

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 468**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2005** **E 05796850 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 1802275**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que enmascaran el sabor**

30 Prioridad:

12.10.2004 GB 0422645

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

28.10.2014

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, FRANZ XAVER y
KOSILEK, IRINA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 514 468 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 que enmascaran el sabor

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral como la definida en las reivindicaciones que comprende partículas revestidas que comprenden una sustancia activa que tiene un sabor desagradable y/o amargo cuando se administra oralmente. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como la definida en las reivindicaciones que comprende partículas revestidas de sabor enmascarado que comprenden un antibiótico macrólido, preferiblemente claritromicina, que está en la forma de una suspensión que mantiene su palatabilidad a lo largo de un período de tiempo prolongado por medio de
10 condiciones osmóticas definidas. Por otra parte, la presente invención se refiere a un procedimiento como el definido en las reivindicaciones para preparar dicha composición. La invención también se refiere a una suspensión lista para usar como la definida en las reivindicaciones y a un estuche de partes como el definido en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

15 La administración oral de sustancias farmacéuticamente activas en formas sólidas convencionales tales como comprimidos o cápsulas es a menudo problemática en grupos de pacientes especiales que tienen dificultades para tragar dichas formas sólidas enteras, por ejemplo niños y pacientes ancianos. Para estos pacientes, formas de dosificación adecuadas para fármacos pueden ser, p. ej. formas líquidas, p. ej. soluciones, suspensiones, jarabes o emulsiones, o formas sólidas alternativas tales como comprimidos masticables, comprimidos efervescentes o
20 comprimidos solubles. Estas formas de dosificación habitualmente no impiden un grado perceptible de exposición de la sustancia activa a las papilas gustativas, que es un problema importante cuando la sustancia activa tiene un sabor desagradable y/o amargo. En tales casos, el sabor de la sustancia activa se tiene que enmascarar, de modo que la forma de dosificación se vuelva apetecible, reduciendo de ese modo el riesgo de que los pacientes rechacen la toma del medicamento.

25 Es un gran reto enmascarar el sabor de sustancias activas de sabor extremadamente amargo tales como macrólidos, p. ej. eritromicina o claritromicina, especialmente cuando están comprendidas en suspensiones. Técnicas de enmascaramiento del sabor convencionales tales como la adición de edulcorantes tales como azúcar, edulcorantes artificiales, aromas de frutas, espesantes y aminoácidos a menudo no dan a la composición farmacéutica un sabor aceptable.

30 Principalmente, es la porción de la sustancia activa en tales formas de dosificación que se disuelve en la saliva y/o en el líquido para la administración la que genera el sabor desagradable. Para vencer este problema, es común influir en la solubilidad de dicha sustancia activa de tal modo que solo una pequeña porción de dicha sustancia, o incluso nada de ella, se disuelva en una suspensión, o en la boca. Esto se consigue a menudo embebiendo la sustancia activa de sabor amargo en un material de imbibición especial o revistiendo dichos fármacos. Sin embargo,
35 estas técnicas tienen sus limitaciones y habitualmente resultan eficaces solo para fármacos moderadamente amargos. Las técnicas de imbibición y/o revestimiento también pueden afectar adversamente a la liberación deseada de la sustancia activa en el tracto digestivo para conseguir una buena biodisponibilidad.

40 Para asegurar una biodisponibilidad suficiente de la sustancia activa, se pueden usar revestimientos, p. ej. revestimientos de lípido y/o cera que retardan la disolución de la sustancia activa durante un corto período de tiempo, o películas poliméricas ligeramente retardantes o similares. Sin embargo, estos revestimientos solo pueden proporcionar un enmascaramiento del sabor satisfactorio si dichas suspensiones se administran poco después de su reconstitución, es decir después de la dispersión en un medio acuoso.

45 La Solicitud Internacional WO 93/12771 divulga otra técnica para enmascarar el sabor revistiendo partículas nucleares que comprenden, p. ej., claritromicina con una capa de revestimiento polimérico que comprende una fracción de prolamina derivada de proteínas de cereales, preferiblemente zeína, y plastificantes que son preferiblemente ácidos grasos, en donde dicho revestimiento es relativamente grueso.

Otra técnica se describe en la Solicitud Internacional WO 00/76479 A1, en la que la sustancia activa de sabor amargo se embebe en una matriz de enmascaramiento del sabor compuesta por una combinación de dos polímeros entéricos, a saber un copolímero de ácido metacrílico y un polímero de ftalato, que opcionalmente está revestido.

50 WO9603976 (A1) divulga un sistema de aporte farmacéutico líquido sustancialmente insípido que comprende: a) un material activo; y b) un sistema acuoso de alta osmolaridad que comprende: (i) agua; (ii) de aproximadamente 20% a aproximadamente 45% en peso de derivado sacárico; (iii) de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso de jarabe de maltosa hidrogenado; y (iv) de aproximadamente 0% a aproximadamente 35% en peso de alcohol

polihidroxiado.

5 WO02092106 (A1) divulga una composición adecuada para administración oral que comprende un macrólido y un policarbófilo. En particular, el macrólido se selecciona del grupo que comprende eritromicina A, eritromicina B, eritromicina C, eritromicina D, claritromicina, diritromicina, josamicina, midecamicina, kitasamicina, tilosina, roxitromicina, rokitamicina, oleandomicina, miocamicina, fluritromicina, rosarmicina, espiramicina y azitromicina.

10 La mayoría de las técnicas de enmascaramiento del sabor convencionales no proporcionan un enmascaramiento del sabor satisfactorio en una suspensión que se requiere que mantenga su sabor agradable a lo largo de un período de tiempo largo, p. ej. durante al menos de 1 a 2 semanas como una suspensión reconstituida. En tales casos, se usan comúnmente revestimientos pelliculares con una solubilidad relacionada con el pH. Esto significa que el valor del pH en la suspensión se ajusta hasta un valor al que no sea soluble el componente pelliculígeno, p. ej. el polímero pelliculígeno, comprendido en el revestimiento pellicular. El valor del pH cambia durante la administración, y dependiendo del material de revestimiento usado, la sustancia activa se liberará bien en el estómago en el caso de que el revestimiento sea soluble en ácido, o bien en los intestinos, p. ej. el intestino delgado, en el caso de revestimientos entéricos o gastrorresistentes solubles en base.

15 La Solicitud Internacional WO 91/16043 divulga la aplicación a una partícula nuclear de un revestimiento polimérico que es soluble sólo a un pH de 5 o más, y la adición de un compuesto ácido a la formulación para reducir o evitar la disolución de la membrana de revestimiento en la cavidad oral.

20 Sin embargo, el dimensionamiento de dichos revestimientos pelliculares es crítico: los revestimientos pelliculares que son demasiado resistentes y/o gruesos pueden retardar la velocidad de la liberación de fármaco en el tracto gastrointestinal hasta un punto que sería inaceptable para formulaciones de liberación inmediata convencionales.

25 Otro problema es que los revestimientos pelliculares mencionados anteriormente, p. ej. revestimientos poliméricos, nunca son totalmente "a prueba de fugas", lo que significa que incluso con revestimientos pelliculares intactos, una porción de la sustancia activa siempre se libera de las partículas revestidas por medio de difusión hacia la suspensión, lo que en la presente memoria se denomina "fuga". Esto puede conducir a la sensación de un sabor amargo después de la ingestión.

30 Generalmente, el valor del pH del componente líquido de composiciones farmacéuticas tales como suspensiones se ajusta hasta un valor que asegurará que el revestimiento no se disuelva y/o corra. Sin embargo, si la sustancia activa de sabor enmascarado posee una buena solubilidad en este intervalo de pH, esto, a su vez, incrementará la difusión de la sustancia activa de sabor desagradable y de ese modo provocar la fuga a la suspensión y/o la boca después de la administración oral.

Adicionalmente, las técnicas convencionales para preparar una forma de dosificación líquida apetecible que comprende un fármaco de sabor desagradable y/o amargo pueden implicar métodos preparativos costosos y complicados.

35 Según esto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación líquida, que es una suspensión acuosa, que comprende partículas revestidas que contienen una sustancia farmacéuticamente activa de sabor desagradable y/o amargo, que sea apetecible y que mantenga su palatabilidad incluso a lo largo de un período de tiempo prolongado después de ser reconstituida p. ej. mediante la adición de agua. Adicionalmente, dicha suspensión debe exhibir una biodisponibilidad satisfactoria, es decir una liberación rápida de la sustancia activa en el tracto gastrointestinal después de la administración oral.

40 Compendio de la Invención

45 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el sabor de la suspensión se puede mejorar considerablemente a través del ajuste de la osmolalidad dentro de la suspensión reconstituida, más específicamente, de la mezcla de la base de suspensión mezclada con un medio de suspensión acuoso, hasta un nivel alto de no menos de 2.000 mosmol por kg de medio de suspensión acuoso, por ejemplo por litro de agua, y el mantenimiento de la osmolalidad dentro del intervalo especificado. Esto se puede conseguir añadiendo las sustancias "osmóticamente activas" descritas en la presente memoria a la base de la suspensión. La alta osmolalidad obtenida de ese modo cuando dicha base de suspensión se mezcla con un medio de suspensión acuoso presumiblemente reduce la fuga de la sustancia activa desde las partículas revestidas suspendidas en la suspensión lista para usar después de la reconstitución con, p. ej., agua.

50 Así, en un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como la definida en las reivindicaciones para administración oral adecuada para la preparación de una suspensión acuosa lista para usar que comprende

a) partículas revestidas que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que tiene un

sabor desagradable y/o amargo y opcionalmente al menos un excipiente, y

b) una base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa como la definida en las reivindicaciones que es capaz de proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, y

5 c) opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde dicha alta osmolalidad no es menor de 2.000 mosmol por kg del medio de suspensión acuoso.

Preferiblemente, las partículas revestidas tienen sabor enmascarado.

Preferiblemente, el medio de suspensión acuoso es agua.

10 Preferiblemente, la osmolalidad de la mezcla de la base de suspensión con un medio de suspensión acuoso no es menor de 2.500 mosmol por kg de medio de suspensión, p. ej. por litro de agua.

Preferiblemente, la osmolalidad de la mezcla de la base de suspensión con un medio de suspensión acuoso es de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.500 mosmol por kg de medio de suspensión, p. ej. por litro de agua.

15 Preferiblemente, la sustancia osmóticamente activa se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, eritritol, xilitol, sorbitol, maltodextrina, ciclodextrina, fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico y cloruro sódico, y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, la sustancia "osmóticamente activa" es sacarosa.

Preferiblemente, dichas partículas revestidas comprenden un revestimiento funcional, más particularmente un revestimiento funcional que es semipermeable. Preferiblemente, el revestimiento es un revestimiento entérico, es decir un revestimiento gastrorresistente.

20 Las sustancias activas comprendidas en las partículas revestidas son preferiblemente antibióticos macrólidos tales como eritromicina y sus derivados, claritromicina, azitromicina o roxitromicina, lo más preferiblemente claritromicina.

La invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral en la forma de una suspensión lista para usar como la descrita anteriormente y como la definida en las reivindicaciones que preferiblemente está esencialmente libre de aditivos ácidos o básicos.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento como el definido en las reivindicaciones para preparar una composición farmacéutica para administración oral adecuada para la preparación de una suspensión lista para usar que comprende las etapas de

30 a) mezclar partículas revestidas que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que tiene un sabor desagradable y/o amargo y opcionalmente al menos un excipiente, con una base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa seleccionada del grupo que consiste en sacarosa, sorbitol, xilitol, eritritol, maltodextrina, ciclodextrina, fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico y cloruro sódico, y mezclas de los mismos, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para obtener una mezcla seca para suspensión, en donde la cantidad de sustancia osmóticamente activa es suficiente para proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, y

35 b) opcionalmente cargar la mezcla para suspensión obtenida en la etapa a) en un recipiente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento como el definido en las reivindicaciones para preparar una suspensión acuosa lista para usar que comprende las etapas:

40 a) mezclar partículas revestidas que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que tiene un sabor desagradable y/o amargo y opcionalmente al menos un excipiente, con una base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa seleccionada del grupo que consiste en sacarosa, sorbitol, xilitol, eritritol, maltodextrina, ciclodextrina, fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico y cloruro sódico, y mezclas de los mismos, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para obtener una mezcla seca para suspensión, en donde la cantidad de sustancia osmóticamente activa es suficiente para proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, y

45 b) añadir agua a la mezcla seca para suspensión obtenida en la etapa a) para formar una suspensión lista

para usar, y

c) opcionalmente cargar la suspensión lista para usar en un recipiente.

La suspensión lista para usar de la invención es apetecible a lo largo de al menos 1 semana, preferiblemente al menos 2 semanas.

5 Por otra parte, las composiciones farmacéuticas de la invención, p. ej. la suspensión lista para usar, muestran una liberación de la sustancia activa rápida y cuantitativamente suficiente en las condiciones ambientales que se encuentran en el tracto gastrointestinal, lo que significa buena biodisponibilidad.

10 Una ventaja adicional de las composiciones farmacéuticas de la invención es la omisión de los componentes ácidos que ofrece mucha más libertad de elección para la aromatización, debido a que significa que se pueden usar muchos aromas - de otro modo incompatibles con un sabor ácido - para, p. ej., las suspensiones de la invención.

Por otra parte, tampoco hay necesidad de añadir aditivos básicos (es decir, alcalinos) a la base de suspensión y/o la mezcla seca para suspensión en casos en los que se usen revestimientos pelliculares que son solubles en un medio ácido en las partículas revestidas, haciendo dichos aditivos básicos aún más difícil la aromatización.

15 Finalmente, la suspensión de la invención se puede preparar mediante un método de producción simple, evitando de ese modo los métodos preparativos costosos y complicados para composiciones de enmascaramiento del sabor de la especialidad anterior.

Breve Descripción de los Dibujos

20 La FIG. 1 muestra el efecto de la alta osmolalidad dentro de una suspensión lista para usar en comparación con el efecto del valor del pH solo sobre la fuga de claritromicina desde partículas revestidas dentro de una suspensión lista para usar

La FIG. 2 muestra el efecto de la presencia de diferentes sustancias osmóticamente activas sobre la fuga de claritromicina dentro de una suspensión.

Descripción Detallada de la Invención

25 "Suspensión", según se usa en la presente memoria, significa - a menos que se indique otra cosa - una formulación líquida para administración oral que comprende partículas revestidas, p. ej. de sabor enmascarado, que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y que se prepara disolviendo o suspendiendo una mezcla seca para suspensión como lo descrita en la presente memoria, p. ej. en la forma de un polvo seco, en un vehículo acuoso, denominado en la presente memoria el "medio de suspensión", antes del uso para la administración oral. Preferiblemente, el medio de suspensión es agua.

30 Se entiende que el término "base de suspensión", según se usa en la presente memoria, significa una mezcla seca de componentes que comprende, p. ej., al menos una sustancia osmóticamente activa y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que se puede mezclar ella misma con, p. ej., partículas revestidas de sabor enmascarado que comprenden un ingrediente activo de sabor desagradable y/o amargo, para formar una "mezcla seca para suspensión". Posteriormente, dicha "mezcla seca para suspensión" se puede disolver o suspender en un medio de suspensión. El término "medio de suspensión", según se usa en la presente memoria, significa el medio que se añade a una mezcla seca para suspensión para obtener la suspensión lista para usar que posteriormente se puede administrar al paciente. El medio de suspensión es acuoso, lo más preferiblemente agua. Se entiende que el término "suspensión reconstituida", según se usa en la presente memoria, es sinónimo de suspensión "lista para usar".

40 Se entiende que los términos "revestimiento funcional" y "revestimiento pellicular funcional", según se usan en la presente memoria, incluyen revestimientos que son solubles a un valor de pH definido, es decir que son solubles en un ambiente que tiene un valor de pH ácido, o uno neutro, o uno básico. Tales revestimientos funcionales comprenden revestimientos entéricos o revestimientos gastrorresistentes, y adicionalmente pueden tener propiedades de enmascaramiento del sabor. Dichos revestimientos funcionales pueden ser semipermeables, en donde se entiende que el término "semipermeable", según se usa en la presente memoria, significa selectivamente permeable, es decir que permite que ciertas moléculas pasen a través del revestimiento mediante difusión.

45 El término "partículas", según se usa en la presente memoria, se refiere a sustancias que fluyen libremente de cualquier conformación que sean mayores que un polvo, tales como cristales, cuentas (partículas lisas, redondas o esféricas), pellas, esferas y gránulos.

El término "de sabor enmascarado", según se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier sustancia o partícula, o composición farmacéutica oral, que comprende una sustancia farmacéuticamente activa de sabor desagradable que se ha tratado para volverla apetecible y/o que no libera sustancialmente la sustancia farmacéuticamente activa en la boca, sino en cambio, por ejemplo, en el estómago o el tracto intestinal.

- 5 "Un sabor desagradable y/o amargo", según se usa en la presente memoria, significa que una mayoría de los pacientes humanos juzga que dicha composición farmacéutica o sustancia activa comprendida en la misma tiene un sabor desagradable y/o amargo y/o extremadamente amargo después de la ingestión.

10 Las partículas revestidas que están comprendidas en la suspensión acuosa de la invención se pueden preparar según métodos conocidos, p. ej. mediante técnicas de granulación convencionales o extrusión y técnicas de compactación con rodillos, aplicando, p. ej., un mezclador de alto cizallamiento, un mezclador forzado, p. ej. del tipo Diosna Collet Gral, un compactador de rodillos, p. ej. del tipo Alexander Hutt, o una extrusora, p. ej. del tipo Werner & Pfleiderer o Theyson, y posteriormente se pueden revestir. Alternativamente, dichas partículas se pueden obtener aplicando técnicas de imbibición conocidas tales como compactación con rodillos o extrusión en estado fundido.

15 Dichas partículas comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que tiene un sabor desagradable y/o un sabor amargo. Dichas sustancias activas incluyen, pero de ningún modo se limitan a, antibióticos tales como macrólidos, p. ej. eritromicina, claritromicina, roxitromicina o azitromicina, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina y norfloxacina, cefalosporinas, p. ej. cefuroxima, ceftriaxona, o antibióticos tetracíclicos tales como cloranfenicol o clorpromazina, u otros agentes antibacterianos tales como penicilina o ampicilina, analgésicos, antihistamínicos, descongestivos, fármacos antiinflamatorios, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, vitaminas, enzimas, complementos
20 nutricionales, hormonas, y similares, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos. Aquéllos con un sabor extremadamente amargos tales como antibióticos macrólidos, especialmente eritromicina y claritromicina, son particularmente adecuados para la presente invención. Por lo tanto, dicha sustancia activa es preferiblemente un antibiótico macrólido tal como eritromicina o uno de sus derivados. Lo más preferiblemente, la sustancia activa es claritromicina.

25 Dichas partículas opcionalmente comprenden además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente", según se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier sustancia que se pueda combinar con un ingrediente activo para preparar formas de dosificación convenientes, incluyendo, por ejemplo, agentes humectantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, aromas y edulcorantes, y otros que son conocidos en la especialidad.

30 Ejemplos de agentes humectantes son, por ejemplo, polímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, tales como un poloxámero.

35 Aglutinantes adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen, pero no se limitan a, gomas sintéticas tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona (povidona), carboximetilcelulosa, etilcelulosa y metilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (p. ej., melaza) y gomas naturales (p. ej., goma arábica, alginato sódico, goma panwar). Preferiblemente, se usa como el aglutinante povidona (especialmente, Povidona de la Farmacopea de EE. UU.).

40 Las partículas mencionadas en la presente memoria se pueden cubrir con revestimientos, preferiblemente revestimientos funcionales, p. ej. revestimientos peliculares funcionales que pueden ser solubles en un ambiente de valor de pH ácido, o en uno neutro o en uno básico. Preferiblemente, dichos revestimientos, p. ej. revestimientos peliculares, se empezarán a disolver a un valor de pH de más de aproximadamente 4,5, p. ej. dichos revestimientos son revestimientos entéricos o gastrorresistentes.

Alternativamente, dichos revestimientos, p. ej. revestimientos peliculares, pueden ser independientes del pH.

45 El revestimiento se puede realizar aplicando una mezcla de revestimiento a las partículas mediante métodos convencionales, p. ej. pulverizando dicha mezcla de revestimiento sobre las partículas. El revestimiento - y opcionalmente el secado - se efectúa preferiblemente en una revestidora de lecho fluido, p. ej. del tipo Glatt Wurster o Huttlin Coater.

50 La mezcla de revestimiento puede comprender un componente de revestimiento disuelto, dispersado o suspendido en agua o en un disolvente orgánico, y opcionalmente al menos un excipiente. Preferiblemente, el componente de revestimiento es un componente peliculígeno funcional, preferiblemente un componente peliculígeno entérico seleccionado del grupo que comprende ftalatos, tales como ftalatos de celulosa, p. ej. ftalatos de celulosa químicamente modificados tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, o poli(met)acrilatos, p. ej. polímeros o copolímeros de metacrilato, tales como los disponibles comercialmente bajo la marca comercial Eudragit®, fabricados y comercializados por Röhm GmbH & Co KG, Darmstadt, Alemania. Ejemplos de tales copolímeros de ácido acrílico se describen en USP/NF

como "Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo A", tales como los disponibles comercialmente bajo la marca comercial Eudragit® L30 D55 (previamente también llamado Eudragit® L 30 D) que es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en una relación de 1:1.

5 El revestimiento pelicular funcional puede ser soluble a un valor de pH ácido, es decir puede comprender un componente peliculígeno soluble a un valor de pH ácido, p. ej. polímeros acrílicos tales como los disponibles comercialmente bajo la marca comercial Eudragit® E y Eudragit® EPO.

Opcionalmente, la mezcla de revestimiento puede comprender adicionalmente al menos un excipiente, p. ej. un plastificante, p. ej. citrato de trietilo.

En una realización específica de la invención se preparan partículas revestidas según el siguiente método:

10 Las partículas se producen por medio de aglomeración por pulverización de claritromicina y poloxámero, p. ej. según el método que se describe bajo el capítulo "Fluidized Bed Granulators", en the Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volumen 7, Eds. James Swarbrick, James C. Boylan, 1993, páginas 136 a 140. El tamaño de partícula medio para el revestimiento puede variar entre 200 y 400 µm, p. ej. entre 250 y 350 µm, p. ej. entre 280 y 320 µm, p. ej. entre 290 y 310 µm, p. ej. puede ser aproximadamente 300 µm.
15 Alternativamente, el tamaño de partícula medio para el revestimiento puede ser hasta aproximadamente 500 µm, p. ej. puede variar entre 200 y 500 µm.

El revestimiento se puede aplicar según métodos convencionales, p. ej. en un sistema de lecho fluido, a partir de una dispersión acuosa.

Una composición típica de partículas revestidas se describe en la Tabla 1 posterior:

20 Tabla 1

Ingrediente	Cantidad en g
Claritromicina	0,260
Poloxámero	0,096
Eudragit L30D55	0,212
Citrato de trietilo	0,032

La preparación de dichas partículas y el uso de las mismas para la preparación de la suspensión de la invención se describen en los Ejemplos posteriores.

25 Las partículas revestidas usadas en las composiciones de la presente invención pueden comprender la sustancia activa en cantidades farmacéuticamente eficaces, en donde dichas cantidades farmacéuticamente eficaces dependerán de la sustancia activa usada. Se entiende que el término "farmacéuticamente eficaz", según se usa en la presente memoria, incluye dosis de dicha sustancia activa que proporcionan un efecto farmacológico deseable.

30 Preferiblemente, dichas partículas revestidas comprenden un macróido, lo más preferiblemente claritromicina en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 60% p/p, tal como de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% p/p, p. ej. de aproximadamente 15% a aproximadamente 45% p/p, tal como de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% p/p con relación a la partícula revestida.

La suspensión de la invención se puede preparar como sigue: Las partículas revestidas se mezclan con una base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para formar una mezcla seca, es decir la mezcla seca para suspensión.

35 Se entiende que el término "sustancia osmóticamente activa", según se usa en la presente memoria, significa una sustancia que se disocia en solución, p. ej. cuando se mezcla con un medio de suspensión acuoso, p. ej. con agua, para formar partículas osmóticamente activas. Las sustancias osmóticamente activas usadas para la invención son farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, dicha sustancia osmóticamente activa se caracteriza por ser capaz de reducir la difusión de las moléculas de la sustancia desde las partículas revestidas, por tener una alta solubilidad, p. ej. en agua, y por ser fisiológicamente, farmacológicamente y oralmente aceptable.

- 5 La al menos una sustancia osmóticamente activa se selecciona de carbohidratos, p. ej. a polisacárido, p. ej. maltodextrina, o, p. ej., un polisacárido cíclico, p. ej. una ciclodextrina tal como, p. ej., γ -ciclodextrina, un oligosacárido, un disacárido, p. ej. sacarosa, un monosacárido, p. ej. fructosa o glucosa; compuestos relacionados con carbohidratos tales como un tetritol, p. ej. eritritol, un alcohol pentahidroxilado, p. ej. xilitol, o un alcohol hexahidroxilado, p. ej. sorbitol; y sales inorgánicas tales como fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico o cloruro sódico, o mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, la sustancia osmóticamente activa es sacarosa.
- 10 Preferiblemente, dichas sustancias osmóticamente activas están presentes en una cantidad de aproximadamente 6% a 100% p/p, p. ej. de 20% a 90% p/p, p. ej. de 40% a 80% p/p, p. ej. de 50% a 60% p/p, con relación al medio de suspensión. Preferiblemente, dichas sustancias osmóticamente activas están presentes en una cantidad de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p, lo más preferiblemente de aproximadamente 89% p/p con relación al medio de suspensión.
- 15 Preferiblemente, dichas sustancias osmóticamente activas pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 3% a aproximadamente 90%, p. ej. de aproximadamente 15% a aproximadamente 80%, tal como de aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, p. ej. de aproximadamente 30% a aproximadamente 60%, tal como de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% p/p con relación a la mezcla seca para suspensión. Más preferiblemente, las sustancias osmóticamente activas están presentes en cantidades de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% p/p en el caso de los carbohidratos, y de aproximadamente 3% a aproximadamente 30% en el caso de las sales inorgánicas.
- 20

Opcionalmente, la base de suspensión y/o la mezcla seca para suspensión pueden comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como

- azúcares, p. ej. químicamente modificados, p. ej. incluyendo fructosa, glucosa, alcoholes sacáricos,
- 25 - edulcorantes, p. ej. nutritivos y artificiales, p. ej. sacarina sódica, incluyendo aspartamo,
- promotores del flujo, p. ej., incluyendo dióxidos de silicio, p. ej. coloidal, tales como aerosils®,
- espesantes, p. ej. harina de guar, goma de xantano, metilcelulosa;
- aglutinantes, p. ej. polivinilpirrolidonas, celulosas
- agentes saborizantes, tales como ácidos orgánicos, p. ej. ácido cítrico, NaCl, aromas naturales y artificiales
- 30 - conservantes, tales como sorbato potásico, benzoato sódico,
- tintes (colorantes) tales como TiO_2 , y
- cargas, tensioactivos, sustancias tamponadoras, u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

A continuación, la mezcla seca para suspensión, p. ej. en forma de polvo, se puede cargar opcionalmente en botellas o recipientes.

- 35 La mezcla seca para suspensión se puede suspender o disolver en un medio de suspensión. El medio de suspensión es acuoso, lo más preferiblemente agua. Opcionalmente, la suspensión reconstituída resultante, es decir la suspensión acuosa lista para usar, se puede cargar en recipientes, p. ej. botellas.

- 40 La cantidad de sustancia activa incorporada en las partículas revestidas presentes en la suspensión lista para usar puede ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% p/p, p. ej. de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% p/p, tal como de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% p/p, p. ej. de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% p/p con relación a la suspensión lista para usar.

La suspensión acuosa lista para usar, más particularmente, la mezcla de la base de suspensión con el medio de suspensión acuoso, p. ej. con agua, muestra una alta osmolalidad de no menos de aproximadamente 2.000 mosmol por kg de medio de suspensión, preferiblemente por litro de agua.

- 45 Se entiende que "alta osmolalidad", según se usa en la presente memoria, significa una osmolalidad de más de

2.000 mosmol por kg de medio de suspensión, p. ej. por litro de agua.

Preferiblemente, la osmolalidad de dicha mezcla de la base de suspensión con el medio de suspensión acuoso no es menor de 2.200 mosmol, p. ej. mayor de aproximadamente 2.300 mosmol, p. ej. mayor de aproximadamente 2.400 mosmol por kg de medio de suspensión, p. ej. por litro de agua. Lo más preferiblemente, la osmolalidad es mayor de 2.500 mosmol por kg de medio de suspensión, p. ej. por litro de agua.

Preferiblemente, la osmolalidad de dicha mezcla de la base de suspensión con el medio de suspensión acuoso es de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000 mosmol, tal como de aproximadamente 2.200 a aproximadamente 3.800 mosmol, más preferiblemente de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.500 mosmol por kg de medio de suspensión, p. ej. por litro de agua.

Además, la osmolalidad puede ser hasta 4.500 mosmol o más por kg de medio de suspensión.

Se entiende que el término "osmolalidad", según se usa en la presente memoria, significa la concentración de partículas osmóticamente activas de una sustancia osmóticamente activa, es decir un soluto, p. ej. moléculas o iones de la misma, en solución, es decir en la fase líquida de una suspensión lista para usar, consistiendo esencialmente dicha fase líquida en una base de suspensión que se mezcla, es decir se disuelve o se dispersa, en el medio de suspensión acuoso según se describe en la presente memoria. La osmolalidad se expresa generalmente en moles de dicho soluto por kg de medio disolvente, p. ej., en el presente caso, por kg de medio de suspensión, preferiblemente por litro de agua. Una unidad de osmolalidad es 1 osmol, que indica la cantidad de sustancia que se disocia en solución para formar 1 mol de partículas osmóticamente activas. La osmolalidad se puede medir según métodos conocidos, tales como los que usan un osmómetro de presión de vapor, un osmómetro de reducción del punto de congelación o un osmómetro para coloides, según los métodos que se describen en *Physikalische Chemie*, Martin y cols., ed. H. Stricker, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987. La osmolalidad también se puede calcular según el siguiente esquema de cálculo:

osmolalidad [mosmol] = g de sustancia disueltos en 1.000 g de medio disolvente divididos por el peso molecular de dicha sustancia, multiplicándose en primer lugar el cociente resultante por el número de partículas en el que se disocia la sustancia disuelta y multiplicándose en segundo lugar por 1.000.

En la presente invención, sustancia disuelta significa todas las sustancias que están disueltas en la fase líquida obtenida después de mezclar la base de suspensión con el medio de suspensión acuoso, p. ej. agua, es decir comprende sustancias osmóticamente activas como las definidas en la presente memoria y otras sustancias disueltas, p. ej. que se derivan de los excipientes descritos en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se proporcionan bien como una mezcla seca para suspensión para que sean adecuadas para la preparación de suspensiones acuosa o bien como suspensiones acuosas listas para usar. Sin embargo, se prevé que esté dentro del alcance de la invención que la mezcla seca para suspensión también se pueda usar para preparar otras formas de dosificación tales como preparaciones masticables, comprimidos solubles o comprimidos efervescentes o similares, o bolsitas para monodosis.

La suspensión lista para usar de la invención es apetecible y mantiene su palatabilidad incluso a lo largo de un período de tiempo prolongado, es decir a lo largo de al menos 1 semana, preferiblemente al menos 2 semanas, p. ej. 4 semanas, después de reconstituirse, p. ej., con agua, preferiblemente, p. ej., a lo largo de toda la duración de la terapia.

El grado de palatabilidad de la suspensión se puede medir indirectamente determinando la cantidad de sustancia activa, p. ej. de claritromicina, que se disuelve en la suspensión a temperatura ambiente según métodos conocidos que aplican HPLC, por ejemplo como los descritos en la *Farmacopea Europea* 3ª edición, 1997, y el *Suplemento 2000*. Dicha cantidad de sustancia activa disuelta se correlaciona directamente con el amargor de la suspensión, como se puede observar, p. ej., en WO 93/12771. Alternativamente, la palatabilidad puede ser juzgada por especialistas en aromas entrenados, p. ej. como se describe en la solicitud de patente mencionada anteriormente.

Sin pretender limitarse por una teoría, los inventores creen que la mejora considerable del sabor que se observa con las suspensiones de la invención se debe a la alta osmolalidad del medio líquido que rodea a las partículas suspendidas que parece conducir a una disminución en la difusión de la sustancia activa en la mezcla de la base de suspensión con el medio de suspensión, es decir a una reducción y/o eliminación de la fuga de la sustancia activa.

Ha sido encontrado sorprendentemente por los inventores que la omisión de ciertos aditivos convencionales tales como aditivos ácidos y/o básicos de suspensiones de partículas revestidas, p. ej. partículas revestidas entéricas, puede mejorar sustancialmente el sabor de las suspensiones que comprenden dichas partículas, posiblemente debido a una difusión reducida.

5 El alto nivel de osmolalidad dentro de la suspensión evita la necesidad de un ajuste del valor del pH de la suspensión por medio de adición de ácidos, bases y/o sales ácidas o básicas (dependiendo del tipo de revestimiento funcional usado) para proteger de la disolución a los revestimientos de enmascaramiento del sabor. A pesar del hecho de que el revestimiento es realmente soluble al valor del pH de la suspensión, no se disuelve; de nuevo sin pretender limitarse por una teoría, se cree que esto se debe al hecho de que no hay iones disponibles para la formación de sal que es necesaria para la disolución. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la invención que se describen anteriormente también pueden estar esencialmente libres de aditivos ácidos o básicos, tales como ácidos orgánicos, p. ej. ácido cítrico. La falta de aditivos ácidos o básicos en las composiciones farmacéuticas de la invención permite condiciones mucho mejores para una aromatización satisfactoria en comparación con composiciones convencionales que comprenden dichos aditivos.

15 Preferiblemente, la suspensión de la presente invención muestra una disolución rápida a un valor de pH de 6,8, lo que significa que 80% de la sustancia activa se disuelve en 15 minutos, medido mediante la prueba de disolución según la Farmacopea de EE. UU. USP 27 - NF 22 S2, 2004. Esto significa que la sustancia activa se libera en una cantidad suficiente a una velocidad aceptable en el tracto gastrointestinal, lo que generalmente indica buena biodisponibilidad.

La siguiente Tabla 2 muestra cómo se puede ajustar la osmolalidad usando mezclas de diferentes sustancias osmóticamente activas como las mencionadas anteriormente (la osmolalidad se calcula como se describe anteriormente):

Tabla 2:

	Cantidades en g							
Sacarosa	100			50			95	95
Glucosa		50						
Fructosa						30		
Sorbitol							25	
Eritritol			30					
K ₃ PO ₄				5				
Na ₃ PO ₄						3		
Na ₂ SO ₄							3	
NaCl					6			5
Agua	100	100	100	100	100	100	100	100
Osmolalidad [mosmol]	2.921	2.775	2.457	2.403	2.053	2.397	2.011	4.486
Concentración* [% p/p]	50%	33%	23%	35%	6%	25%	22%	50%
Concentración** [% p/p]	100%	50%	30%	55%	6%	33%	28%	100%
* concentración relacionada con la solución ** concentración relacionada con el medio de suspensión								

20

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar como un medicamento.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas.

En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en un método para el

5 tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas, especialmente enfermedades microbianas, tales como enfermedades bacterianas y enfermedades clamidiales, y ciertas complicaciones de las mismas, en un mamífero humano o no humano, que comprende administrar una cantidad atóxica terapéuticamente eficaz de la sustancia activa comprendida en la composición farmacéutica de la invención a un mamífero humano o no humano que lo necesite. Dicha sustancia activa es preferiblemente un macrólido, lo más preferiblemente claritromicina. Se entiende que el término "terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente memoria, incluye cantidades de dicha sustancia activa que proporcionan un efecto terapéutico deseable.

10 En el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas y ciertas complicaciones de las mismas, la suspensión de la invención puede comprender una cantidad farmacéuticamente eficaz de la sustancia activa que se describe en la presente memoria, preferiblemente de claritromicina, en el intervalo de dosificación habitualmente usado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

La suspensión de la invención es particularmente adecuada para pacientes que tienen dificultad para tragar, tales como niños y pacientes ancianos.

15 La presente invención también proporciona un estuche de partes como el definido en las reivindicaciones que comprende

- un componente a) que comprende partículas revestidas que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que tiene un sabor desagradable y/o amargo y opcionalmente al menos un excipiente, y
- 20 - un componente b) que comprende una base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa que es capaz de proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, y opcionalmente
- un componente c) que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la administración separada, secuencial o simultánea. Dicho estuche de partes puede comprender adicionalmente un componente d) que es un medio de suspensión acuoso, p. ej. agua. Los componentes a), b), c) y d) se pueden envasar en un solo recipiente o en 2 o más recipientes separados. Cuando se almacenan en recipientes separados, los componentes a), b), c) y d) se pueden mezclar antes de la administración.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención sin, sin embargo, limitar la invención:

30 **Ejemplos:**

Las partículas revestidas se producen por medio de aglomeración por pulverización de claritromicina y poloxámero. El tamaño de partícula medio para el revestimiento varía entre 200 y 400 µm. El revestimiento se aplica en un sistema de lecho fluido a partir de una dispersión acuosa. La composición de las partículas se observa en la Tabla 1:

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad en g
Claritromicina	0,260
Poloxámero	0,096
Eudragit L30D55	0,212
Citrato de trietilo	0.032

35

Las suspensiones de los Ejemplos 1 a 6 se preparan como sigue:

40 Las partículas revestidas de la Tabla 1 se mezclan con los ingredientes que se listan posteriormente en la Tabla 3 o en la Tabla 4, para formar una mezcla seca para suspensión, que se suspende posteriormente añadiendo la cantidad indicada de agua. La porción de sustancia activa que se disuelve en la suspensión acuosa se determina en diferentes momentos en el tiempo mediante HPLC. La cantidad de dicha porción

acuosa se correlaciona con el sabor amargo experimentado por los pacientes después de haber ingerido dicha suspensión.

Ejemplos Grupo A:

La composición de la suspensión para los Ejemplos 1 a 4 se encuentra en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3	Ejemplo			
	1	2	3	4
Ingredientes	Valor del pH de la suspensión			
	pH 4,5	pH 3	pH 4	pH 5
Partículas revestidas (de la Tabla 1)	0,600	0,600	0,600	0,600
Sacarosa en polvo (F. Eur.)	2.400			
Aroma (Esencia de frutas *)	0,075	0,075	0,075	0,075
Anhidrato de ácido cítrico **	0,003	hasta 3	hasta 4	hasta 5
Agua para preparar la suspensión	2,714	2,714	2,714	2,714
mOsmol (calculados)	2583	120	140	150
Los valores son cantidades en g				
*El aroma usado es aroma de frutas mixtas en polvo, disponible comercialmente como 204264 H&R				
** El ácido cítrico se disuelve en agua y se añade para ajustar hasta el valor de pH indicado deseado				

5

El impacto de las condiciones osmóticas sobre el revestimiento entérico, es decir el revestimiento de enmascaramiento del sabor de las partículas de la Tabla 1, se determina midiendo la cantidad de claritromicina disuelta a temperatura ambiente. Esta es una medida de la estanqueidad de dicho revestimiento así como indirectamente una medida del amargor de la suspensión. Los resultados se observan en la Figura 1, que muestra que la presencia de 2,4 g de sacarosa por 5 ml de suspensión reduce drásticamente la fuga de claritromicina de las partículas revestidas cuando se compara con suspensiones sin sacarosa. Menos claritromicina disuelta significa un sabor menos amargo de la suspensión, es decir significa que dicha suspensión es apetecible. Sorprendentemente, un valor de pH ácido slo - que generalmente se cree que evita la disolución del revestimiento entérico - no obstante no evita la fuga de claritromicina a la suspensión. Sin embargo, la presencia de una alta osmolalidad (véase el Ejemplo 1) es suficiente para evitar la fuga de claritromicina independientemente del valor del pH en el intervalo observado en la Figura 1.

10

15

Ejemplos Grupo B:

La composición de la suspensión para los Ejemplos 5 a 7 se encuentra en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4:	Ejemplo		
	5	6	7
Ingredientes			
Partículas revestidas (de la Tabla 1)	0,600	0,600	0,600
Sacarosa en polvo (F. Eur.)		2,400	

(continuación)

Tabla 4:	Ejemplo		
	5	6	7
Fructosa			1,200
Glucosa			1,200
Agua para preparar la suspensión	2,714	2,714	2,714
mOsmol (calculados)	< 5	2.583	4.868
Los valores son cantidades en g			

- 5 El impacto de las condiciones osmóticas sobre el revestimiento entérico, es decir el revestimiento de enmascaramiento del sabor de las partículas de la Tabla 1, se determina de nuevo midiendo la cantidad de claritromicina disuelta a temperatura ambiente; los resultados se observan en la Figura 2, que muestra que la adición de sacarosa o una mezcla de glucosa y fructosa evita que la claritromicina se fugue de las partículas revestidas. Se cree que esto se debe a la alta osmolalidad de las suspensiones correspondientes, más particularmente, de la mezcla de la base de suspensión con agua, que es mayor de 2.500 mosmol por litro de agua.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral adecuada para la preparación de una suspensión acuosa lista para usar que comprende
- 5 a) partículas revestidas que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que tiene un sabor desagradable y/o amargo y opcionalmente al menos un excipiente, y
- b) una base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa que es capaz de proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, en donde la al menos una sustancia osmóticamente activa se selecciona del grupo que consiste en carbohidratos, compuestos relacionados con carbohidratos y sales inorgánicas, y
- 10 c) opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
- en donde dicha alta osmolalidad no es menor de 2.000 mosmol por kg del medio de suspensión acuoso.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que las partículas revestidas tienen sabor enmascarado.
- 15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha alta osmolalidad no es menor de 2.500 mosmol por kg de medio de suspensión.
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la forma de un polvo seco.
5. Una composición farmacéutica en la forma de una suspensión lista para usar que se prepara suspendiendo la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en un medio de suspensión acuoso.
- 20 6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el medio de suspensión acuoso es agua.
7. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que la sustancia osmóticamente activa se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, sorbitol, xilitol, eritritol, maltodextrina, ciclodextrina, fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico y cloruro sódico, y mezclas de los mismos.
- 25 8. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que la cantidad de la sustancia osmóticamente activa es de aproximadamente 6% a aproximadamente 100% p/p con relación al medio de suspensión.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la cantidad de la sustancia osmóticamente activa es de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p con relación al medio de suspensión.
- 30 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la cantidad de la sustancia osmóticamente activa es aproximadamente 89% p/p con relación al medio de suspensión.
11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en la que el medio de suspensión acuoso es agua y en la que la osmolalidad de la mezcla de la base de suspensión con agua no es menor de 2.000 mosmol por litro.
- 35 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la osmolalidad de la mezcla de la base de suspensión con agua no es menor de 2.500 mosmol por litro.
13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el revestimiento de dichas partículas revestidas es un revestimiento funcional.
14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que dicho revestimiento funcional es un revestimiento entérico.
- 40 15. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que dicha suspensión lista para usar es apetecible.
16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la suspensión lista para usar mantiene su

palatabilidad a lo largo de al menos 2 semanas.

17. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la sustancia farmacéuticamente activa que tiene un sabor desagradable y/o amargo es un antibiótico macrólido.

18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el antibiótico macrólido es claritromicina.

5 19. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, que está esencialmente libre de un aditivo ácido y/o básico.

20. Un método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de

10 a) mezclar dichas partículas revestidas con dicha base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa seleccionada del grupo que consiste en sacarosa, sorbitol, xilitol, eritritol, maltodextrina, ciclodextrina, fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico y cloruro sódico, y mezclas de los mismos, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para obtener una mezcla seca para suspensión, en donde la cantidad de sustancia osmóticamente activa es suficiente para proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, y

15 b) opcionalmente cargar la mezcla para suspensión obtenida en la etapa a) en un recipiente.

21. Un método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de

20 a) mezclar dichas partículas revestidas con dicha base de suspensión que comprende al menos una sustancia osmóticamente activa seleccionada del grupo que consiste en sacarosa, sorbitol, xilitol, eritritol, maltodextrina, ciclodextrina, fosfato potásico, fosfato sódico, sulfato sódico y cloruro sódico, y mezclas de los mismos, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para obtener una mezcla seca para suspensión, en donde la cantidad de sustancia osmóticamente activa es suficiente para proporcionar una alta osmolalidad a la mezcla de dicha base de suspensión con un medio de suspensión acuoso en la suspensión lista para usar, y

25 b) añadir agua a la mezcla seca para suspensión obtenida en la etapa a) para formar una suspensión lista para usar, y

c) opcionalmente cargar la suspensión lista para usar en un recipiente.

22. Un método según las reivindicaciones 20 o 21, en el que la sustancia farmacéuticamente activa es claritromicina.

30 23. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para el uso como un medicamento.

24. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para el uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas.

35 25. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para el uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas, que comprende administrar dicha composición farmacéutica a un mamífero humano o no humano que lo necesite.

26. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 25, en la que dicho mamífero humano es un niño o un paciente anciano.

40 27. Un estuche de partes que comprende el componente a) y el componente b) y opcionalmente el componente c) según la reivindicación 1, para la administración separada, secuencial o simultánea.

Figura 1



