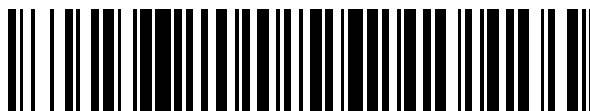


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 163**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011 E 11722553 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2560612**

54 Título: **Método para preparar composiciones farmacéuticas pretendidas para administración oral que comprenden uno o más ingredientes activos y las composiciones que comprenden los mismos**

30 Prioridad:

**21.04.2010 FR 1053034**

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

**18.12.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue de la Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LESOT, AXELLE;  
LEYDET, DAMIA y  
MOUSSEL, ARNAUD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 525 163 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

Método para preparar composiciones farmacéuticas pretendidas para administración oral que comprenden uno o más ingredientes activos y las composiciones que comprenden los mismos

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para el recubrimiento por fusión en caliente de ingredientes farmacéuticos activos. Estos ingredientes activos se caracterizan por propiedades organolépticas o fisicoquímicas que se desea enmascarar. Así, los ingredientes farmacéuticos activos pueden tener propiedades organolépticas inaceptables (sabor, olor, color, apariencia), en particular su fuerte amargura. Estos ingredientes farmacéuticos activos pueden ser sensibles a la humedad y/o a la temperatura. Este método permite por lo tanto el
- 10 enmascaramiento eficaz de propiedades organolépticas y/o fisicoquímicas no satisfactorias de ingredientes farmacéuticos activos, sin embargo sin ralentizar la disolución de dicho ingrediente activo. La invención también se refiere a los ingredientes medicinales activos resultantes con propiedades organolépticas o fisicoquímicas enmascaradas y a las composiciones que comprenden los mismos.

### Técnica anterior y problema técnico

- 15 En el contexto del enmascaramiento del sabor de los ingredientes activos que tienen un sabor inaceptable, se han llevado a cabo muchos ensayos, usando tecnologías convencionales: granulación, recubrimiento en un lecho de aire fluidizado, etc. Los excipientes ensayados estaban compuestos por polímeros: principalmente derivados de celulosa (HPC, HPMC, EC) y derivados de ácido metacrílico (rango Eudragit) y por acetato de polivinilo. Estos ensayos habitualmente topan con un enmascaramiento insuficiente del sabor.

- 20 Además, también se han usado tecnologías más innovadoras, tales como microencapsulación mediante un proceso de fase de CO<sub>2</sub> supercrítico o mediante un método de coacervación sencillo o complejo. Se encuentran los mismos polímeros de enmascaramiento, mencionados anteriormente, así como otros excipientes menos convencionales tales como quitosán, alginatos o gelatina. Los principales inconvenientes encontrados en estas tecnologías son la implementación y la viabilidad industrial.

- 25 En la misma estrategia, se han ensayado procesos de secado por pulverización y enfriamiento por pulverización.

La última tecnología, "enfriamiento por pulverización" descrita en WO/2004/058137 consiste en fundir una matriz grasa e incorporar el ingrediente activo en ella. El último bien se disuelve o dispersa en la fase grasa, compuesta por ácidos grasos, por una mezcla o por ésteres de ácidos grasos, por alcohol graso o por ceras.

- 30 La mezcla fundida se transporta, mediante una bomba peristáltica, a una tobera de dos fluidos donde se atomiza en gotitas más o menos finas (según los parámetros aplicados). Las gotitas se enfrían finalmente con una corriente de aire frío en la cámara de atomización y se convierten en gránulos sólidos que contienen el ingrediente activo dispersado a lo largo de la matriz grasa.

- Aunque este método de enfriamiento por pulverización hace posible obtener composiciones farmacéuticas con un enmascaramiento correcto del sabor mientras al mismo tiempo proporciona la disolución del ingrediente activo que no se ralentiza en un medio ácido, permanece, sin embargo, un problema no resuelto de estabilidad física al calor del producto obtenido. Asimismo, este método permanece incompatible con ingredientes activos que son sensibles al calor por naturaleza.
- 35

- Además, en el contexto de este método de "enfriamiento por pulverización", la concentración del ingrediente activo de la composición está limitada por la viscosidad de la disolución o suspensión que se va a pulverizar, lo que reduce en gran medida el contenido de ingrediente activo de la composición del gránulo recubierto. Es posible obtener sólo composiciones con dosis bajas de ingrediente activo, es decir, composiciones que comprenden una cantidad de ingrediente activo que no supera el 30% en peso en la composición del gránulo recubierto.
- 40

- Además, el uso del método de recubrimiento por fusión en caliente se ha descrito en WO02/07706. Este documento describe el uso de esta tecnología para recubrir ingredientes activos sensibles al calor en la forma de partículas sólidas que no se han pregranulado. Las cantidades de recubrimiento diana son bajas y no hacen posible enmascarar satisfactoriamente el sabor de ingredientes activos muy desagradables.
- 45

- Asimismo, WO9718798 describe composiciones farmacéuticas de liberación rápida adecuadas en particular para administración oral, que comprenden microcristales o microgránulos de agentes activos, un recubrimiento lipídico obtenido mediante un método de recubrimiento por fusión en caliente y un vehículo que comprende excipientes. La concentración de matriz grasa del recubrimiento es entre 1% y 25%, preferiblemente entre 5% y 20%. Este documento especifica que, con el fin de enmascarar el sabor desagradable de un ingrediente activo mientras al mismo tiempo se permite la liberación satisfactoria del agente activo, es necesario trabajar con niveles suficientemente bajos de matriz grasa. Esta condición es necesaria con el fin de no modificar las dimensiones de la capa de recubrimiento, lo que afectaría a la liberación del ingrediente activo. Sin embargo, las cantidades de
- 50

recubrimiento lipídico propuestas son bajas y no hacen posible enmascarar satisfactoriamente el sabor de ingredientes activos muy desagradables.

5 Como resultado, el uso del método de recubrimiento por fusión en caliente descrito en estos documentos no es adecuado para obtener un enmascaramiento suficientemente eficaz del sabor y del olor de un ingrediente activo caracterizado por una fuerte amargura y un fuerte olor, en particular un enmascaramiento suficiente para permitir la ingestión del medicamento por un niño.

El solicitante ha descubierto ahora un método nuevo mejorado que hace posible resolver estos inconvenientes.

### Resumen de la invención

10 El objetivo de la invención es proponer un método nuevo que resuelve al menos los inconvenientes mencionados anteriormente.

El problema resuelto por este método de producción que comprende la formulación usando matrices grasas, es el del enmascaramiento del sabor de determinados ingredientes activos mientras al mismo tiempo se obtiene una liberación relativamente rápida del ingrediente activo in vitro (por ejemplo, una liberación mínima de 70% de ingrediente activo en 60 minutos).

15 Además, la concentración máxima de ingrediente activo que puede usarse en este método no está limitada; el producto resultante puede contener una dosis alta, es decir, es posible obtener composiciones que pueden comprender una cantidad de ingrediente activo que supera el 30% en peso en la composición del gránulo recubierto. Esto hace posible reducir de forma importante las dosis de productos que se van a administrar al paciente, en particular a niños pequeños o a personas mayores.

20 Según una ventaja adicional, este método hace posible obtener una dosificación alta del ingrediente activo incluso cuando el último es sensible al calor. Además, se observa que los productos finales obtenidos presentan una estabilidad física satisfactoria, en particular bajo condiciones de almacenamiento sometidas a calor (a 30°C/65% RH).

25 Además y sorprendentemente, este método hace posible proporcionar determinados ingredientes activos sensibles con protección frente a la humedad. Esto se debe a que la presencia de este recubrimiento lipídico parece hacer posible establecer una barrera frente a la humedad.

Según otra ventaja adicional, este método hace posible, gracias a la calidad del recubrimiento, inhibir el efecto anestésico y desagradable de determinadas moléculas activas que se sienten generalmente en la cavidad oral.

30 La invención propone por lo tanto un método para preparar una composición de ingrediente medicinal activo que comprende (a) un centro granular que consiste en granos de ingrediente activo, aglomerados en presencia de aglutinante, y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granular que consiste en matriz grasa, composición en la que:

• el ingrediente activo representa un mínimo de 10%, preferiblemente 20% o también 30% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto; el ingrediente activo representa un máximo de 48%,  
35 preferiblemente un máximo de 40%, el ingrediente activo preferiblemente representa de 20% a menos de 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, más preferentemente el ingrediente activo representa de 30% a 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

• la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente de 51% a 65%, comprendiendo opcionalmente la matriz grasa un adyuvante, elegido  
40 preferiblemente de agentes hidrofílicos, tensioactivos o mezclas de éstos, y representando el último menos de 10%, preferiblemente de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

• el aglutinante, preferiblemente un agente hidrofílico elegido de polímeros hidrofílicos o agentes de fusión en caliente, representa de 0,2% a 18% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto,  
45 preferiblemente el aglutinante representa menos de 18% en peso para un agente de fusión en caliente o también preferiblemente el aglutinante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrofílico;

• el diluyente, si es necesario, como material de relleno, representa un contenido de 0 a 39%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

• el lubricante, si es necesario, como agente de flujo, representa un contenido de 0 a 1,8%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

50 comprendiendo el método las etapas de:

E1) preparar el centro granular por pulverización de una disolución acuosa que comprende el aglutinante o por pulverización del aglutinante en el estado fundido en el ingrediente activo solo o como una mezcla con un diluyente y/o un lubricante;

5 E2) recubrir por pulverización, en los gránulos, dicha matriz grasa pre-fundida en una caldera de fusión a una temperatura aproximadamente 10 a 20°C por encima de su punto de fusión;

E3) enfriar la composición obtenida.

Según una realización preferida, el método hace posible preparar una composición en la que:

- el ingrediente activo representa un mínimo de 10% y un máximo de 48%, preferiblemente de 20% a menos de 40% en peso de la composición del gránulo recubierto, y

10 • la matriz grasa que comprende un adyuvante representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto.

Según otra realización preferida, el método hace posible preparar una composición en la que:

- el ingrediente activo representa de 30% a 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, y

- la matriz grasa representa de 51% hasta 65% en peso de la composición del gránulo recubierto.

15 Preferiblemente, el centro granular de ingrediente activo se recubre sólo con una única capa de recubrimiento.

Preferiblemente, el tamaño de los gránulos recubiertos obtenidos al final de la etapa E3) es menor de 500 µm, preferiblemente menor de 355 µm, preferiblemente varía de 100 a 300 µm.

Preferiblemente, el tamaño de partícula del producto final obtenido al final de la etapa E3) está distribuido según el intervalo siguiente:

20 • menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son mayores de 500 µm;

- más de 80% en peso, preferiblemente más de 90% en peso, de los gránulos recubiertos están entre 355 y 90 µm; y

- menos de 20% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, de los gránulos recubiertos son menores de 90 µm.

25 Preferiblemente, la disolución acuosa usada en la etapa E1 comprende, como aglutinante, un polímero hidrofílico elegido preferiblemente del grupo de derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina y macrogoles (polietilen glicoles), que representa aproximadamente de 15% a 45%, preferiblemente 20% a 40% en peso de dicha disolución acuosa.

30 Preferiblemente, el aglutinante usado en la etapa E1 para la granulación es un agente de fusión en caliente elegido de macrogoles (PEGs), sucroésteres u otros poloxámeros, y representa aproximadamente de 0,2% a 20%, preferiblemente de 1% a 15% en peso, respecto a la cantidad de ingrediente activo que se va a granular en la etapa E1).

35 Según una realización particular, la disolución acuosa usada en la etapa E1 se pulveriza en el ingrediente activo mezclado con un diluyente (material de relleno). Los diluyentes usados en la granulación para incrementar la carga que se va a granular se eligen preferiblemente de polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio o carbonatos de magnesio, o derivados de éstos. Este diluyente representa aproximadamente de 0 a 39%, preferiblemente 5% a 15% en peso de la composición del gránulo recubierto. Dicho diluyente puede actuar opcionalmente como un agente permeabilizante facilitando así la disolución del ingrediente activo.

40 Preferiblemente, la matriz grasa consiste en ácidos grasos saturados con cadenas basadas en carbono largas C14 a C22, preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes.

Preferiblemente, la matriz grasa consiste en ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes. Más preferentemente, la matriz grasa consiste sólo en ácido esteárico, que es un ácido graso saturado C18.

45 Preferiblemente, el adyuvante como una mezcla con la matriz grasa se elige del grupo de tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, lauril sulfato), excipientes hidrofílicos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato de dicalcio, carbonatos, almidón, macrogoles y agentes que son solubles a pH ácido (derivados metacrílicos), puros o

como mezclas. Preferiblemente, el adyuvante usado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), preferiblemente lecitina de soja.

Dicha matriz grasa que recubre el centro granular consiste preferiblemente en ácido esteárico y el adyuvante como una mezcla con la matriz grasa es lecitina de soja.

- 5 Preferiblemente, el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la grasa en la etapa E2 es menos de 10% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente varía de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

- 10 Preferiblemente, el porcentaje en peso del aglutinante que constituye el recubrimiento del gránulo obtenido en la etapa E1 representa de 1% a 5% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, para un polímero hidrofílico y de 0,2% a 18% para un agente de fusión en caliente.

- 15 Preferiblemente, el ingrediente activo se elige del grupo que consiste en antibióticos tales como cefalosporinas y macrólidos, ventajosamente se elige de: pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamicina y levofloxacin, o del grupo que consiste en corticoides tales como prednisolona o metilprednisolona, o también del grupo que consiste en NSAID tales como ácido tiaprofénico, quetoprofeno, lisinato de quetoprofeno o ibuprofeno, o del grupo que consiste en analgésicos tales como paracetamol, o también del grupo que consiste en zopiclona, riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósido, hidroclouro de drotaverina o base, hidroclouro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramipril, irbesartán, clopidogrel, leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato y omeprazol.

- 20 Preferiblemente, el método es seguido por una etapa E4 de formulación de los gránulos recubiertos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, materiales de relleno, modificadores de la viscosidad, agentes disgregantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, saporíferos, tampones y agentes secuestrantes, agentes de flujo y lubricantes para producir una forma oral en la forma de gránulos para sobres, gránulos para suspensión oral, o gránulos para comprimidos convencionales o para comprimidos orodispersables.

- 25 Según otro objeto, la invención se refiere a una composición de ingrediente medicinal activo que comprende (a) un centro granular que consiste en granos de ingrediente activo aglomerados en presencia de aglutinante y, opcionalmente, de diluyente o de lubricante, y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granular que consiste en una matriz grasa, composición en la que:

- 30 • el ingrediente activo representa un mínimo de 10%, preferiblemente 20% o también 30% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto; el ingrediente activo representa un máximo de 48%, preferiblemente un máximo de 40%, el ingrediente activo preferiblemente representa de 20% a menos de 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, más preferentemente el ingrediente activo representa de 30% a 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

- 35 • la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente de 51% a 65%, comprendiendo opcionalmente la matriz grasa un adyuvante, elegido preferiblemente de agentes hidrofílicos, tensioactivos o mezclas de éstos, y representando el último menos de 10%, preferiblemente de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

- 40 • el aglutinante, preferiblemente un agente hidrofílico elegido de polímeros hidrofílicos o agentes de fusión en caliente, representa de 0,2% a 18% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente el aglutinante representa menos de 18% en peso para un agente de fusión en caliente o también preferiblemente el aglutinante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrofílico;

- el diluyente, si es necesario, como material de relleno, representa un contenido de 0 a 39%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

- 45 • el lubricante, si es necesario, como agente de flujo, representa un contenido de 0 a 1,8%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

Preferiblemente, en la composición de ingrediente medicinal activo según la invención, dicha matriz grasa consiste en ácidos grasos saturados con cadenas basadas en carbono largas C14 a C22, preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes, y el aglutinante se elige de polímeros hidrofílicos. Más preferentemente, la matriz grasa consiste sólo en ácido esteárico, que es un ácido graso saturado C18.

- 50 Preferiblemente, dicha matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, lauril sulfato), excipientes hidrofílicos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato de dicalcio, carbonatos, almidón, macrogoles y agentes que son solubles a pH ácido (derivados metacrílicos), puros o como mezclas, preferiblemente fosfolípidos. Preferiblemente, el adyuvante usado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), preferiblemente lecitina de soja.

Preferiblemente, dicha matriz grasa que recubre el centro granular consiste en ácido esteárico y el adyuvante como una mezcla con la matriz grasa es lecitina de soja.

Preferiblemente, el adyuvante es un tensioactivo que representa menos de 10% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

- 5 Preferiblemente, el ingrediente activo se elige del grupo que consiste en antibióticos tales como cefalosporinas y macrólidos, ventajosamente se elige de: pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamicina y levofloxacina, o del grupo que consiste en corticoides tales como prednisolona o metilprednisolona, o también del grupo que consiste en NSAID tales como ácido tiaprofénico, quetoprofeno, lisinato de quetoprofeno o ibuprofeno, o del grupo que consiste en analgésicos tales como paracetamol, o también del grupo que consiste en zopiclona,
- 10 riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósido, hidroclouro de drotaverina o base, hidrocloruro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramipril, irbesartán, clopidogrel, leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato y omeprazol.

- 15 Preferiblemente, la cantidad de ingrediente activo representa más de 10% en peso y varía hasta 48% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

Preferiblemente, la cantidad de ingrediente activo representa más de 10% en peso de la composición del gránulo recubierto y la matriz grasa comprende un adyuvante.

Preferiblemente, la cantidad de ingrediente activo representa de 20% a menos de 40% en peso de la composición del gránulo recubierto.

- 20 Preferiblemente, la composición del ingrediente activo según la invención se obtiene mediante el método como se ha descrito anteriormente.

Según otro objeto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición de ingrediente medicinal activo como se ha descrito anteriormente o también que puede prepararse según el método descrito anteriormente.

- 25 Según otro objeto, la invención se refiere a un sobre para una suspensión oral que comprende la composición de ingrediente activo como se ha definido anteriormente en presencia de un excipiente elegido de diluyentes, modificadores de la viscosidad, agentes disgregantes, agentes secuestrantes, tampones, conservantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes o saporíferos.

- 30 Según otro objeto, la invención se refiere a comprimidos para masticar, tragar o chupar, o comprimidos orodispersables o dispersables en agua con un sabor enmascarado, que comprenden la composición de ingrediente activo como se ha definido anteriormente en presencia de un excipiente elegido de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes salivantes, agentes anestésicos, agentes humectantes, conservantes, agentes de flujo, agentes disgregantes, colorantes, edulcorantes o saporíferos.

- 35 Según otro objeto, la invención se refiere a un polvo para tragar, con sabor enmascarado, que comprende la composición de ingrediente activo como se ha definido anteriormente en presencia de un excipiente elegido de diluyentes, agentes salivantes, agentes efervescentes, agentes de flujo, conservantes, colorantes, edulcorantes o saporíferos.

- 40 Según otro objeto, la invención se refiere al uso de una composición de ingrediente medicinal activo como se ha definido anteriormente o preparada según el método descrito anteriormente, para preparar composiciones farmacéuticas en la forma de sobres para una suspensión oral, polvos para tragar, comprimidos para masticar, comprimidos para tragar, comprimidos para chupar, comprimidos orodispersables o comprimidos dispersables en agua, y que tiene un sabor enmascarado.

### **Descripción detallada de realizaciones de la invención**

#### **Método para preparar la composición de ingrediente medicinal activo**

- 45 **1) Etapa de granulación**

En una primera etapa del método, se pulveriza una disolución acuosa humectante que comprende un aglutinante de tipo polímero hidrofílico en el ingrediente activo en el estado crudo o en una mezcla ingrediente activo/diluyente (material de relleno) o en una mezcla ingrediente activo/lubricante o una mezcla ingrediente activo/diluyente/lubricante.

- 50 Preferiblemente, la disolución acuosa contiene aproximadamente 10% a 45% en peso, preferiblemente 15% a 40% en peso, de aglutinante de tipo polímero hidrofílico en la disolución acuosa.

Los parámetros usados para esta etapa de granulación son adecuados para las propiedades del ingrediente activo y para el equipo usado.

La disolución acuosa humectante usada puede reemplazarse, cuando se usan ingredientes activos sensibles a la humedad, por una aglutinante de fusión en caliente (de tipo macrogol).

- 5 Esta etapa hace posible obtener un ingrediente activo que se granula finamente por homogeneización y recentrado de la distribución del tamaño de partícula del ingrediente activo, con el objetivo de mejorar la calidad de la segunda etapa de recubrimiento.

Según una variante, también es posible llevar a cabo una calibración del ingrediente activo granular obtenido en la etapa anterior, con el fin de seleccionar los gránulos que tengan un diámetro de menos de 500 µm.

10 **2) Etapa de recubrimiento por fusión en caliente**

En una segunda etapa, el ingrediente activo en el estado granular se fluidiza preferiblemente en un lecho de aire fluidizado.

La matriz grasa se funde, con agitación, en una caldera de fusión a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C por encima de su punto de fusión.

- 15 Los puntos de fusión de las sustancias grasas usadas están en la región de 50 a 80°C, preferentemente de 55 a 65°C o también preferiblemente alrededor de 60°C. Este intervalo de fusión se eligió preferiblemente, en primer lugar, por razones de estabilidad física de la composición así formulada y, en segundo lugar, con el fin de tener, al final, una liberación del ingrediente activo tan rápida como sea posible.

- 20 Según una realización preferida, se añade un adyuvante (tensoactivo o excipiente hidrofílico) a la matriz grasa fundida con, opcionalmente, un conservante. Este adyuvante hace posible estimular la obtención de un perfil de liberación rápido de la composición.

La mezcla fundida se pulveriza en el ingrediente activo con el fin de producir un recubrimiento por el método "recubrimiento por fusión en caliente". Los parámetros aplicados durante el método de recubrimiento se resumen a continuación.

- 25 El método de recubrimiento puede llevarse a cabo en un aparato de lecho de aire fluidizado. Las toberas se alimentan, por una parte, con la mezcla fundida que circula a través de una bomba en un circuito completamente aislado térmicamente y completo, y en segundo lugar, con aire comprimido caliente alimentado a través de un calentador de aire.

- 30 Los parámetros de operación principales aplicados, que son adecuados para el equipo usado y el tamaño de lote usado, son los siguientes:

- T° de la sustancia grasa fundida: de 70 a 95°C, según las propiedades y características de la matriz grasa;
- T° aire comprimido para pulverización : de 80 a 120°C;
- Presión del aire comprimido: de 0,5 a 1,5 bares;
- T° de los circuitos de alimentación: entre 80 y 100°C;

- 35 – Velocidad de flujo del líquido: de 5 a 30 g/min;
- Velocidad de flujo de aire: ésta se ajusta habitualmente según el tamaño del equipo. Para un aparato con una capacidad de trabajo de 3 kg, se usa generalmente una velocidad de flujo de aire de 50 a 160 m<sup>3</sup>/h, según la carga de llenado del equipo;

- T° entrada de aire: de 25 a 50°C, según las propiedades de la matriz grasa usada.

- 40 Al final de estas etapas y después de enfriar, se obtiene una composición de ingrediente medicinal activo que comprende un centro granular que consiste en granos de ingrediente activo, aglomerados en presencia de aglutinante, y una capa de recubrimiento de dicho centro granular que consiste en matriz grasa.

Preferiblemente, el centro granular de ingrediente activo se recubre sólo con una única capa de recubrimiento.

**Descripción de la composición de ingrediente medicinal activo,****1. Ingrediente activo**

La invención se refiere a cualquier tipo de ingrediente activo en la forma de partículas sólidas que se pretenden recubrir con el fin de enmascarar sus propiedades organolépticas o fisicoquímicas no satisfactorias.

- 5 El ingrediente activo usado en la invención en particular tiene propiedades organolépticas desagradables (sabor, olor, apariencia), un sabor inaceptable y/o un olor inaceptable, o también puede tener un efecto anestésico, caliente, irritante o astringente cuando pasa a través de la cavidad oral. Además, el ingrediente activo usado en la invención también puede ser sensible al calor o también inestable con humedad.

- 10 Se elige preferiblemente del grupo que consiste en antibióticos tales como cefalosporinas y macrólidos, ventajosamente se elige de: pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamicina y levofloxacina, o del grupo que consiste en corticoides tales como prednisolona o metilprednisolona, o también del grupo que consiste en NSAID tales como ácido tiaprofenico, quetoprofeno, lisinato de quetoprofeno o ibuprofeno, o del grupo que consiste en analgésicos tales como paracetamol, o también del grupo que consiste en zopiclona, riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósido, hidroclouro de drotaverina o base, hidroclouro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramipril, irbesartán y clopidogrel.

Entre los ingredientes activos sensibles a la humedad, pueden mencionarse: leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina, ramipril, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato, clopidogrel y omeprazol.

La amisulprida se excluye de la lista de ingredientes activos usados en la invención.

- 20 Según una realización preferida, el ingrediente activo usado en la invención se elige del grupo que consiste en hidroclouro de drotaverina o base, clobazam, paracetamol, riluzol, quetoprofeno, lisinato de quetoprofeno, clopidogrel, irbesartán, zopiclona, zolpidem y pristinamicina.

**2. Agentes de granulación del ingrediente activo**

- 25 Los agentes de granulación usados en la primera etapa del método son aglutinantes elegidos preferiblemente de agentes hidrofílicos. Se usan en una proporción de 0,2% a 18% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

Estos agentes hidrofílicos se eligen particularmente del grupo de derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles, sucroésteres y poloxámeros.

- 30 Según una realización, se usan en particular polímeros hidrofílicos, preferiblemente PEG o PVP en una disolución acuosa en una proporción de aproximadamente 10% a 45% en peso en la disolución acuosa.

Preferiblemente, cuando el aglutinante es un polímero hidrofílico, el porcentaje en peso del aglutinante es menos de 10% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente varía de 1% a 5% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

- 35 Según otra realización, se usan agentes hidrofílicos elegidos de agentes de fusión en caliente (punto de fusión < 85°C) tales como macrogoles (PEG), sucroésteres o también poloxámeros, en particular cuando se usan ingredientes activos sensibles a la humedad. Las concentraciones de aglutinantes de fusión en caliente usadas son aproximadamente de 0,2% a 20%, preferiblemente de 1% a 15% en peso, respecto a la cantidad de ingrediente activo que se va a granular.

- 40 Preferiblemente, cuando el aglutinante es un agente de fusión en caliente, el porcentaje en peso del aglutinante es menos de 18% en peso, preferiblemente menos de 13,5% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, y preferiblemente de 0,2% a 13,5% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

- 45 Los diluyentes usados en la granulación con el fin de incrementar la carga que se va a granular o también con el fin de facilitar la disolución del ingrediente activo se eligen preferiblemente de polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio o carbonatos de magnesio, o mezclas de éstos. Estos diluyentes están presentes en un contenido de entre 0 y 80% del peso del gránulo, lo que representa 0 a 39% en peso del peso de la composición del gránulo recubierto.

Los lubricantes usados en la granulación con el fin de mejorar la fluidización se eligen preferiblemente de sílices y talco. Estos lubricantes están presentes en un contenido de entre 0 y 2% del peso del gránulo, lo que representa 0 a 1,8% en peso del peso de la composición del gránulo recubierto.

50



### 3. Características del ingrediente activo granular

El gránulo que comprende el ingrediente activo y el aglutinante, obtenido al final de la primera etapa de granulación, tiene un tamaño de partícula de menos de 500 µm, preferiblemente de media menos de 200 µm.

### 4. Matriz grasa

5 Las matrices grasas se eligen del grupo de ácidos grasos saturados con cadenas basadas en carbono largas C14 a C18, preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes y/o los ésteres correspondientes de ácidos grasos y alcoholes. Preferiblemente, la matriz grasa consiste en ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes. Más preferentemente, la matriz grasa consiste sólo en ácido esteárico, que es un ácido graso saturado C18.

10 Preferiblemente, la matriz grasa representa más de 50% en peso de la composición y hasta 85% en peso de la composición; más preferentemente de 51% a 65% en peso de la composición del gránulo recubierto.

Según una realización preferida, se usa, como matriz grasa, ácido esteárico en una proporción de más de 50% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente de 51% a 65% con el fin de mejorar el enmascaramiento del sabor de moléculas muy desagradables.

### 15 5. Adyuvantes de la matriz grasa

Los adyuvantes se eligen del grupo de tensioactivos tales como fosfolípidos, polisorbato o lauril sulfato, excipientes hidrofílicos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato de dicalcio, almidón, povidonas o macrogoles, y agentes que son solubles a pH ácido, tales como derivados metacrílicos; preferiblemente, se usan fosfolípidos. Preferiblemente, el adyuvante usado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), preferiblemente lecitina de soja.

20 Preferiblemente, el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la grasa en la etapa de recubrimiento es menos de 10% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente varía de 0,5% a 3,5% o también de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

25 Según una realización preferida, se usan fosfolípidos como adyuvante, preferentemente lecitina de soja, en una proporción de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, con el fin de mejorar el perfil de disolución.

### Características de la composición de ingrediente medicinal activo:

#### Tamaño de las partículas

30 Los tamaños de partícula de los productos que resultan de este método son aproximadamente unos pocos cientos de micrómetros (según los parámetros aplicados y el tipo de equipo usado).

La distribución del tamaño de partícula del producto obtenido está distribuida según el intervalo siguiente:

- menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son mayores de 500 µm;
- más de 80% en peso, preferiblemente más de 90% en peso, de los gránulos recubiertos están entre 355 y 90 µm; y
- 35 ○ menos de 20% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, de los gránulos recubiertos son menores de 90 µm.

#### Cantidades y proporción preferidas

40 La composición según la invención consiste en ingrediente medicinal activo que comprende (a) un centro granular que consiste en granos de ingrediente activo, aglomerados en presencia de aglutinante, y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granular que consiste en matriz grasa.

En esta composición, las cantidades y proporciones preferidas de las distintas combinaciones de ingredientes están representadas a continuación:

- el ingrediente activo representa un mínimo de 30% en peso respecto al peso de la composición del gránulo recubierto; el ingrediente activo representa un máximo de 48%, preferiblemente un máximo de 40%, el ingrediente activo representa preferiblemente de 30% a 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
- 45 • la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente de 51% a 65%, comprendiendo opcionalmente la matriz grasa un adyuvante, elegido preferiblemente de agentes hidrofílicos, tensioactivos o mezclas de éstos, y representando el último menos de 10%

en peso de la composición, preferiblemente de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

- el adyuvante, cuando está presente en la matriz grasa, representa menos de 10% en peso de la composición, preferiblemente de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
- 5
- el aglutinante, preferiblemente un polímero hidrofílico o un agente de fusión en caliente, representa menos de 18% (para un agente de fusión en caliente) o también menos de 10% (para un polímero) en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
  - el diluyente, si es necesario, como material de relleno, representa un contenido de 0 a 39% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
- 10
- el lubricante, si es necesario como agente de flujo, representa un contenido de 0 a 1,8% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto.

### Propiedades

15 La formulación del gránulo recubierto según la invención permite el enmascaramiento eficaz del sabor y de los olores de los ingredientes activos con propiedades organolépticas desagradables. Esto se debe a que el recubrimiento del ingrediente activo permite la creación de una barrera alrededor de dicho ingrediente activo de manera que se enmascara su sabor, su olor y, potencialmente, su color.

En paralelo, se obtienen productos que tienen una liberación relativamente rápida del ingrediente activo in vitro (por ejemplo, una liberación mínima de 70% en 60 min).

20 Además, gracias al enmascaramiento eficaz del sabor, es posible obtener productos con una dosis alta de ingrediente activo, por ejemplo que contienen más de 30% de ingrediente activo, lo que hace posible reducir de forma importante las dosis de productos que se van a administrar al paciente, en particular a niños pequeños o a personas mayores.

Según otra ventaja, este método hace posible combinar una dosificación alta del ingrediente activo con ingredientes activos sensibles al calor o sensibles a la humedad.

25 Además, se observa que la apariencia física de los productos finales obtenidos permanece estable durante los ensayos de sensibilidad al calor (30°C/65%RH).

Además, se observa que la composición del gránulo recubierto presenta una buena estabilidad respecto a la humedad.

30 Según otra ventaja adicional, este método hace posible, gracias a la calidad de su recubrimiento, inhibir el efecto anestésico, irritante, astringente y desagradable en la boca de determinadas moléculas activas.

### Evaluación del enmascaramiento del sabor:

El enmascaramiento del sabor producido por este recubrimiento puede evaluarse:

- cualitativamente, mediante ensayos de sabor llevados a cabo por voluntarios;
  - cuantitativamente, usando métodos analíticos tales como el "ensayo de vaso de agua" en el que se ensaya la cantidad de ingrediente activo liberada a un tiempo dado y se hace una comparación con un umbral de amargura dado.
- 35

El método del ensayo del vaso de agua, que hace posible reemplazar el ensayo de sabor, se describe a continuación para el ejemplo de pristinamicina:

Medio	agua desmineralizada + 0,2% SDS
Volumen	50 ml
Concentración de ingrediente activo	10.000 mg/l
Agitación	50 rpm
Temperatura	ambiente
Muestras	a 5, 10 y 15 minutos
Filtración	doble filtración a través de 0,45 µm + 0,22 µm Millipore
Detección	intervalo 240-270 nm
Cubeta	0,1 cm
Medida	sin dilución

Cálculo de la concentración en el vaso de agua:

- 5 La concentración de pristinamicina disuelta en el tiempo "t" ( $C_{\text{gránulo}}$ ) se calcula según la medida de absorbancia a 252 nm en el vaso de agua  $A_{\text{gránulo}}$  y de pristinamicina control ( $A_{\text{pyo control}}$ ) a la concentración  $C_{\text{control}}$ :

$$C_{\text{gránulo}}(\text{mg/L}) = (A_{\text{gránulo}} \times C_{\text{control}}) / A_{\text{pyo control}}$$

El umbral de amargura para pristinamicina se ajusta a 400 mg/L liberados en 15 minutos.

Disolución/liberación in vitro:

- 10 Los perfiles de disolución para la composición obtenida al final del método se determinan según el método de la Farmacopea Europea 2.9.3.

Estabilidad física

Se examina la apariencia del producto después de 3 meses a 30°C y 65%RH.

Cuando el producto no está aglomerado, el resultado se indica como satisfactorio (++) o cuando el producto está aglomerado, el resultado se indica como no satisfactorio (- -).

- 15 Estabilidad con humedad

Se examina la apariencia del gránulo recubierto según el método según la invención cuando dicho gránulo se pone bajo condiciones de degradación acelerada, es decir, en una cámara controlada a 40°C y humedad relativa (RH) del 75%.

- 20 La estabilidad del agente activo se mide ensayando las impurezas de degradación producidas a partir de dicho agente activo.

El comportamiento respecto a la humedad, del producto que resulta del método de la invención, se compara a varios contenidos de recubrimiento.

Ensayo del efecto anestésico:

- 25 Se lleva a cabo un ensayo de sabor por voluntarios. Los comprimidos de ensayo se parten por la mitad y se ponen en la boca. El efecto anestésico en la cavidad oral se evalúa después de varios minutos después de la administración de la mitad del comprimido.

Cuando ya no se siente el efecto anestésico, el resultado se indica como satisfactorio (++) o cuando persiste el efecto anestésico, el resultado se indica como no satisfactorio (- -).

Las moléculas que tienen un efecto anestésico y que se ejemplifican en las composiciones ensayadas son drotaverina y riluzol.

#### Formulación de la fase externa

5 El gránulo recubierto con matriz grasa, obtenido según el método de la invención, puede integrarse posteriormente en una formulación externa para la fabricación de una forma oral, tal como gránulos para un sobre, gránulos para suspensión, comprimidos para masticar, comprimidos para chupar, comprimidos para tragar o también comprimidos o gránulos orodispersables.

En el caso de la formulación de sobres, la formulación de la fase externa puede enriquecerse con tensioactivos o agentes humectantes con el fin de mejorar la resuspensión de los gránulos obtenidos en un medio acuoso.

10 También pueden añadirse a la formulación otros excipientes, tales como materiales de relleno o diluyentes, colorantes, edulcorantes, modificadores de la viscosidad o agentes gelificantes, adsorbentes, tampones o saporiíferos para el propósito de mejorar la apariencia final del producto.

#### **Ejemplos**

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sin embargo, sin limitar el alcance de ésta.

#### **15 A. Preparación de los ingredientes medicinales activos granulados recubiertos con una matriz grasa**

En los ensayos se usaron varios ingredientes activos caracterizados por su fuerte olor desagradable y/o su muy pronunciada amargura o también que tienen un efecto anestésico, caliente, irritante o astringente.

#### **1. Descripción del método de fusión en caliente para obtener las composiciones según la invención**

Se fluidizan tres kilos de pristinamicina en el estado crudo en un lecho de aire fluidizado.

20 Durante el curso de unos pocos minutos de fluidización a una velocidad de flujo media de 90 m<sup>3</sup>/h, se inicia la pulverización a una velocidad de flujo media de 30 g/min.

La disolución de granulación está compuesta por 1,4 kg de agua en la que se dispersan 600 g de polvo fino de PEG 6000, es decir, una concentración de 30% de aglutinante.

25 La temperatura de entrada se ajusta a 75°C para un producto y la temperatura de salida es igual a 40°C. La pulverización dura aproximadamente 1 hora. El grano obtenido se granula finamente y tiene un tamaño de partícula predominantemente menor de 200 µm.

En el caso de ingredientes activos sensibles a la humedad, la granulación puede llevarse a cabo directamente con PEG 6000 solo en el estado fundido.

30 La matriz grasa que consiste en ácido esteárico se funde a 80°C. Después de homogeneizar la sustancia grasa, se añade el adyuvante fosfolípido, en una cantidad de 2% a 5% según las formulaciones, a la matriz grasa fundida hasta que se obtiene la homogeneización completa de la masa.

La agitación se mantiene a lo largo de la duración de la pulverización.

35 Se fluidizan unos pocos cientos de gramos de gránulos en el lecho de aire fluidizado con una velocidad de flujo de aire de 70 a 90 m<sup>3</sup>/h (la última se ajusta según la progresión de la etapa, es decir, según la carga y la densidad adquirida gradualmente por el grano).

La temperatura del aire de entrada durante el recubrimiento se ajusta entre 30° y 40°C. La mezcla fundida se pulveriza a una velocidad de flujo de 15 g/min de media.

40 Una vez ajustada, esta velocidad de flujo permanece constante a lo largo de la duración de la pulverización. Las presiones de pulverización usadas también se mantienen en sí mismas constantes y son entre 0,5 y 0,9 bares. El aire usado se calienta hasta una temperatura diana de 90°C.

El tiempo de pulverización varía según la fórmula. Una vez se ha completado la pulverización, la temperatura del aire de entrada se corta y el gránulo se enfría así antes de ser despachado.

45 **2. Influencia de la matriz grasa y del adyuvante en una composición de agente activo según la invención en el tamaño de partícula, el enmascaramiento de la amargura, la disolución, la estabilidad física y el efecto anestésico del ingrediente activo**

ES 2 525 163 T3

Las Tablas I y II representan todas las formulaciones ensayadas de C1 a C20.

<b>Tabla I</b>												
Ingredientes	% en peso	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
Ingrediente activo	pristinamicina	32,5	34,6	32,8	29	25,1	25,2	24,7	25	18,3	20,8	23,4
Lubricante	aerosil 200	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3				
Aglutinante	PEG 600	6,6	7	6,6	5,9	5,1	5,1	5	5	3,7	4,2	4,7
Matriz grasa	ácido esteárico		60		64,8	64,5	64,4	65	65	75	73	70
	alcohol estearílico			60,3								
	ácido palmítico	60,6										
Adyuvante	fosfolípido					5			2	3	2	2
	polisorbato							5				
	PEG 6000						5					

**Resultados**

Perfil de tamaño de partícula	++	++	++	++	++	++	--	++	++	++	++	++
Enmascaramiento de la amargura	++	++	++	++	++	++	++	--	++	++	++	++
Perfil de disolución T 0	--	++	++	--	++	--	--	++	++	++	++	++
Estabilidad física T 3 meses 40°C/75%RH	++	++	++	/	/	/	/	++	/	/	/	/
Perfil de disolución T 3 meses 30°C/65%RH	--	++	--	/	/	/	/	/	/	/	/	/

**Tabla II**

Ingredientes	% en peso	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20
Ingrediente activo	drotaverina	30	29,5	28						
	clobazam				18	14	16			
	riluzol							43		
	clopidogrel									32,3
	quetoprofeno								35	
Diluyente	manitol				25	19,5	22,3			

<b>Tabla II</b>										
Ingredientes	% en peso	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20
Lubricante	sílice coloidal							0,9		
Aglutinante	PVP	4	4,5	4	2	1,5	1,7	5,1	1,85	
	PEG									5,7
Matriz grasa	ácido esteárico	65	65	65	55	65	59	51	60	60
Adyuvante	fosfolípido		1	3			1		2	2

**Resultados**

Perfil de tamaño de partícula	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
Enmascaramiento del sabor	++	++	++	++	++	++	+	++	++	
Inhibición del efecto anestésico	++	++	++		N	N	N	++	N	N
Perfil de disolución T0	--	-	++	/	++	/	++	++	++	
<p>++: Resultado satisfactorio      -: Resultado no satisfactorio      /: Ausencia de resultado</p> <p>N: No concerniente</p>										

**Conclusiones**

**1) Presencia de adyuvante:**

- 5 Puede indicarse que la adición de un adyuvante a la formulación en la matriz grasa, de tipo fosfolípido añadido en una cantidad de un bajo porcentaje, 2 a 5%, hace posible acelerar la disolución.

**2) Elección de la sustancia grasa:**

- 10 Puede indicarse que, según el tipo de sustancia grasa, para la misma calidad de enmascaramiento, los perfiles de disolución y la estabilidad física al calor no son equivalentes (véanse los Ejemplos C1, C2, C3). El mejor compromiso se obtiene con ácido esteárico, que es un ácido graso saturado C18.

**3) Elección de adyuvante:**

- 15 La comparación de varios tipos de adyuvantes mostró que el fosfolípido hace posible obtener el mejor compromiso enmascaramiento de la amargura/disolución (véanse los Ejemplos C5 a C11). El fosfolípido preferido es lecitina de soja.

**4) Elección del contenido de adyuvante:**

- 20 Cuando se usa un contenido de fosfolípido de más de 10% en la fórmula de recubrimiento, se observa una dificultad técnica y el método no puede llevarse a cabo.

- 20 Cuando se usa un contenido de fosfolípido de menos de 5% en la fórmula de recubrimiento, se observa que el método puede llevarse a cabo, pero que puede ocurrir un fenómeno de aglomeración de la composición durante el almacenamiento.

Se observan pocas diferencias entre los porcentajes de 1, 2 y 3% (véanse los Ejemplos C13, C14, C17 y C19).

**3. Efecto de una composición de ingrediente activo según la invención en la estabilidad de dicho agente activo respecto a la humedad**

Se eligió nicorandil (nitrato de N-(2-hidroxietil)nicotinamida) como un ejemplo de una molécula activa particularmente sensible a la humedad.

5 Se usó según el método de la invención, con, en la etapa E1), granulación usando un agente de fusión en caliente, polietilén glicol 6000 o PEG 6000. Este gránulo obtenido se recubre según la etapa E2) del método según la invención a varios contenidos de recubrimiento respecto a ácido esteárico: 30% (ejemplo comparativo), y 54% y 80% (según la invención). La etapa E3) se lleva a cabo para todos los lotes.

10 Los gránulos recubiertos resultantes se ponen bajo condiciones estresantes de temperatura y humedad a 40°C/75%RH en una cámara climatizada bajo condiciones abiertas (pastillero abierto).

Después de 3 días, se realizaron análisis de ensayos de impurezas de nicorandil por HPLC.

Las fórmulas de las composiciones ensayadas, correspondientes a los diferentes contenidos de recubrimiento, son las siguientes (los porcentajes se expresan en peso respecto a la composición del gránulo recubierto):

	<b>Componentes</b>	<b>Porcentaje composición (%)</b>
<b>COMPOSICIÓN A</b>	nicorandil	59,50
	PEG 6000	10,50
	ácido esteárico	30,00
<b>COMPOSICIÓN B</b>	nicorandil	38,93
	PEG 6000	6,87
	ácido esteárico	54,20
<b>COMPOSICIÓN C</b>	nicorandil	17,00
	PEG 6000	3,00
	ácido esteárico	80,00

Los resultados de los análisis del ensayo de impurezas de degradación de nicorandil se proporcionan en la tabla siguiente:

	COMPOSICIÓN A	COMPOSICIÓN B	COMPOSICIÓN C
Suma de impurezas (%)	14,61	12,63	9,14
SG100* (%)	10,34	8,97	7,47
Polímero de etil nicotinamida * (%)	2,82	2,39	0,56

\* : principales impurezas conocidas del nicorandil

5

Estos resultados demuestran que el recubrimiento que contiene ácido esteárico mejora significativamente la estabilidad de nicorandil puesto bajo condiciones de humedad relativa muy alta. El porcentaje de impurezas principales se reduce significativamente en las composiciones B (54% de ácido esteárico) y C (80% de ácido esteárico) comparado con la composición A (30% de ácido esteárico).

10 Estos resultados muestran el efecto protector, respecto a la humedad, de un recubrimiento que contiene ácido esteárico a más de 50% en la composición del gránulo recubierto.

#### 4. Efecto de una composición de ingrediente activo según la invención en la inhibición del efecto anestésico de dicho agente activo

Se eligió drotaverina como un ejemplo de una molécula activa que tiene un efecto anestésico persistente.

15 Se usó según el método de la invención con, en la etapa E1), una granulación en fase acuosa basada en povidona (PVP-K30).

El centro granular resultante se recubre, en la etapa E2), con ácido esteárico a varios contenidos de recubrimiento. La etapa E3) se lleva a cabo finalmente.

20 La composición del gránulo recubierto comprende aproximadamente 43% de drotaverina, de 1% a 10% de povidona y varios contenidos correspondientes de ácido esteárico.

La introducción de una fase externa en la composición del gránulo recubierto así obtenido permite la preparación de comprimidos.

Los comprimidos se prueban por voluntarios.

25 El estudio hizo posible demostrar que un contenido de recubrimiento de menos de o igual a 50% no fue suficiente para enmascarar adecuadamente el efecto anestésico de la drotaverina. Por otra parte, cuando el contenido de recubrimiento es mayor de 50%, y preferiblemente aproximadamente 65% en peso de la composición del gránulo recubierto, el efecto anestésico de la drotaverina se reduce en gran medida, o incluso no existe.

#### 5. Composiciones farmacéuticas según la invención

Los porcentajes indicados a continuación se expresan por peso total de la composición:

30 **a) Preparación de gránulos o de un polvo para tragar, en sobres:**

La formulación de la fase externa es la siguiente:

- Diluyentes: de 5% a 90%
- Lubricantes: de 0,5% a 2%
- Modificadores de la viscosidad: de 1% a 10%
- 35 – Agentes efervescentes: de 1% a 7%
- Edulcorantes: de 0,5% a 5%
- Saporíferos: de 1% a 5%



- Colorantes: de 0,1% a 3%
- Agentes tamponadores: de 0,1% a 3%
- Agentes secuestrantes: de 0,1% a 10%.

5 La fase externa se añade a los gránulos recubiertos producidos según la invención en una proporción de 40% a 70%.

Todos los excipientes de la fase externa, con la excepción de los lubricantes, se mezclan con los gránulos recubiertos. Se lleva a cabo una etapa de lubricación antes de ponerlo en sobres.

**b) Preparación de comprimidos para masticar, tragar o chupar:**

La formulación de la fase externa es la siguiente:

- 10
- Diluyentes: de 5% a 90%
  - Lubricantes: de 0,5% a 5%
  - Edulcorantes: de 0,5% a 5%
  - Saporíferos: de 1% a 5%
  - Colorantes: de 0,1% a 3%.

15 La fase externa se añade a los gránulos recubiertos producidos según la invención en una proporción de 40% a 70%.

Todos los excipientes de la fase externa, con la excepción de los lubricantes, se mezclan con los gránulos recubiertos. Se lleva a cabo una etapa de lubricación y el conjunto se prepara en comprimidos.

**c) Preparación de comprimidos orodispersables o dispersables:**

20 La formulación de la fase externa es la siguiente:

- Diluyentes: de 5% a 90%
  - Agentes disgregantes: de 0% a 30%
  - Agentes salivantes: de 1% a 5%
  - Lubricantes o agentes de flujo: de 0,5% a 5%
- 25
- Edulcorantes: de 0,5% a 5%
  - Saporíferos: de 1% a 5%
  - Colorantes: de 0,1% a 3%.

La fase externa se añade a los gránulos recubiertos producidos según la invención en una proporción de 40% a 70%.

30 Todos los excipientes de la fase externa, con la excepción de los lubricantes, se mezclan con los gránulos recubiertos. Se lleva a cabo una etapa de lubricación y el conjunto se prepara en comprimidos.

**d) Comprimidos orodispersables de quetoprofeno (25 mg):**

Gránulo recubierto según la invención:

- Quetoprofeno: 7,81%
- 35
- Aglutinante: 0,41%
  - Ácido esteárico: 8,60%

Fase externa:

- Agente disgregante: 7%
- Diluyentes: 73,58%
- Lubricantes o agentes de flujo 1%
- 5 – Saporíferos y edulcorantes: 1,6%.

Todos los excipientes de la fase externa, con la excepción de los lubricantes, se mezclan con los gránulos recubiertos. Se lleva a cabo una etapa de lubricación y el conjunto se prepara en comprimidos.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para preparar una composición de ingrediente medicinal activo que comprende (a) un centro granular que consiste en granos de ingrediente activo, aglomerados en presencia de aglutinante, y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granular que consiste en matriz grasa, composición en la que:

- 5 • el ingrediente activo representa un mínimo de 10%, preferiblemente 20% o también 30% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto; el ingrediente activo representa un máximo de 48%, preferiblemente un máximo de 40%, el ingrediente activo representa preferiblemente de 20% a menos de 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, más preferentemente el ingrediente activo representa de 30% a 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
- 10 • la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente de 51% a 65%, comprendiendo opcionalmente la matriz grasa un adyuvante, elegido preferiblemente de agentes hidrofílicos, tensioactivos o mezclas de éstos, y representando el último menos de 10%, preferiblemente de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
- 15 • el aglutinante, preferiblemente un agente hidrofílico elegido de polímeros hidrofílicos o agentes de fusión en caliente, representa de 0,2% a 18% en peso, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, preferiblemente el aglutinante representa menos de 18% en peso para un agente de fusión en caliente o también preferiblemente el aglutinante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrofílico;
- el diluyente, si es necesario, como material de relleno, representa un contenido de 0 a 39%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;
- 20 • el lubricante, si es necesario, como agente de flujo, representa un contenido de 0 a 1,8%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto;

comprendiendo el método las etapas de:

- 25 E1) preparar el centro granular por pulverización de una disolución acuosa que comprende el aglutinante o por pulverización del aglutinante en el estado fundido en el ingrediente activo solo o como una mezcla con un diluyente y/o un lubricante;
- E2) recubrir por pulverización, en los gránulos, dicha matriz grasa pre-fundida en una caldera de fusión a una temperatura aproximadamente 10 a 20°C por encima de su punto de fusión;
- E3) enfriar la composición obtenida.

2. Método para preparar una composición según la Reivindicación 2, en el que:

- 30 • el ingrediente activo representa un mínimo de 10% y un máximo de 48%, preferiblemente de 20% a menos de 40% en peso de la composición del gránulo recubierto, y
- la matriz grasa que comprende un adyuvante representa más de 50% en peso y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto.

3. Método para preparar una composición según la Reivindicación 2, en el que:

- 35 • el ingrediente activo representa de 30% a 40%, respecto al peso de la composición del gránulo recubierto, y
- la matriz grasa representa de 51% hasta 65% en peso de la composición del gránulo recubierto.

4. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el tamaño de los gránulos recubiertos obtenidos al final de la etapa E3) es menos de 500 µm, preferiblemente menos de 355 µm, preferiblemente varía de 100 a 300 µm.

40 5. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que el tamaño de partícula del producto final obtenido al final de la etapa E3) está distribuido según el intervalo siguiente:

- menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son mayores de 500 µm;
- más de 80% en peso, preferiblemente más de 90% en peso, de los gránulos recubiertos están entre 355 y 90 µm; y
- 45 • menos de 20% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, de los gránulos recubiertos son menores de 90 µm.

6. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que la disolución acuosa usada en la etapa E1 comprende, como aglutinante, un polímero hidrofílico elegido preferiblemente del grupo de derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina y macrogoles (polietileno)

- glicoles), que representa aproximadamente de 15% a 45%, preferiblemente de 20% a 40% en peso de dicha disolución acuosa.
- 5 7. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que el aglutinante usado en la etapa E1 para la granulación es un agente de fusión en caliente elegido de macrogoles (PEGs), sucroésteres o también poloxámeros, y representa aproximadamente de 0,2% a 20%, preferiblemente de 1% a 15% en peso, respecto a la cantidad de ingrediente activo que se va a granular en la etapa E1).
8. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en el que la matriz grasa consiste en ácidos grasos saturados con cadenas basadas en carbono largas C14 a C22, preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes.
- 10 9. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en el que la matriz grasa consiste en ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes.
10. Método según la Reivindicación 9, en el que la matriz grasa consiste en ácido esteárico.
11. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en el que la matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, lauril sulfato), excipientes hidrofílicos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato de dicalcio, carbonatos, almidón, macrogoles y agentes que son solubles a pH ácido (derivados metacrílicos), puros o como mezclas.
- 15 12. Método según la Reivindicación 11, en el que el adyuvante como una mezcla con la matriz grasa es lecitina de soja.
13. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha matriz grasa que recubre el centro granular consiste en ácido esteárico y en el que dicha matriz grasa comprende lecitina de soja como adyuvante.
- 20 14. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en el que el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la grasa en la etapa E2 es menos de 10% en peso, preferiblemente, menos de 5% en peso, preferiblemente varía de 1% a 3% en peso, respecto al peso de la composición final.
15. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en el que el porcentaje en peso del aglutinante que constituye el recubrimiento del gránulo obtenido en la etapa E1 representa de 1% a 5% en peso, respecto al peso de la composición final, para un polímero hidrofílico y de 0,2% a 18% para un agente de fusión en caliente.
- 25 16. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en el que el ingrediente activo se elige del grupo que consiste en antibióticos tales como cefalosporinas y macrólidos, ventajosamente se elige de: pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamicina y levofloxacina, o del grupo que consiste en corticoides tales como prednisolona o metilprednisolona, o también del grupo que consiste en NSAID tales como ácido tiaprofénico, quetoprofeno, lisinato de quetoprofeno o ibuprofeno, o del grupo que consiste en analgésicos tales como paracetamol, o también del grupo que consiste en zopiclona, riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósido, hidroclouro de drotaverina o base, hidrocloruro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramipril, irbesartán, clopidogrel, leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato y omeprazol.
- 30 17. Método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, seguido de una etapa E4 de formulación de los gránulos recubiertos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, materiales de relleno, modificadores de la viscosidad, agentes disgregantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, saporíferos, tampones y agentes secuestrantes, agentes de flujo y lubricantes para la fabricación de una formulación oral en la forma de gránulos para sobres, gránulos para suspensión oral, o gránulos para comprimidos convencionales o para comprimidos orodispersables.
- 35 18. Composición de ingrediente medicinal activo que puede obtenerse según el método descrito en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.
19. Composición farmacéutica que comprende la composición de ingrediente medicinal activo como se define en la Reivindicación 18 o preparada según el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.
- 40 20. Composición según la Reivindicación 19, caracterizada porque está en la forma de sobres para suspensión oral; comprimidos para masticar, tragar o chupar; o comprimidos orodispersables o dispersables en agua; o polvo para tragar.
21. Uso de una composición de ingrediente medicinal activo como se define en la Reivindicación 18 o preparada según el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, para preparar una composición farmacéutica en la forma de sobres para suspensión oral, polvos para tragar, comprimidos para masticar, comprimidos para tragar, comprimidos para chupar, comprimidos orodispersables o comprimidos dispersables en agua, y que tiene un sabor enmascarado.
- 50