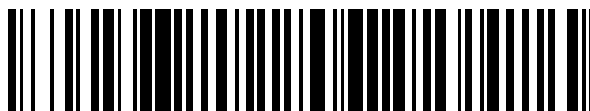


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 855**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.1999** **E 10010237 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016** **EP 2260836**

54 Título: **Comprimido de liberación rápida con núcleo recubierto que contiene el fármaco y capa circundante de enmascaramiento del sabor**

30 Prioridad:

25.11.1998 US 110032 P

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

16.02.2017

73 Titular/es:

**CIMA LABS INC. (100.0%)
10000 Valley View Road
Eden Prairie, MN 55344-9361, US**

72 Inventor/es:

**HOLT, KRIS E.;
KHANKARI, RAJENDRA K. y
HONTZ, JOHN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 601 855 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

Comprimido de liberación rápida con núcleo recubierto que contiene el fármaco y capa circundante de enmascaramiento del sabor

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a los campos de la medicina y la farmacia y en particular para proporcionar formas de dosificación de sabor enmascarado eficaz que faciliten la conformidad por los pacientes.

Antecedentes de la técnica

10 Los pacientes que no quieren o no pueden tragar, tales como los niños pequeños, los pacientes de edad muy avanzada y pacientes con disfagia constituyen un reto importante para la industria farmacéutica. La industria ha respondido a ese reto mediante el desarrollo de una serie de protocolos de administración de fármacos, incluyendo comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, comprimidos que se desintegran en un líquido antes de la ingestión, líquidos y jarabes, gomas e incluso parches transdérmicos. Desafortunadamente, cada uno de estos métodos puede plantear sus propios problemas.

15 Los parches transdérmicos pueden ser inconvenientes o incómodos. También pueden ser bastante caros de producir. El flujo del fármaco a través de la piel también puede plantear cuestiones de dosificación muy complejos. Los líquidos son particularmente útiles para los niños. Sin embargo, los líquidos pueden ser inconvenientes para los adultos y pueden ser relativamente caros de formular, envasar y transportar. Los comprimidos que se pueden disolver en un líquido antes de la ingestión también pueden ser útiles. Sin embargo, también pueden ser bastante inconvenientes porque requieren que se proporcione un recipiente de líquido y para beber. Se necesita tiempo para
20 la desintegración o disolución, incluso cuando se utilizan comprimidos efervescentes. Por último, estos materiales pueden ser un verdadero problema, ya que pueden dejar partículas y/o espuma en el vaso. Las formas de dosificación desintegrables en la boca tales como comprimidos masticables y comprimidos de auto desintegración ofrecen una gran comodidad. Los comprimidos auto desintegrantes y/o masticables, sin embargo, presentan problemas de enmascaramiento del sabor auténtico como el acto de masticar puede interrumpir recubrimientos protectores. A menudo son muy suaves, por lo que es difícil y costoso de formular, envasar y almacenar. Además,
25 particularmente en comparación con los comprimidos que se tragan, el enmascaramiento del sabor se puede convertir en un obstáculo importante debido a la duración de la exposición en la boca del paciente.

Por supuesto, hay una variedad de maneras de enmascarar el sabor de diversos fármacos. Estos incluyen el uso de aromatizantes, edulcorantes, sistemas efervescentes y diversas estrategias de recubrimiento. Sin embargo, para
30 ciertos fármacos y, en particular antibióticos, tales como gatifloxacina, enmascaramiento del sabor tradicional no ha demostrado ser suficientemente eficaz. Además, algunas de estas estrategias para enmascarar el sabor no se adaptan bien a las exigencias de las formas de dosificación que se disuelven rápidamente y/o pueden ser bastante costosas.

35 Las celulosas modificadas tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosas y mezclas de tales celulosas se han utilizado para producir recubrimientos entéricos, así como recubrimientos que puedan proporcionar una liberación de fármacos controlada. Los medios de liberación controlada, ya sea una liberación prolongada o una liberación rápida en el intestino delgado. Tales recubrimientos también se pueden utilizar en el enmascaramiento del sabor. Para muchos fármacos que son aceptables no sólo para enmascarar el sabor, sino también para proporcionar una liberación deseada. Sin embargo, se comprobó que tales recubrimientos no son eficaces cuando se trataba de
40 comprimidos de desintegración oral que contiene gatifloxacina. Sin desear estar unido por una teoría particular de operación, se cree que, cuando se expone a la saliva en la boca durante la desintegración del comprimido, al menos una parte del recubrimiento se disuelve o hincha, exponiendo de esta manera el fármaco molesto a las papilas gustativas del paciente. Otro producto, Eudragit E100 que es una mezcla de metacrilato de metilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro también se ha conocido para uso en el enmascaramiento del sabor, en particular en
45 combinación con celulosas tales como ésteres de celulosa. Sin embargo, estas mezclas, así como Eudragit E100 solo, se comprobó que eran ineficaces para proporcionar el enmascaramiento del sabor cuando se utilizan ciertos fármacos de sabor desagradable. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de estrategias eficaces para enmascarar el sabor, sobre todo para su uso con fármacos de sabor obstinadamente malo, que se prestan a formas de dosificación de disolución rápida en la boca.

50 Sumario de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de un sistema de recubrimiento útil para enmascarar el sabor completamente del sabor desagradable del fármaco. En una realización preferida, el enmascaramiento del sabor se lleva a cabo sin alterar significativamente la liberación y la disponibilidad del fármaco.

55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un comprimido que comprende partículas, cada partícula que comprende: un núcleo que contiene el fármaco; una capa de enmascaramiento del sabor compuesto por un material que es insoluble en la saliva a un pH de neutro a básico y completamente soluble en la saliva a un pH de menos de

6.5; y una capa de separación que rodea dicho núcleo, en donde dicha capa de separación aumenta el peso del núcleo por entre 5 y 100 por ciento en peso y que aísla dicho núcleo de dicha capa de enmascaramiento del sabor; en donde dicha capa de enmascaramiento del sabor se proporciona en una cantidad de entre 5 y 100 por ciento de ganancia de peso en base al peso del núcleo y la capa de separación; en donde el comprimido contiene un agente de desintegración y se desintegra en la boca de un paciente en menos de 90 segundos para formar una suspensión de partículas; y, en donde las partículas tienen un diámetro de no más de 1.500 micrómetros.

La capa de enmascaramiento del sabor debe ser capaz de exponer rápidamente la capa de separación cuando la formulación alcanza el estómago del paciente. En una realización particularmente preferida, la formulación de enmascaramiento de sabor es una formulación de liberación rápida capaz de exponer rápidamente el contenido del núcleo cuando se introduce en el estómago del paciente.

La simple aplicación de capas más gruesas de materiales de recubrimiento puede ser un método ineficaz de enmascaramiento del sabor de ciertos fármacos desagradables. Los recubrimientos gruesos pueden causar problemas tanto en términos de tamaño como de coste. También pueden plantear problemas en cuanto a que pueden interferir con el perfil de liberación deseado del fármaco. Sin embargo, se ha comprobado, que, mediante la coordinación de los tipos adecuados de materiales de recubrimiento, es posible enmascarar completamente el sabor de fármacos particularmente desagradables mientras que, al mismo tiempo, no afectan negativamente al perfil de liberación del fármaco pretendido. Esto es particularmente crítico en el contexto de formas de dosificación de liberación rápida. Por "liberación rápida", se entiende que el sistema de enmascaramiento del sabor debe proporcionar poca o ninguna interferencia con la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco en comparación con el mismo fármaco administrado, por ejemplo, elixir o forma de solución.

El uso de una capa de separación en combinación con una capa de enmascaramiento del sabor se ha comprobado que es particularmente eficaz. Sin desear estar unido por ninguna teoría particular, se cree que los fármacos, incluso formulaciones granuladas, pueden interferir con los recubrimientos de enmascaramiento del sabor. Los espesores de recubrimiento finos, de abrasiones y variables pueden conducir a situaciones en las que se ve comprometida el recubrimiento de la máscara de sabor. Con ciertos fármacos de sabor obstinadamente malo, aunque sea un poco de exposición es demasiado. Esto es particularmente problemático, donde el recubrimiento de la máscara sabor utilizado es uno que está diseñado para disolverse rápidamente a valores de pH ácidos. Cuando estos recubrimientos se llevan a cabo en la boca de un paciente durante la desintegración del comprimido, un pH neutro a ligeramente ácido puede suficientemente socavar el enmascaramiento del sabor de manera que se expone al paciente a fármacos de sabor desagradable. El uso de una capa de separación para aislar el fármaco de la capa de enmascaramiento del sabor ayuda a reducir o eliminar tales imperfecciones del recubrimiento. También actúa para retrasar el contacto entre el fármaco y las papilas gustativas de un paciente en caso de fallo parcial o total de la capa de enmascaramiento del sabor en la boca del paciente. También se proporciona una forma de dosificación que incluye una forma de dosificación destinada a administración oral directa, que comprende: una cantidad eficaz de al menos un fármaco, dicho fármaco presente en los núcleos de las partículas recubiertas, dichos núcleos que incluyen una capa de enmascaramiento del sabor compuesta por un material que es insoluble en la saliva a un pH de neutro a básico y completamente soluble en la saliva a un pH de menos de 6.5 y una capa de separación que rodea dicho núcleo y que sustancialmente aísla por completo dicho núcleo de dicha capa de enmascaramiento del sabor; dicha capa de enmascaramiento del sabor que previene la exposición de dicha capa de separación en la boca de un paciente por un período de al menos 20 segundos, después de ser colocado en la boca; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, siempre en una cantidad entre mayor de cero y 100%, en base al peso de la forma de dosificación terminada.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una ilustración de una partícula recubierta de conformidad con la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se puede utilizar para cualquier material ya sea de sabor desagradable o no. Sin embargo, cuando el material subyacente no es de sabor desagradable, puede que no haya necesidad de recurrir a los pasos adicionales de la aplicación de los recubrimientos compuestos de la presente invención. Para los fármacos particularmente repugnantes tales como, por ejemplo, gatifloxacina, dextrometorfano, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, aspirina y pseudoefedrina, sin embargo, donde cualquier riesgo de exposición del fármaco dentro de la boca del paciente es inaceptable, la presente invención es indispensable.

La presente invención se puede explicar mejor por referencia a la Figura 1. Un fármaco en polvo, granulado, matriz, adsorbato, o en forma líquida se proporciona como el núcleo 11 de la formulación 10 de sabor enmascarado. El núcleo 11 está rodeado por una capa 12 de separación. La propia capa de separación está rodeada por una capa 13 de enmascaramiento del sabor de tal manera que la capa 12 de separación separa físicamente, preferiblemente completamente, el núcleo 11 de la capa 13 de enmascaramiento del sabor. Por supuesto, otras capas situadas entre el núcleo 11 y la capa 12 de separación, entre la capa 12 de separación y la capa 13 de enmascaramiento del sabor, o que rodea a la capa 13 de enmascaramiento del sabor también son posibles con tal de que no cambien las características básicas y nuevas de la invención.

"Fármaco(s)" de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier material activo farmacéuticamente y también pueden incluir vitaminas, minerales y suplementos nutricionales. Estos pueden incluir materiales activos farmacéuticamente distribuibles sistemáticamente, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, así como materiales activos farmacéuticamente no distribuibles sistemáticamente. Los fármacos o materiales activos farmacéuticamente pueden incluir antiácidos, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, anoréxicos, antihistamínicos, antiasmáticos, antiidiuréticos, antifatulentos, agentes antimigraña, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestivos, betabloqueantes y combinaciones de los mismos. También se incluyen en el término fármaco(s), los materiales activos farmacéuticamente descritos en Mantelle, Patente de los Estados Unidos No. 5,234,957, en las columnas 18 a 21.

Como se utiliza en esta divulgación, el término "vitamina" se refiere a sustancias trazas que son necesarias en la dieta. Para los fines de la presente invención, el término "vitamina(s)" incluye tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También se incluyen dentro del término "vitamina" son las coenzimas de las mismas. Las coenzimas son formas químicas específicas de vitaminas. Las coenzimas incluyen pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleótido de flavina (FMN), flavina adenina dinucleótido (FAD), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) Coenzima A (CoA) de fosfato de piridoxal, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B12, lipoillisina, 11-cis-retinal, y 1,2-S-dihidroxi-colecalciferol. El término "vitamina(s)" también incluye colina, carnitina, y alfa, beta y gamma carotenos.

Como se utiliza en esta divulgación, el término "mineral" se refiere a sustancias inorgánicas y metales requeridos en la dieta humana. Así, el término "mineral" como se utiliza en este documento incluye, sin limitación, calcio, (carbonato de calcio), hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y mezclas de los mismos.

El término "suplemento dietético" como se utiliza en este documento significa una sustancia que tiene un efecto nutricional apreciable cuando se administra en pequeñas cantidades. Los suplementos dietéticos incluyen ingredientes tales como polen de abeja, salvado, germen de trigo, alga marina, aceite de hígado de bacalao, ginseng, y aceites de pescado, aminoácidos, proteínas y mezclas de los mismos. Como se apreciará, los suplementos dietéticos pueden incorporar vitaminas y minerales.

En general, la cantidad del fármaco incorporado en la forma de dosificación se puede seleccionar de acuerdo con principios conocidos de la farmacia. La forma de dosificación significa un comprimido. Una cantidad eficaz del fármaco se contempla específicamente. Por el término cantidad eficaz, se entiende que, con respecto a, por ejemplo, productos farmacéuticos, una cantidad farmacéuticamente eficaz se contempla. Una cantidad farmacéuticamente eficaz es la cantidad o la cantidad de un fármaco o sustancia activa farmacéuticamente, que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica deseada o requerida, o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. Como se usa con referencia a una vitamina o mineral, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de al menos aproximadamente 10% de la Tolerancia Diaria Recomendada ("RDA") de los Estados Unidos, de dicho ingrediente particular para un paciente. Por ejemplo, si un ingrediente pretendido es la vitamina C, entonces una cantidad eficaz de vitamina C incluiría una cantidad de vitamina C suficiente para proporcionar 10% o más de la RDA. Por lo general, donde el comprimido incluye un mineral o vitamina, incorporará cantidades mayores, preferiblemente 100% o más de la RDA aplicable.

La cantidad del fármaco utilizado puede variar en gran medida. Por supuesto, el tamaño de la forma de dosificación, los requerimientos de otros ingredientes, el tamaño, la edad, peso, sexo, estado del paciente, su estado de salud y el número de comprimidos que constituyen una dosis única pueden repercutir en el límite superior de la cantidad de ingrediente farmacéuticamente activo que se puede utilizar. Sin embargo, en general, el ingrediente activo se proporciona en una cantidad entre mayor de cero y 60% en peso del comprimido terminado y, más preferiblemente, en un intervalo entre mayor de cero y 40% en peso del mismo. Dicho de otra manera, el ingrediente activo se puede incluir en una cantidad entre 1 microgramo a 2 gramos y más preferiblemente entre 0,01 y 1000 miligramos por forma de dosificación. La cantidad del fármaco se refiere sólo a la cantidad real del fármaco en las formas de dosificación que contienen núcleos de las formulaciones de sabor enmascarado, esto es, el núcleo de las partículas recubiertas, así como cualquier otro fármaco presente. No incluye el peso de cualquier recubrimiento. Por ejemplo, si una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención incluye partículas recubiertas de acuerdo con la presente invención, así como algunos fármacos no recubiertos, el peso del fármaco incluye el peso del núcleo y el peso del fármaco no recubierto, pero no el peso del recubrimiento. Tampoco incluye el peso de cualquiera de los excipientes que pueden usarse en la producción del núcleo. Tales excipientes pueden incluir aglutinantes, materiales de relleno, lubricantes, disgregantes, agentes de carga, colores, solventes, sabores adsorbados (tales como esferas de azúcar) o absorbados. Estos excipientes, si están presentes en absoluto, se pueden utilizar en cantidades convencionales, y por lo general varían desde aproximadamente 0,5% a 95% por ciento en peso, en base al peso de la formulación (excipiente, fármaco y recubrimiento). Más preferiblemente 1%-50% de dichos excipientes pueden estar presentes.

El peso, espesor y composición de la separación y capas de enmascaramiento del sabor son secundarios a la función de capas. La capa de separación se proporciona en una cantidad entre 5 y 100, y preferiblemente de 20 a 50

por ciento de ganancia de peso, en base al peso de los núcleos. La capa de enmascaramiento del sabor se proporciona en una cantidad entre 5 y 100, y preferiblemente entre 20 y 70 por ciento de la ganancia de peso, en base al peso del núcleo y la capa de separación. Preferiblemente, la capa de separación tiene un espesor entre 5 micras y 75 micras y más preferiblemente entre 5 micras y 30 micras.

- 5 El núcleo puede estar formado por métodos convencionales tales como, por ejemplo, granulación, pulverización de capas, esferonización, microencapsulación o densificación (compactación con rodillo o granulación seca). El núcleo puede entonces recubrirse por métodos convencionales con la capa de separación. La capa de separación puede estar compuesta de cualquier material o combinación de materiales, que puede revestir completamente el núcleo del fármaco y evitar que la migración, perforación o de otro modo interferir con la capa de enmascaramiento del sabor.
- 10 La capa de separación puede ser un recubrimiento de liberación controlada. Tal recubrimiento incluye un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación prolongada (una que proporciona la liberación de fármacos durante 12 a 24 horas o más) o, un recubrimiento que proporciona una administración pulsada (pulsátil) o dirigida.

- En una realización particularmente preferida, la capa de separación que rodea el núcleo se hará de un material que permite la liberación rápida. La liberación rápida significa que el material de recubrimiento presentará poco o ningún impedimento o la disolución por lo demás normal y la biodisponibilidad del fármaco si se administra en forma a granel. En general, un recubrimiento de liberación rápida no retrasará la disolución por más de una media hora. Más preferiblemente, el retraso causado será menos desde aproximadamente diez minutos. La capa de separación puede estar hecha de cualquier material que pueda aislar el núcleo de la capa de enmascaramiento del sabor. Preferiblemente, el material dejará al descubierto rápidamente el núcleo cuando está en el estómago de un paciente.
- 15 Estos materiales incluyen celulosas modificadas tales como etil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileo, azúcares y alcoholes de azúcar, ceras, lacas, acrílicos y mezclas de los mismos. Preferiblemente, estos materiales también pueden proporcionar una cierta medida de enmascaramiento del sabor. Muchos de estos materiales, solos o en combinación, pueden proporcionar una liberación controlada. Pero, cuando se utilizan para la liberación rápida, estos mismos recubrimientos pueden necesitar ser aplicados en una capa delgada o en combinación con agentes de hinchamiento y materiales solubles que permiten la formación de poros.
- 20
- 25

- La capa de enmascaramiento del sabor, que puede estar recubierta sobre la capa de separación por métodos convencionales discutidos previamente, debe cumplir varios criterios. En primer lugar, debe ser capaz de disolverse rápidamente en el estómago de un paciente para dejar al descubierto rápidamente la capa de separación. Esto es particularmente crítico cuando se pretende que las formas de dosificación de liberación rápida ambas sean recubrimientos, deben actuar en concierto con el fin de evitar el retardo no deseado en la administración del fármaco. Al mismo tiempo, la capa de enmascaramiento del sabor debe, cuando aísla correctamente el núcleo, prevenir o retrasar la exposición del núcleo, y también preferiblemente la capa de separación, por un período de tiempo que es suficiente para permitir que la forma de dosificación se desintegre en la boca del paciente y se pueda tragar. En general, el recubrimiento de enmascaramiento del sabor debe enmascarar el sabor (esto es, evitar la exposición significativa de la capa de separación) durante al menos aproximadamente 20 segundos, preferiblemente 30 segundos o más, y más preferiblemente más de 45 segundos. Esto supone un recubrimiento bien formado y que el paciente tenga una saliva de pH mayor que 6.5, no masticar excesivamente el comprimido y no ingerir el comprimido con líquidos significativamente ácidos tales como zumo de naranja.
- 30
- 35

- 40 El recubrimiento debe ser insoluble en la saliva, esto es, en materiales que tienen un pH neutro a ligeramente básico mayor que 6.5. Insoluble no requiere insolubilidad completa, sin embargo, el material debe ser lo suficientemente insoluble para proporcionar el enmascaramiento del sabor eficaz. Sin embargo, el recubrimiento es completamente soluble a valores de pH de menos de 6.5. Por supuesto, la tasa de solubilidad puede aumentar con la disminución de pH.

- 45 Cualquier material que pueda cumplir estos objetivos se contempla específicamente. Un material disponible comercialmente útil como la capa de enmascaramiento del sabor es Eudragit E-100 (metacrilato de aminoalquilo copolímero E) disponible de Röhm GmbH, Darmstadt, Alemania. Este material es generalmente insoluble a valores de pH básicos. Sin embargo, a valores de pH neutro a ligeramente ácido, en el intervalo entre aproximadamente 6.5 y 7.0, Eudragit E-100 se puede hinchar lo suficiente como para causar problemas. Esto se ha comprobado si, por ejemplo, gatifloxacina se reviste con Eudragit E-100 solo y se administra a un paciente cuya saliva tiende a ser incluso ligeramente ácida, la duración que la forma de dosificación puede permanecer en la boca del paciente sin exponer al paciente al sabor desagradable de la gatifloxacina es limitada. Este período de tiempo está suficientemente extendido por el uso de la capa de separación.
- 50

- Se ha comprobado que la combinación del pH ligeramente ácido en la saliva de algunos pacientes y las imperfecciones del recubrimiento causadas por recubrimiento directamente del núcleo con la capa de enmascaramiento del sabor, resulta en ya sea un alto riesgo de exposición inmediata o una duración muy reducida de enmascaramiento del sabor. Ese período de tiempo se puede extender también al aumentar el espesor de la capa de enmascaramiento del sabor. Alternativamente, otros materiales de enmascaramiento del sabor pueden ser utilizados que son más insensibles a la saliva que tiene un pH ligeramente ácido todavía son suficientemente sensibles a pH por debajo de 6.5 para ser de valor. Sería aceptable cualquier cosa que sea insoluble en una base,
- 55
- 60

pero soluble en ácido y cumple con los demás criterios establecidos en este documento. Preferiblemente, la capa de enmascaramiento del sabor tiene un espesor entre 5 y 75 micras y más preferiblemente de 5 y 30 micras.

Además, los excipientes convencionales, tales como colorantes, agentes antiadherentes, materiales de relleno, plastificantes, agentes formadores de poros y agentes de brillantado se pueden adicionar al material que forma cualquier capa de recubrimiento, o tales materiales se pueden adicionar durante y/o bajo dicha capa. Generalmente, la cantidad de tales materiales será entre 0-300% del peso del polímero, y preferiblemente de 0-100% en peso. No sólo la capa de enmascaramiento del sabor y la capa de separación deberían complementarse entre sí en términos del perfil de liberación del fármaco, esta cooperación debería extenderse también a enmascaramiento del sabor. Preferiblemente, la capa de separación puede proporcionar un cierto enmascaramiento del sabor adicional en la eventualidad de que la capa de enmascaramiento del sabor se ve comprometida por, por ejemplo, la masticación, la exposición prolongada a la saliva en la boca, saliva excesivamente ácida, o imperfecciones del recubrimiento. Para algunos fármacos particularmente desagradables, pueden contar segundos y la capacidad de enmascaramiento del sabor de la capa de separación puede desempeñar un papel integral en la prevención de la exposición de un paciente a un medicamento particularmente desagradable.

Las partículas formadas a partir del fármaco recubierto de acuerdo con la presente invención pueden variar en tamaño desde unas pocas micras a tanto como 1.500 micras. El límite inferior del tamaño no es importante, siempre que la integridad no se vea comprometida. Las partículas generalmente no deberían ser mayores de 1.200 micras, y preferiblemente no mayor de 850 micras.

Las formas de dosificación de liberación rápida de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que el fármaco se libera rápidamente de los recubrimientos en el estómago. En la medida de lo posible, el efecto de la separación y capas de enmascaramiento del sabor en estas circunstancias será mínimo en términos de reducción de la biodisponibilidad normal del mismo fármaco si no es recubierto. Es importante que ese recubrimiento sea intacto, en la medida necesaria para servir a su función de enmascaramiento del sabor, mientras que la forma de dosificación está en la boca del paciente. Sin embargo, una vez que el paciente ha tragado y ya no es una necesidad de proteger las papilas gustativas del fármaco, puede ser deseable que el fármaco sea inmediatamente biodisponible. En dicha circunstancia, es deseable que el recubrimiento se fracture con el fin de liberar su contenido, se disuelven exponiendo así su contenido o permitir que los jugos gástricos en el estómago penetren a través y disolver el ingrediente activo de tal manera que la biodisponibilidad del fármaco permanece, lo más cerca posible, que del mismo fármaco si se administra en una forma no recubierta. Por lo tanto, si un comprimido incluyendo ingredientes activos no protegidos tendría que ser normalmente dosificado cada cuatro o cada seis horas que la forma de dosificación de liberación rápida de acuerdo con la presente invención, también tendría que ser administrado en la misma base. Una forma de dosificación de liberación rápida de acuerdo con la presente invención es una que se desintegra rápidamente en la boca para formar una suspensión de partículas que, una vez que se desactive la boca, libera su contenido con el fin de no interferir significativamente con la biodisponibilidad normal del ingrediente activo tal como se describe.

En general, las partículas recubiertas del fármaco de acuerdo con la presente invención se proporcionan en una cantidad entre más de cero hasta 75% en peso en base al peso del comprimido terminado. Más preferiblemente, las partículas proporcionan en una cantidad entre mayor de cero y 60% en peso.

El balance de la forma de dosificación será o bien un fármaco alternativo, o bien no recubierto o recubierto por alguna otra tecnología, disgregantes y/o excipiente(s). En un aspecto, la presente invención requiere la formación de un comprimido que se puede desintegrar rápidamente. Eso significa que el comprimido se desintegra en la boca del paciente en menos de 90 segundos y, más preferiblemente, en menos de 45 segundos. Por lo tanto, es muy importante tener, contenida dentro de la formulación, un agente de desintegración apropiado. Estos agentes de desintegración pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, tales como: AVICEL PH 200, PH 101, croscarmelosa-sol-ácida, PVP-XL, almidones y almidones modificados, polímeros y gomas tales como: hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, arábigo, xantano, hidroxipropilmetilcelulosa, y carbopol.

El agente de desintegración no efervescente o combinación de agentes está generalmente presente en una cantidad entre mayor de cero y 20% en peso en base al peso del comprimido. Sin embargo, preferiblemente, se proporciona en una cantidad entre 2 y 12% en peso en base al peso del comprimido terminado.

Además, puede ser deseable usar una pareja efervescente solo o en combinación con los otros ingredientes enumerados para mejorar el perfil de desintegración y las propiedades organolépticas del material. Cuando se utiliza, preferiblemente, la pareja efervescente se proporciona en una cantidad entre 2 y 50%, y más preferiblemente, entre 3 y 15% en peso, en base al peso del comprimido terminado. Se prefiere particularmente que suficiente material efervescente se proporcione de tal manera que el gas desprendido es menor que aproximadamente 30 cm³, tras la exposición a un ambiente acuoso.

El término "agente de desintegración efervescente" incluye compuestos que desarrollan gas. Los agentes efervescentes preferidos desarrollan gas por medio de una reacción química que tiene lugar tras la exposición del agente de desintegración efervescente (una pareja efervescente) a agua y/o a saliva en la boca. Esta reacción es más frecuente el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y un monohidrógeno carbonato alcalino o

fente de carbonato. La reacción de estos dos compuestos generales produce gas de dióxido de carbono en contacto con agua o saliva. Tales materiales activados por agua deben mantenerse en un estado generalmente anhidro y con poca o ninguna humedad absorbida o en una forma hidratada estable, ya que la exposición al agua desintegrará prematuramente el comprimido. Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano y puede incluir generalmente ácidos alimentarios, ácidos y antiácidos hidratos tales como, por ejemplo: ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, y succínico. Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido seco y sal bicarbonato, tal como, preferiblemente, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio y carbonato de magnesio. Los reactivos que desarrollan oxígeno u otros gases, y que son seguros para el consumo humano también están incluidos.

En el caso de los comprimidos oralmente desintegrables de acuerdo con la presente invención, se prefiere que la cantidad de agente de disgregación, ya sea efervescente o no efervescente o la combinación de los mismos siempre que sea suficiente de tal manera que el comprimido proporcione una sensación organoléptica agradable en la boca del paciente. En algunos casos, el paciente debe poder percibir una sensación distinta de efervescencia o burbujeo que el comprimido se desintegra en la boca. En general, la cantidad de cualquiera de los agentes de desintegración de efervescencia, agente de desintegración de no efervescencia o ambos de acuerdo con la presente invención debe ser suficiente para permitir la desintegración rápida y completa del comprimido cuando se administra por vía oral. El tiempo de desintegración en la boca se puede medir observando el tiempo de desintegración del comprimido en agua a 37°C. El comprimido se sumerge en el agua sin agitación forzosa o con agitación mínima. El tiempo de desintegración es el tiempo desde la inmersión para la dispersión sustancialmente completa del comprimido como se determina mediante la observación visual. La desintegración completa del comprimido no requiere disolución o desintegración de las micropartículas u otros materiales discretos incluidos.

Además de las partículas de acuerdo con la presente invención, y cualquier desintegrante de las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención pueden incluir excipientes, diluyentes sabores, colores, aglutinantes, materiales de relleno, vehículos de compactación, y lubricantes farmacéuticamente aceptables. El total de excipientes sólidos variará generalmente de mayor que cero ha cerca de 100% en peso en base al peso de la forma de dosificación terminada. Preferiblemente, los excipientes y/o la combinación de excipientes y disgregantes están presentes en una cantidad de mayor que cero a 95% y más preferiblemente, 75% en peso de la forma de dosificación terminada.

El material de relleno de acuerdo con la presente invención ayudará preferiblemente en la prevención de la ruptura de las partículas durante la compresión. La carga también ayudará a la rápida desintegración de la forma de dosificación en la boca. Tales materiales de relleno incluyen azúcares y alcoholes de azúcar. Los ejemplos incluyen dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa. El material de relleno es, sin embargo, en general, un material de relleno de compresión no directa. La dextrosa, por ejemplo, puede existir como un azúcar de compresión directa, esto es, un azúcar que ha sido modificado para incrementar su compresibilidad, o un azúcar de compresión indirecta.

Los aglutinantes de comprimidos se pueden utilizar en una cantidad de 60 por ciento en peso y preferiblemente 10 por ciento a 40 por ciento en base al peso de la composición total. Los disgregantes no efervescentes tales como almidones, PVP-XL y celulosa microcristalina se pueden utilizar también y pueden comprender hasta 20 por ciento en peso, preferiblemente entre dos por ciento y el 6 por ciento de peso total de la composición. Los agentes colorantes utilizados pueden variar entre aproximadamente 0,1 a 3,5 por ciento en peso de la composición total. Los aromas incorporados en la composición pueden elegirse de aceites sintéticos de sabor y aromatizantes de sabor y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, y así sucesivamente, y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceites de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de trébol, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, vainilla, aceite de cítricos, tales como aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo, esencias de frutas incluyendo manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y así sucesivamente. Los sabores pueden estar presentes en la cantidad que va desde 0,1 a 3,0 por ciento. Los lubricantes de acuerdo con la presente invención se pueden usar en la cantidad de hasta 10 por ciento en peso, y preferiblemente entre 0,1 y 6 por ciento en peso en base a la composición total.

La dureza del comprimido generalmente no es importante, excepto en el contexto de rápida desintegración en la boca de un paciente. Por lo tanto, la formación de comprimidos tradicional o granulación seca se pueden utilizar junto con las fuerzas de compresión suficientes para producir comprimidos con valores de dureza de generalmente entre 10 y 100 Newtons.

Para quitar el sabor amargo de dextrometorfano, tamizar 1,1 kg del polvo fino a través de un tamiz de malla 60 para romper cualquier grumo. Pesar 1,0 kg de polvo tamizado en el recipiente del procesador de un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado equipado con un inserto Wurster. Recubrir con pulverización el polvo a una ganancia de peso del 20% con una mezcla 70:30 de sólidos etilcelulosa: película de PVP. El enmascaramiento del sabor se lleva a cabo mediante la aplicación de una mezcla 67:33 de Eudragit E100 y talco en polvo a una ganancia de peso del 30%. Las perlas resultantes tienen 5-600 µm de diámetro, sin sabor durante aproximadamente 30 segundos y aproximadamente 60% potente.

Ejemplo 2

5 El gatifloxacino se granuló con una solución etanólica de PVP para un contenido de aglutinante final del 2%. Después del secado, el granulado se tamizó para eliminar las partículas más grandes de malla 40 y más pequeñas de malla 80. 1,0 kg de gránulos tamizados se pesó en el recipiente del procesador de un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado equipado con un inserto Wurster. El polvo granulado se recubre por pulverización con una ganancia de peso del 50% con una mezcla 80:20 de sólidos etilcelulosa: película de HPMC para proporcionar una capa de separación. Una capa de enmascaramiento del sabor se aplicó mediante la aplicación de una mezcla 67:33 de Eudragit E100 y estearato de magnesio a una ganancia de peso de 70%. Las perlas resultantes son 400-900 µm de diámetro, sin sabor durante aproximadamente 60 segundos y aproximadamente 40% potente. La disolución fue aproximadamente 97% en 7 ½ minutos y 100% en 15 minutos por método 2 USP de Paleta. La disolución del material sin recubrimiento es 100% a los 7 minutos.

Ejemplo 3

15 Gránulos de gatifloxacina, preparados como se describe en el Ejemplo 2, se recubren con tres recubrimientos sucesivos de 80:20 etilcelulosa: HPMC a 25% de ganancia de peso (95% de ganancia de peso total). Las perlas resultantes son sin sabor durante más de 30 segundos. Sin embargo, la liberación del fármaco a partir del material recubierto es 1% a los 7 minutos y 26% a los 90 minutos.

Ejemplo 4 (referencia)

20 Gránulos de gatifloxacina, preparados como se describe en el Ejemplo 2, se revistieron con Eudragit E-100 a un 50% de ganancia de peso. Las perlas resultantes son sin sabor durante unos 5 segundos y tienen un sabor extremadamente desagradable dentro de 16 segundos.

Aplicabilidad Industrial

La invención se refiere a la industria farmacéutica, ya que proporciona la formulación y formas dosificación para la administración eficaz del fármaco.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido que comprende partículas, cada partícula que comprende: un núcleo que contiene el fármaco; una capa de enmascaramiento del sabor compuesta por un material que es insoluble en la saliva a un pH de neutro a básico y completamente soluble en la saliva a un pH de menos de 6.5; y una capa de separación que rodea dicho núcleo, en el que dicha capa de separación aumenta el peso del núcleo entre 5 y 100 por ciento en peso y que aísla dicho núcleo de dicha capa de enmascaramiento del sabor; en el que dicha capa de enmascaramiento del sabor se proporciona en una cantidad de entre 5 y 100 por ciento de ganancia de peso en base al peso del núcleo y la capa de separación; en el que el comprimido contiene un agente de desintegración y se desintegra en la boca de un paciente en menos de 90 segundos para formar una suspensión de partículas; y en el que las partículas tienen un diámetro de no más de 1.500 micrómetros.
- 10 2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho fármaco es un material activo farmacéuticamente, una vitamina, un mineral, un suplemento nutricional y mezclas de los mismos.
3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicha capa de separación tiene un espesor entre 5 y 75 micrómetros que rodea dicho núcleo.
- 15 4. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicha capa de separación aumenta el peso del núcleo entre 20 y 50 por ciento en peso.
5. El comprimido de la reivindicación 3, en el que dicha capa de separación tiene un espesor entre 5 y 30 micrómetros.
- 20 6. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicha capa de enmascaramiento del sabor tiene un espesor entre 5 y 75 micrómetros.
7. El comprimido de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha capa de enmascaramiento del sabor comprende un copolímero de metacrilato de aminoalquilo E.

Figura 1

