicerol está ventajosamente comprendido entre 50 y 85% en peso de la mezcla total de la composición; preferentemente está comprendido entre 60 y 80% en peso y más particularmente entre 70 y 80% en peso.

La cera que puede añadirse opcionalmente puede ser ventajosamente cera de carnauba, también se puede elegir entre la parafina o la cera de abeja o de candelila. Cuando se añade una cera a la composición, se puede añadir a razón de 4 a 10% en peso de la mezcla total de la composición y en una relación de 5 a 20% frente al éster de glicerol introducido.

Cuando se introduce un ácido graso en la composición, este último se elige ventajosamente entre el ácido palmítico, mirístico o esteárico. El ácido graso se introduce a razón de 60 a 80% en peso de la mezcla total de la composición.

El agente tensioactivo introducido en la composición se elige ventajosamente entre las lecitinas, principalmente la lecitina de soja, o tensioactivos de la familia de los ésteres de sorbitan que presentan un HLB inferior a 7. El agente tensioactivo se añade a razón de 1 a 3% en peso de la mezcla total de la composición.

Preferentemente, los diámetros son ventajosamente inferiores a 350 µm para más del 90% de las partículas. Más particularmente pueden estar comprendidos entre 100 µm y 350 µm para el 25 a 65% de las partículas e inferiores a 100 µm para el 35 a 75% de las partículas.

Según la invención, el enfriamiento por pulverización se efectúa por pulverización mediante una boquilla de dos fluidos que permite asegurar la obtención de la granulometría deseada, es decir una granulometría de pequeño diámetro tal como se ha descrito anteriormente.

Según la invención, la preparación de la composición se efectúa mediante mezcla del principio activo en el éster de glicerol fundido, con adición de otros excipientes. La mezcla se pulveriza mediante la boquilla de dos fluidos en lo alto de una torre en la que se introduce opcionalmente una contracorriente gaseosa fría destinada a favorecer la solidificación de las gotitas pulverizadas. El dispositivo está provisto preferentemente de un lecho fluidizado que permite recuperar las partículas y mejorar la velocidad de solidificación.

La mezcla fundida introducida en la boquilla de dos fluidos generalmente se calienta entre 60 y 100°C.

Preferentemente la boquilla de dos fluidos comprende ventajosamente un diámetro de 2,5 mm para la sección líquida y una sección tórica de 0,3 mm para la sección de aire (o de nitrógeno). El caudal de líquido y el caudal de aire (o de nitrógeno) pulverizados en la boquilla se fijan previamente en función de los diámetros de las secciones de la boquilla de dos fluidos utilizada. Preferentemente el caudal de líquido se fija entre 1 y 15 kg/h y el caudal de aire se fija entre 2 y 5 m³/h.

La granulometría del principio activo mezclado inicialmente con el éster de glicerol se extiende de 2 a 350 µm. En algunos casos puede ser necesario proceder a una trituración antes o después de la mezcla con el éster de glicerol y previamente a la pulverización. Preferentemente se efectúa la trituración en seco previa a la mezcla.

La torre utilizada es una torre de tipo *prilling*, pero a la que se ha adaptado una boquilla dos fluidos (contrariamente a la utilización habitual del *prilling*). La altura de la torre preferentemente está comprendida entre 2 y 8 m. La contracorriente gaseosa destinada al enfriamiento es ventajosamente una corriente de nitrógeno o una corriente de gas seco. El caudal es función de numerosos factores tales como la temperatura, la altura de la cámara, las cantidades de producto... A modo indicativo se puede fijar principalmente entre los valores: ligeramente superior a 0 y 350 Nm³/h.

La composición además puede contener otros aditivos tal como agentes edulcorantes o que modifican el gusto (sacarinato, aspartamo, glicerina, vainilla, mentol ...o cualquier otra sustancia habitualmente utilizada en la industria farmacéutica), aromas, agentes de flujo, lubricantes, cargas o agentes minerales [sílices, óxido de aluminio, óxido de magnesio, talco ... carbonatos (carbonato de calcio), fosfatos (fosfato tricálcico), lactosa, sorbitol, glicocol, manitol, glucosa, maltodextrinas ...], agentes conservantes (a modo de ejemplo metabisulfito de sodio, propilenglicol, etanol o glicerina) y agentes destinados a modificar el color. Preferentemente se trata de una composición farmacéutica.

La presente invención se refiere a todos los principios activos solos o mezclados, que se administran por vía oral y que presentan problemas organolépticos, teniendo como consecuencia una falta de aceptación por parte de las personas que los tienen que ingerir. Los principios activos son sustancias amargas, irritantes... o de sabor inaceptable. Dichos principios activos son compatibles con el éster de glicerol y su temperatura de fusión.

De modo no limitativo, cuando se trata de principios activos farmacéuticos, pueden pertenecer a cualquier clase terapéutica, como por ejemplo los antibacterianos [macrólidos (espiramicina, cetólidos como por ejemplo la telitromicina...), estreptograminas (pristinamicinas como la piostacina por ejemplo, virginiamicina por ejemplo), quinolonas...], antifúngicos (metronidazol...), antiparasitarios (nivaquina...), antivirales, anticancerígenos, analgésicos, anti-inflamatorios no esteroides, antitúxicos, psicotrópicos, esteroides, medicamentos destinados al tratamiento de alergias, antiasmáticos, antiespasmódicos, cardiovasculares (roxitromicina por ejemplo...) agentes terapéuticos del tracto gastro intestinal...

También puede tratarse de principios activos, solos o en mezclas, con fines cosméticos como vitaminas o extractos de vegetales o animales.

La presente invención presenta la ventaja de un enmascaramiento eficaz del gusto unido a una ausencia o muy pequeña sensación arenosa de la composición en la boca.

Se han efectuado ensayos de disolución y demuestran una pequeña disolución a pH neutro y por lo tanto un enmascaramiento del gusto conveniente y una disolución a tasas de 80 a 100% a pH = 1 después de 60 minutos, demostrando la liberación del principio activo en medio gástrico.

El límite de amargor se mide, en función de la naturaleza del principio activo. Los ensayos de disolución se realizan principalmente en un ensayo de disolución a pH neutro: ensayo del vaso de agua, a concentraciones de 250 ó 500 mg/l. Los resultados se aprecian con respecto al valor límite de amargor evaluado. Se observa una disolución aproximadamente 4 veces más lenta a pH neutro que a pH = 1.

La cinética de disolución a pH = 1 se mide para disoluciones de concentración 500 mg/l, en medio HCl 0,1N, en un medio de disolución que contiene 0,2% de laurilsulfato de sodio.

Los siguientes ejemplos, dados como no limitantes, ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

Se introducen 2.400 g de precirol previamente fundido en estufa a 60°C en un reactor de doble camisa cuya temperatura de ajuste de la doble camisa está fijada en 75°C. Se añaden 78 g de lecitina de soja. Cuando la lecitina de soja está disuelta, se baja la temperatura de ajuste a 65°C y se añaden 540 g de pristinamicina. Se agita 20 minutos a 300 vueltas/min y luego se pasa la suspensión por un molino de bolas.

1.248 g de la suspensión triturada se pulverizan a continuación por medio de una boquilla de dos fluidos en una torre de *prilling* previamente enfriada con una corriente de nitrógeno frío. Al principio de la pulverización, la temperatura es de 0°C en la parte superior de la torre y de -20°C en la parte inferior de la torre. La presión de aire sobre la boquilla de dos fluidos es de 1,5 bares, lo que lleva a un caudal de aire de pulverización de 2,3 m³/h. El caudal de líquido es de 4,7 kg/h.

Al final de la pulverización, el producto se fluidifica a continuación durante 20 minutos a -20°C y, luego durante 2 horas a 32°C.

La granulometría del producto obtenido, medida por tamizado, es de:

- 26% de partículas comprendida entre 0 y 100 µm
- 62% de partículas comprendida entre 100 y 315 µm
- 12% de partículas comprendida entre 315 y 500 µm
- 1% de partículas superiores a 500 µm

La cinética de disolución a pH 1 es de 92% en 60 minutos para el producto bruto y 99% en 60 minutos para el intervalo granulométrico de 100-315 µm.

La concentración en materia activa en el vaso de agua (pH neutro) es de 182 mg/l después de 5 minutos y de 473 mg/l después de 15 minutos para los granulados brutos. Es de 89 mg/l después de 5 minutos y de 280 mg/l después de 15 minutos para los granulados del intervalo 100-315 µm.

Ejemplo 2

Se introducen 704 g de precirol en un reactor doble camisa cuya temperatura de ajuste de la doble camisa se fija a 75°C. Cuando el precirol se funde, se añaden 18 g de lecitina de soja. Cuando la lecitina de soja se disuelve, se añaden 182 g de pristinamicina previamente micronizada en un micronizador de chorro de aire y que presenta después de trituración un diámetro medio de 2 µm. Se agita durante 45 minutos a 800 vueltas/min para obtener una suspensión homogénea.

La suspensión se pulveriza a continuación por medio de una boquilla dos fluidos en una torre de *prilling* previamente enfriada con una corriente de nitrógeno frío. Al principio de la pulverización, la temperatura es de -14°C en la parte superior de la torre y de -42°C en la parte inferior de la torre. La presión de aire sobre la boquilla de dos fluidos es de 1,5 bares, lo que lleva a un caudal de aire de pulverización de 2,3 m³/h. El caudal de líquido es de 10,8 kg/h.

La granulometría del producto obtenido, medida por tamizado, es de:

- 30% de partículas comprendida entre 0 y 100 µm
- 54% de partículas comprendida entre 100 y 315 µm
- 11% de partículas comprendida entre 315 y 500 µm
- 5% de partículas superiores a 500 µm

La cinética de disolución a pH 1 para el producto bruto es de 86% en 60 minutos y de 97% en 120 minutos.

La concentración en materia activa en el vaso de agua (pH neutro) es de 22 mg/l después de 5 minutos y de 140 mg/l después de 15 minutos para los granulados brutos.

Ejemplo 3

Se introducen 907 g de precirol en un reactor de doble camisa cuya temperatura de ajuste de la doble camisa se fija en 70°C. Cuando el precirol se funde, se añaden 23 g de lecitina de soja. Cuando la lecitina de soja está disuelta, se introducen 207 g de telitromicina no triturada y que presenta un diámetro medio de 114 µm. Se agita durante 50 minutos a 500 vueltas/min para obtener un líquido homogéneo: la telitromicina es visiblemente soluble en el precirol.

La suspensión se pulveriza a continuación por medio de una boquilla dos fluidos en una torre de *prilling* previamente enfriada con una corriente de nitrógeno frío. Al principio de la pulverización, la temperatura es de 0°C en la parte superior de la torre y de -20°C en la parte inferior de la torre. La presión de aire sobre la boquilla de dos fluidos es de 1,3 bares, lo que lleva a un caudal de aire de pulverización de 4 m³/h. El caudal de líquido es de 8,5 kg/h.

5 La granulometría del producto obtenido, medida por tamizado, es de:

- 59% de partículas comprendida entre 0 y 100 µm
- 38% de partículas comprendida entre 100 y 315 µm
- 3% de partículas comprendida entre 315 y 500 µm

La cinética de disolución a pH 1 para el producto bruto es de 98% en 60 minutos.

10 La concentración en materia activa en el vaso de agua (pH neutro) es de 387 mg/l después de 5 minutos y de 873 mg/l después de 15 minutos para los granulados brutos. Es de 181 mg/l después de 5 minutos y de 475 mg/l después de 15 minutos para los granulados del intervalo 100-315 µm.

Ejemplo 4

15 Se introducen 782 g de precirol y 115 g de cera de carnauba en un reactor de doble camisa cuya temperatura de ajuste de la doble camisa está fijada en 95°C. Cuando los cuerpos grasos están fundidos, se añaden 23 g de lecitina de soja. Cuando la lecitina de soja está disuelta, se introducen 230 g de telitromicina no triturada y que presenta un diámetro medio de 114 µm. Se agita durante 60 minutos a 500 vueltas/min para obtener un líquido homogéneo.

20 La suspensión se pulveriza a continuación por medio de una boquilla dos fluidos en una torre de *prilling* previamente enfriada con una corriente de nitrógeno frío. Al principio de la pulverización, la temperatura es de -7°C en la parte superior de la torre y de -29°C en la parte inferior de la torre.

La presión de aire sobre la boquilla de dos fluidos es de 1,3 bares, lo que lleva a un caudal de aire de pulverización de 4 m³/h. El caudal de líquido es de 5 kg/h.

La granulometría del producto obtenido, medida por tamizado, es de:

- 27% de partículas comprendida entre 0 y 100 µm
- 25 • 50% de partículas comprendida entre 100 y 315 µm
- 16% de partículas comprendida entre 315 y 500 µm
- 7% de partículas superiores a 500 µm

La cinética de disolución a pH 1 para el producto bruto es de 77,5% en 60 minutos.

30 La concentración en materia activa en el vaso de agua (pH neutro) es de 90 mg/l después de 5 minutos y de 340 mg/l después de 15 minutos para los granulados brutos. Es de 81 mg/l después de 5 minutos y de 658 mg/l después de 15 minutos para los granulados del intervalo 100-315 µm.

REIVINDICACIONES

1. Una composición destinada a la administración oral de principios activos de gusto inaceptable, caracterizada por que comprende de 15 a 30 % de principio activo mezclado a 50 a 85 % de un éster de glicerol o de un ácido graso, opcionalmente con adición de una cera, y con adición de un agente tensioactivo que se elige entre las lecitinas y por que se prepara mediante un procedimiento de enfriamiento por pulverización que conduce a una granulometría inferior a 350 µm para más de 90% de las partículas.
2. Una composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el éster de glicerol se elige entre el estearato de glicerol o el palmitoestearato de glicerol.
3. Una composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el éster de glicerol está comprendido entre 60 y 80% en peso de la mezcla total de la composición.
4. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el éster de glicerol está comprendido entre 70 y 80% en peso de la mezcla total de la composición.
5. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la lecitina es lecitina de soja.
6. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el principio activo es un principio activo farmacéutico.
7. Un procedimiento de enmascarado de gusto de composición de administración por vía oral que contiene principios activos de gusto inaceptable que comprende la preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que se mezcla el principio activo en éster de glicerol fundido, se adicionan otros excipientes, después se realiza un procedimiento de enfriamiento por pulverización por pulverización por medio de una boquilla de dos fluidos en alto en una torre en la que se introduce opcionalmente una contracorriente gaseosa fría.
8. Un procedimiento de preparación según la reivindicación 7, caracterizada porque el dispositivo está provisto de un lecho fluidizado.
9. Una composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el ácido graso se elige entre el ácido esteárico, el ácido mirístico o el ácido palmítico.