

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 789**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2014 PCT/EP2014/057442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14167124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2014 E 14716609 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2983650**

54 Título: **Composición farmacéutica oral que comprende N-acetilcisteína de sabor enmascarado**

30 Prioridad:

12.04.2013 EP 13163638

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

24.10.2017

73 Titular/es:

**HERMES ARZNEIMITTEL GMBH (100.0%)
Georg-Kalb-Str. 5-8
82049 Pullach, DE**

72 Inventor/es:

**BECKER, KARIN;
HAACK, DETLEV;
SALAR BEHZADI, SHARAREH y
ZIMMER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 638 789 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

Composición farmacéutica oral que comprende n-acetilcisteína de sabor enmascarado

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de productos farmacéuticos, y se refiere a formulaciones de fármacos orales, a su fabricación y su uso.

Antecedentes de la invención

La mayoría de los pacientes prefieren tomar medicamentos administrados por vía oral sobre otras vías de administración. Sin embargo, para ser aceptable para los pacientes, un fármaco oral debe ser tragado fácilmente y sin sabor desagradable o amargo u otras propiedades organolépticas indeseables.

10 La N-acetilcisteína, o N-acetil-L-cisteína, a menudo también abreviada como NAC, es un agente mucolítico utilizado en muchos países en el control de los síntomas asociados con la tos y el resfriado común. Otros usos incluyen el tratamiento de la sobredosis de paracetamol y el agotamiento de sulfato. El compuesto tiene un sabor muy desagradable y desarrolla un olor a azufre, especialmente a través del tiempo mediante la degradación de la traza.

15 Como agente mucolítico, la N-acetilcisteína se administra típicamente a una dosis de 200 mg tres veces al día, o más comúnmente de 600 mg una vez al día. Debido a que dicha dosis sólo puede alojarse en unidades de dosificación relativamente grandes que pueden no ser fáciles de tragar, el compuesto se formula a menudo como un comprimido efervescente o gránulos efervescentes que son mucho más fáciles de tomar que un comprimido o cápsula convencional que contiene tal dosis alta.

20 Aunque el enmascaramiento del sabor es generalmente más fácil de conseguir con un comprimido convencional que puede estar recubierto con un recubrimiento polimérico adecuado, y también en el caso de una formulación de cápsula en la que la envoltura de la cápsula misma proporciona una barrera que evita el contacto entre el ingrediente activo y la mucosa oral del paciente durante la administración, es más complicado ocultar el sabor de un compuesto como la N-acetilcisteína cuando se formula como una forma de dosificación dispersable, efervescente u oralmente desintegrante o como gránulos para administración oral directa ("gránulos directos a la boca"), porque en estos casos la unidad de dosificación no se traga en su totalidad, sino que la formulación entra en contacto sustancial con la mucosa oral. En el caso de formulaciones efervescentes, el fármaco se disuelve típicamente en una cantidad mayor de agua, tal como 200 ml, y en esta forma diluida, se puede lograr un enmascaramiento suficiente del sabor mediante la incorporación de agentes edulcorantes y saborizantes. Lo más difícil en términos de sabor es la formulación del ingrediente activo en formas de dosificación cuya administración permite potencialmente que el fármaco entre en contacto con la mucosa oral en forma concentrada, como en el caso de comprimidos o gránulos de desintegración oral para administración oral directa. Por otra parte, tales diseños de formas de dosificación son altamente deseables para fármacos de dosis alta debido a su excelente capacidad de tragar incluso sin agua.

35 Se conocen algunas composiciones que comprenden componentes de N-acetilcisteína y de enmascaramiento del sabor. Por ejemplo, el documento EP-A 0 839 528 describe composiciones de comprimidos o granulados de N-acetilcisteína formulados con ciclodextrinas, que son agentes complejantes con cavidades capaces de albergar moléculas pequeñas. Además, las formulaciones comprenden agentes edulcorantes tales como sorbitol y aspartamo, y diversos sabores. Sin embargo, las ciclodextrinas son excipientes caros, y para el enmascaramiento eficaz del sabor requieren incorporación en cantidades relativamente grandes. También el uso de edulcorantes y agentes aromatizantes para desviar al paciente de los atributos sensoriales desagradables de un ingrediente activo a menudo requiere el uso de grandes cantidades de estos excipientes para conseguir un buen efecto de enmascaramiento del sabor. De acuerdo con el documento EP-A 0 839 528, el ingrediente activo se incorpora en las formulaciones sólo a un nivel de 5 a 10% en peso.

45 Un enfoque de enmascaramiento del sabor generalmente más eficaz es proporcionar un recubrimiento sobre la superficie del ingrediente activo. El recubrimiento sirve como capa de barrera física entre el ingrediente activo y las papilas gustativas del paciente y los receptores olfativos. Además, un recubrimiento puede ser útil también para proteger un ingrediente activo sensible o lábil durante el almacenamiento.

50 En principio, el recubrimiento que enmascara el sabor puede ser recubrimientos de película polimérica o recubrimientos lipídicos. Los sistemas de recubrimiento poliméricos se pulverizan sobre núcleos de fármaco como soluciones o dispersiones acuosas u orgánicas. Una desventaja de los disolventes orgánicos es su necesidad de equipo especial y su impacto negativo en el medio ambiente. Los sistemas de recubrimiento acuosos también consumen una energía sustancial, ya que el material de recubrimiento polimérico debe calentarse por encima de su temperatura de formación de película para unirse y la eliminación de agua requiere un secado más profundo que el de los disolventes orgánicos típicos. Además, muchos sistemas de recubrimiento poliméricos muestran efectos de curado, es decir, sus propiedades cambian con el tiempo, de manera que el comportamiento de disolución del fármaco puede verse comprometido durante el almacenamiento.

Los sistemas de recubrimiento lipídico, tales como recubrimientos a base de ceras como la cera de carnauba, no requieren un disolvente para ser aplicados a núcleos que contienen fármaco: Pueden usarse a menudo como fundidos en procesos de recubrimiento por fusión en caliente. Por otra parte, estos tipos de recubrimientos, debido a la escasa solubilidad en agua de sus constituyentes principales, también tienden a tener un impacto negativo sustancial sobre el perfil de liberación del fármaco, especialmente si se requiere liberación rápida del fármaco. En tales casos, los recubrimientos de cera a menudo no tienen éxito.

Además, la estabilidad de un recubrimiento de enmascaramiento de sabor lipídico o ceroso a lo largo del tiempo también puede afectar al perfil de liberación del ingrediente activo. La conversión de un polimorfo formado inicialmente de un excipiente de recubrimiento a una forma cristalina termodinámicamente más estable a lo largo del tiempo durante el transcurso del almacenamiento, a veces también provocada por una exposición a diferentes condiciones ambientales, puede dar lugar a variaciones significativas e indeseables en el perfil de disolución del fármaco de la composición.

Además, también las condiciones de tratamiento por fusión en caliente pueden ser críticas para compuestos de fármacos sensibles a la temperatura como la N-acetilcisteína. Dependiendo del tipo de material de recubrimiento lipídico o ceroso, el proceso de recubrimiento se lleva a cabo a veces a temperaturas superiores a 60°C ya veces incluso superiores a 80°C o incluso a 100°C.

Por estas razones, hasta ahora no se ha desarrollado ningún método adecuado para proporcionar N-acetilcisteína con un recubrimiento que enmascara el sabor, aunque existe una clara necesidad de dicha N-acetilcisteína recubierta.

El documento WO 2008/071407 A2 describe gránulos de liberación inmediata o rápida que comprenden cefpodoxim, un compuesto antibiótico que tiene un sabor pobre. Los gránulos presentan un recubrimiento que enmascara el sabor que comprende cera de carnauba y un formador de hidrogel tal como un derivado de polímero de celulosa, alginato o goma. Se menciona en el documento que muchas sustancias lipofílicas, tales como manteca de cacao o Precirol®, son propensas a cambios polimórficos durante el almacenamiento. Como los cambios estructurales darían lugar a inconsistencias en los perfiles de disolución, se considera que tales compuestos son inadecuados para su uso como excipientes de recubrimiento para estos gránulos. Por lo tanto, el documento describe el uso de ceras tales como cera de carnauba que tienen un alto intervalo de fusión y que no presentan cambios polimórficos.

El documento US 5,891,476 describe partículas o gránulos de acetaminofeno recubiertos con un componente ceroso no polimórfico tal como cera de carnauba y opcionalmente otros componentes lipídicos y/o tensioactivos. Según el documento, el uso de tales ceras elimina el riesgo de velocidades de disolución variables que resultan del cambio de la morfología del recubrimiento a lo largo del tiempo y bajo diferentes condiciones.

Sin embargo, una desventaja en el uso de componentes cerosos que tienen un alto punto de fusión tal como cera de carnauba (rango de fusión de aproximadamente 82 a 86°C) en recubrimientos de fusión en caliente es que el propio ingrediente activo también puede ser sometido a las temperaturas más altas requeridas para mantener los componentes de recubrimiento en fase fundida durante el proceso de recubrimiento. Temperaturas más altas durante el procesamiento pueden aumentar la degradación de los ingredientes activos termo-lábiles. Además, los procedimientos de recubrimiento por fusión en caliente que implican cera de carnauba fundida son muy difíciles de manejar debido a que la composición de recubrimiento debe mantenerse a temperaturas aún más altas, p. ej. a aproximadamente 100°C o superiores y dado que esta cera se solidifica muy rápidamente al enfriarse, tiende a obstruir los tubos a través de los cuales se bombea a la boquilla de pulverización, así como a la propia boquilla.

El documento WO 2010/070028 A1 describe varias composiciones recubiertas en caliente con enmascaramiento de sabor que incorporan los ingredientes activos acetaminofeno, ranitidina y cafeína. Los recubrimientos comprenden, como un excipiente lipofílico fundible, ácido esteárico, Precirol ATO 5 (una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácido palmítico y esteárico), o Compritrol 888 ATO (behenato de glicerilo). Los recubrimientos comprenden además un compuesto de liberación, es decir, un compuesto que mejora la desintegración de la capa de enmascaramiento del sabor en el fluido gastrointestinal, tal como por la formación de poros u orificios a través del hinchamiento (p.ej. Amberlite IRP 88) o liberación de dióxido de carbono (por ejemplo, carbonato cálcico); y un tensioactivo u otra sustancia (p.ej. PEG 3000 o Tween 20) que se incorpora para conseguir una distribución homogénea del compuesto de liberación en el excipiente lipofílico fundible. Sin embargo, las composiciones de recubrimiento resultantes son bastante complejas. Debido a la insolubilidad del compuesto de liberación en el compuesto lipófilo fundible, existe un riesgo de separación de fases durante el proceso de recubrimiento, lo que conduce a una reproducibilidad pobre. Además, como el documento no menciona este aspecto, no está claro si los perfiles de liberación logrados con tales composiciones de recubrimiento complejas e inherentemente incompatibles son estables en condiciones de almacenamiento.

El documento US 2010/0092569 A1 se refiere al enmascaramiento del sabor de los compuestos de ácido linoleico conjugado suspendiendo un adsorbato del ingrediente activo sobre polvo de sílice en una matriz de lípido fundido y subsiguiente enfriamiento por pulverización, de manera que se formen partículas recubiertas. La matriz lipídica comprende triglicéridos de ácidos grasos saturados C16, C18, C20 y C22 y 3% en peso de un emulsionante no identificado cuya función es asegurar una dispersión homogénea del ingrediente activo en el lípido fundido. El

propósito del recubrimiento es proteger el compuesto de ácido linoleico sensible a la luz y al aire de la degradación. El producto enmascarado con sabor se utiliza como aditivo en la alimentación animal.

5 Sin embargo, la preparación de una suspensión en estado fundido implica la exposición completa del ingrediente activo a temperaturas superiores al intervalo de fusión del lípido, en el presente caso de aproximadamente 70°C, que puede ser aceptable en el caso de algunos ingredientes activos o en el en el caso de alimentos para animales, pero no para compuestos farmacéuticos sensibles a la temperatura para uso humano. Por otra parte, el documento no dice nada de los perfiles de disolución resultantes, que no parecen tener ninguna relevancia en este caso.

10 El documento US2003180352 describe una composición farmacéutica que puede estar en forma de micropélets microperlas con un vehículo sólido que comprende una mezcla de a) lansoprazol y un inhibidor enzimático (p. N-acetilcisteína y b) al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo hidrófilo y al menos un aditivo lipófilo. Un recubrimiento de sellado puede estar basado en tensioactivos lipofílicos, triglicéridos, ceras y/o polímeros. El documento US2006034937 comprende un agente activo, un inhibidor enzimático (N-acetilcisteína) y un recubrimiento.

15 Un objeto de la invención es proporcionar un método mejorado para el enmascaramiento del sabor de la N-acetilcisteína. Además, es un objeto proporcionar una forma enmascarada de sabor mejorada de N-acetilcisteína que exhibe una rápida disolución del fármaco y un perfil de disolución estable. Otro objeto es proporcionar composiciones farmacéuticas mejoradas que comprenden N-acetilcisteína enmascarada con sabor con disolución rápida del fármaco. Otro objeto más es proporcionar composiciones con sabor mascarado que se pueden fabricar a temperaturas moderadas con el fin de evitar la degradación de compuestos sensibles tales como N-acetilcisteína, así como procesos mediante los cuales pueden prepararse composiciones enmascaradas de sabor de compuestos sensibles. Además, es un objeto superar una o más de las limitaciones o desventajas asociadas con la técnica anterior. Otros objetos se aclararán sobre la base de la descripción y las reivindicaciones.

Estos y otros objetos son conseguidos por la materia objeto tal como se define en las reivindicaciones independientes a continuación, con realizaciones particulares esbozadas en las reivindicaciones dependientes.

25 **Sumario de la invención**

La invención proporciona, de acuerdo con un primer aspecto, una partícula recubierta según la reivindicación 1 que comprende un núcleo y un recubrimiento. El núcleo comprende el ingrediente activo N-acetilcisteína y el recubrimiento comprende un triglicérido que es sólido a temperatura ambiente y se selecciona de tripalmitato de glicerilo y triestearato de glicerilo y un tensioactivo, en el que el tensioactivo es un polisorbato.

30 El núcleo puede consistir en partículas del ingrediente activo, o puede ser una partícula aglomerada, tal como un gránulo o pellet, que comprende el ingrediente activo y uno o más excipientes farmacéuticos.

35 El triglicérido sólido es preferiblemente un triglicérido saturado. Sus tres cadenas de ácidos grasos pueden ser idénticas, como en trimiristina (o trimiristato de glicerilo), tripalmitina (o tripalmitato de glicerilo), triestearina (o triestearato de glicerilo), triaraquidina (o triaraquidato de glicerilo) o tribuenina (o tribehenato de glicerilo). La tripalmitina y la triestearina están entre los triglicéridos preferidos.

40 El tensioactivo es un tensioactivo no iónico, y un polisorbato. El polisorbato 65 es uno de los tensioactivos preferidos, en particular en combinación con un triglicérido saturado seleccionado entre tripalmitina y triestearina. Opcionalmente, la relación en peso del triglicérido al tensioactivo puede estar en el intervalo de 70: 30 a 90: 10, en particular en el caso de tripalmitina o triestearina y polisorbato 65. El recubrimiento puede consistir esencialmente en el triglicérido y el polisorbato.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para la preparación de partículas recubiertas según se define en la reivindicación 1 que comprenden un núcleo con N-acetilcisteína y un recubrimiento con un triglicérido que es sólido a temperatura ambiente y un tensioactivo. El método incluye las etapas de (a) proporcionar una partícula de núcleo que comprende N-acetilcisteína, (b) proporcionar una composición de recubrimiento que comprende un triglicérido fundido y un tensioactivo, y (c) recubrir la partícula de núcleo con la composición de recubrimiento. Preferiblemente se lleva a cabo en un recubridor de lecho fluido o en un recubridor de lecho de flujo de aire. La temperatura del producto puede mantenerse a aproximadamente 20 a 50°C durante la etapa de recubrimiento (c).

50 Todavía en un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas recubiertas según se definen en la reivindicación 1 que comprenden un núcleo con N-acetilcisteína y un recubrimiento con un triglicérido que es sólido a temperatura ambiente y un tensioactivo. La composición puede estar formulada opcionalmente como gránulos, tales como gránulos dispersables, gránulos efervescentes, gránulos directos a la boca, o como comprimidos, tales como comprimidos dispersables, comprimidos efervescentes o comprimidos que se desintegran oralmente.

Descripcion detallada de la invencion

- 5 En un primer aspecto, la invención proporciona una partícula recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un núcleo y un recubrimiento. El núcleo comprende N-acetilcisteína, y el recubrimiento comprende un triglicérido que es sólido a temperatura ambiente y se selecciona de tripalmitato de glicerilo y triestearato de glicerilo y un tensioactivo, en el que el tensioactivo es un polisorbato.
- En el campo farmacéutico, una partícula puede referirse generalmente a una partícula primaria, tal como un cristal, o una partícula aglomerada, tal como un gránulo o pélet. De acuerdo con la invención, la partícula tiene una estructura específica, que comprende al menos un núcleo y al menos una capa de recubrimiento. La partícula es útil como un componente de una composición farmacéutica para uso oral.
- 10 El núcleo es típicamente sólido, opcionalmente semisólido, y comprende un ingrediente farmacológicamente activo, N-acetilcisteína. El propio núcleo también representa una partícula primaria o secundaria, es decir, un cristal, una partícula no cristalina o parcialmente cristalina, una partícula aglomerada, un pélet, un micropélet, un gránulo o una micropartícula. La forma del núcleo depende principalmente de la naturaleza, composición y método de fabricación del material del núcleo.
- 15 El tamaño de partícula del núcleo, determinado por tamizado, es típicamente inferior a aproximadamente 3 mm, y preferiblemente inferior a aproximadamente 2 mm. En otras realizaciones preferidas, el tamaño de partícula del núcleo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 µm, de aproximadamente 80 a aproximadamente 600 µm, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 µm, o de aproximadamente 300 a 800 µm, respectivamente. En algunas otras realizaciones preferidas, el tamaño de partícula del núcleo es de aproximadamente 250 a 550 µm, o de aproximadamente 250 a 750 µm.
- Opcionalmente, el núcleo consiste sustancialmente en N-acetilcisteína. En este contexto, el término "consiste sustancialmente en" significa que no se han añadido otros componentes al ingrediente activo para preparar el núcleo. Sin embargo, pueden estar presentes cantidades muy pequeñas de otros materiales, tales como impurezas.
- 25 Alternativamente, el núcleo puede ser una partícula compuesta, o una partícula formulada, que comprende N-acetilcisteína y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar un gránulo, un pélet o micropélet que comprende N-acetilcisteína y al menos un aglutinante. Pueden usarse métodos comúnmente conocidos para formular y fabricar tales gránulos, pélets o micropélets.
- El recubrimiento se entiende como una capa, o varias capas, de material que encierra sustancialmente el núcleo, o al menos la mayor parte de la superficie del núcleo. Como es un objetivo importante de la invención proporcionar un enmascaramiento eficaz del sabor del ingrediente activo, se prefiere que al menos el 80% de la superficie, o al menos el 90% de la superficie, o al menos el 95% de la superficie, o sustancialmente toda la superficie del núcleo esté cubierta por el recubrimiento. Al mismo tiempo, un experto en productos farmacéuticos apreciará que un material a granel que comprende múltiples partículas de acuerdo con la invención puede incluir una fracción menor de partículas cuyos recubrimientos no pueden cubrir completa o sustancialmente los núcleos, aunque la mayoría de las partículas presenten recubrimientos sustancialmente completos.
- 30 El recubrimiento se entiende como una capa, o varias capas, de material que encierra sustancialmente el núcleo, o al menos la mayor parte de la superficie del núcleo. Como es un objetivo importante de la invención proporcionar un enmascaramiento eficaz del sabor del ingrediente activo, se prefiere que al menos el 80% de la superficie, o al menos el 90% de la superficie, o al menos el 95% de la superficie, o sustancialmente toda la superficie del núcleo esté cubierta por el recubrimiento. Al mismo tiempo, un experto en productos farmacéuticos apreciará que un material a granel que comprende múltiples partículas de acuerdo con la invención puede incluir una fracción menor de partículas cuyos recubrimientos no pueden cubrir completa o sustancialmente los núcleos, aunque la mayoría de las partículas presenten recubrimientos sustancialmente completos.
- 35 La composición del recubrimiento es de importancia clave para la invención. Comprende al menos un triglicérido que es sólido a temperatura ambiente y se selecciona de tripalmitato de glicerilo y triestearato de glicerilo; y un tensioactivo, en el que el tensioactivo es un polisorbato. Como se usa en este documento, un triglicérido es un éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos. Un triglicérido también puede ser referido como un triacilglicérido, o una grasa.
- Sólido a temperatura ambiente significa que el límite inferior del intervalo de fusión del triglicérido es superior a aproximadamente 20°C. Más preferiblemente, el límite inferior del intervalo de fusión del triglicérido es superior a aproximadamente 35°C. En otras realizaciones preferidas, el intervalo de fusión es de aproximadamente 40°C a aproximadamente 85°C, o de aproximadamente 45°C a aproximadamente 70°C. Si está presente más de un triglicérido en el recubrimiento, al menos uno de ellos que representa una gran fracción del contenido total de triglicéridos en el recubrimiento debe tener un intervalo de fusión de acuerdo con una de estas preferencias. Se entiende que los intervalos de fusión son - como habitualmente - dados para una presión atmosférica normal, p. ej. aproximadamente 1013 mbar.
- 45 En particular, los triglicéridos nativos comprenden a menudo residuos de ácidos grasos con diferentes longitudes de cadena y grados de saturación, es decir, representan mezclas de diversos triglicéridos químicamente diferentes. Por lo tanto, para lograr propiedades más reproducibles, los triglicéridos son a veces purificados o fabricados semi-sintéticamente. Se prefieren también tales calidades más definidas de triglicéridos de acuerdo con la invención.
- De acuerdo con una de las opciones preferidas, el triglicérido es un triglicérido sustancialmente puro, que tiene una pureza química de al menos aproximadamente 90%, es decir, que comprende solamente una pequeña fracción de triglicéridos con otros residuos de ácidos grasos que la fracción principal. En particular, la pureza química del triglicérido puede ser al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, respectivamente.
- 55

De acuerdo con otra de las opciones preferidas, el triglicérido está sustancialmente saturado. En particular, el valor de yodo, que es un parámetro de uso común para describir el grado de insaturación en triglicéridos y que refleja la masa de yodo en gramos que se consume por 100 gramos de un triglicérido, puede ser inferior a aproximadamente 10 o no superior a aproximadamente 5, o no superior a aproximadamente 2, o no superior a aproximadamente 1, respectivamente.

De acuerdo con otra opción preferida, los residuos de ácidos grasos del triglicérido son sustancialmente los mismos, es decir, al menos aproximadamente el 80%, o al menos aproximadamente el 90%, o incluso al menos aproximadamente el 95% de las cadenas acilo tienen el mismo número de átomos de carbono y grado de saturación. Particularmente útiles son triglicéridos saturados que tienen residuos acilo de 10 a 30 átomos de carbono. Son especialmente preferidos triglicéridos saturados que tienen residuos acilo con una longitud de cadena de 14 a 22 átomos de carbono. Además, el triglicérido puede seleccionarse entre trimiistina (p.f. ca 56-57°C), tripalmitina (p.f. ca 61-65°C), triestearina (p.f. ca 70-73°C), triaraquidina (p.f. 76-80°C) y tribehenina (p.f. ca 82-86 °C) respectivamente, especialmente de tripalmitina y triestearina. Opcionalmente, se pueden usar dos o más de estos triglicéridos en combinación.

La tripalmitina y la triestearina, al igual que muchos otros triglicéridos saturados, presentan polimorfismo. Estos triglicéridos tienen una forma amorfa y diversas formas cristalinas, es decir, una modificación α inestable, una modificación metaestable β' y una modificación β termodinámicamente estable. La tripalmitina (en su forma estable β) tiene típicamente un intervalo de fusión - según se determina por DSC - de 61 a 65°C, mientras que el intervalo de fusión de la triestearina es de aproximadamente 70 a 73°C.

Aparte del triglicérido, el recubrimiento comprende un tensioactivo. Los inventores han encontrado sorprendentemente que las composiciones de recubrimiento que comprenden ciertos tensioactivos en combinación con un triglicérido sólido, en particular tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos, pueden aplicarse como recubrimientos de fusión en caliente a temperaturas relativamente bajas mientras que conducen a partículas recubiertas que hacen no experimentan cambios importantes con respecto a su comportamiento de liberación de fármacos. De este modo, la invención permite el recubrimiento de fármacos sensibles a la temperatura tales como N-acetilcisteína mientras se consigue un producto con estabilidad física significativamente mejorada.

Esto contrasta claramente con las enseñanzas del estado de la técnica según las cuales se desaconseja el uso de triglicéridos como materiales de recubrimiento por fusión en caliente porque el polimorfismo del triglicérido conduce a perfiles de disolución que cambian con el tiempo. Sin pretender limitarse a la teoría, los inventores creen actualmente que el contenido de tensioactivo en la composición de recubrimiento conduce a una inducción de la modificación termodinámicamente estable β del triglicérido a temperaturas moderadas, es decir, sustancialmente por debajo de la temperatura de recristalización del triglicérido, de manera que la modificación β ya está formada en el momento en que la composición de recubrimiento, aplicada al núcleo como una masa fundida en caliente, se solidifica mientras se enfría, o poco después, es decir, dentro de los minutos o unas horas como máximo. Sin el contenido de tensioactivo, la modificación estable β de la triestearina, por ejemplo, sólo se obtendría a una temperatura próxima a 60°C, y tal temperatura sería perjudicial para compuestos termolábiles tales como N-acetilcisteína.

En otros casos, también puede ser posible que el tensioactivo establezca la forma α del triglicérido. En ambos casos, la consecuencia es que no se produce conversión polimorfa durante el almacenamiento, y por lo tanto no hay cambio físico en el recubrimiento con un impacto potencial en el perfil de disolución del fármaco.

En una de las realizaciones preferidas, el recubrimiento no comprende ningún otro componente de lípido o cera distinto del triglicérido descrito anteriormente. En particular, el recubrimiento puede estar libre de componentes de mayor fusión que requieran temperaturas de procesamiento incrementadas o que podrían conducir a una obstrucción de la boquilla de pulverización, tal como cera de carnauba.

El tensioactivo en el recubrimiento es un tensioactivo no iónico. Ejemplos de tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, polisorbatos, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y poloxámeros. En particular, se han encontrado polisorbatos, tales como polisorbato 65, muy adecuados en combinación con triestearina y tripalmitina. Opcionalmente, se pueden usar dos o más tensioactivos en combinación.

El agente tensioactivo, en particular el tensioactivo no iónico, según una de las opciones preferidas, tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) en el rango intermedio, en particular de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, como describe Griffin (Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants, Journal of the Society of Cosmetic Chemists 5 (4): 249-56, 1954). También se prefiere un tensioactivo no iónico con un valor de HLB en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 14, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 13, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12, respectivamente. Por ejemplo, el polisorbato 65 exhibe un valor HLB de aproximadamente 10,5, y el polisorbato 85 tiene un valor HLB de aproximadamente 11.

Alternativamente, el tensioactivo en el recubrimiento puede ser también un tensioactivo iónico, tal como un fosfolípido o dodecilsulfato de sodio. Opcionalmente, se pueden usar dos o más tensioactivos en combinación. Además opcionalmente, pueden usarse en combinación dos o más tensioactivos que comprenden al menos un tensioactivo iónico y al menos un tensioactivo no iónico.

- 5 Con el fin de conseguir un efecto estabilizador pronunciado sobre el triglicérido en el recubrimiento, se recomienda incorporar el tensioactivo a una relación tensioactivo-triglicérido de al menos aproximadamente 0,05. Más preferiblemente, la relación está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, tal como aproximadamente 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, o 0,45. La composición de recubrimiento puede comprender, o incluso consistir esencialmente en, de aproximadamente 50 a 95% en peso de triglicérido y de aproximadamente 5 a 50% en peso de tensioactivo, en particular de aproximadamente 70 a 95% en peso de triglicérido y de aproximadamente 5 a 30% en peso de tensioactivo.

- 15 Preferiblemente, el tensioactivo se disuelve en, o es miscible con el triglicérido en estado fundido, es decir, el tensioactivo no se incorpora a un nivel que da como resultado la formación de una emulsión o suspensión en el estado fundido en el que la composición de recubrimiento se aplica al núcleo. De esta manera, existe poco riesgo de que la composición de recubrimiento que comprende el tensioactivo y el triglicérido se separe en dos fases en cualquier momento durante o después del proceso de recubrimiento, y se reduce el riesgo de obstrucción de las boquillas durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de una suspensión,

- 20 El recubrimiento puede estar libre de otros constituyentes. De hecho, una de las composiciones de recubrimiento preferidas consiste esencialmente en aproximadamente 70% en peso de triestearato y aproximadamente 30% en peso de polisorbato 65. Otra composición de recubrimiento preferida consiste esencialmente en aproximadamente 90% en peso de tripalmitina y aproximadamente 10% en peso de polisorbato 65. La aplicación de una de estas composiciones de recubrimiento a partículas de N-acetilcisteína como una masa fundida en caliente es sorprendentemente eficaz al lograr simultáneamente el enmascaramiento eficaz del sabor así como la liberación rápida del fármaco, sin cambios de perfil de liberación durante el almacenamiento.

- 25 Alternativamente, el recubrimiento puede comprender uno o más excipientes adicionales, tales como uno o más agentes formadores de poros, cargas, tintes o agentes colorantes, estabilizantes, antioxidantes, edulcorantes, saborizantes, agentes hinchables y similares.

- 30 Preferiblemente, sin embargo, el triglicérido y el tensioactivo juntos representan al menos aproximadamente 50% en peso del recubrimiento, y más preferiblemente al menos aproximadamente 70% en peso, o al menos aproximadamente 80% en peso, 90% en peso, o 95% en peso, respectivamente. De acuerdo con otra opción preferida, cualquier excipiente adicional sólo se incorpora a un nivel en el que se disuelven o son miscibles con el triglicérido fundido cuando la composición de recubrimiento se pulveriza sobre la partícula de núcleo.

- 35 El espesor del recubrimiento se selecciona con un ojo en el tamaño y forma del núcleo. Por ejemplo, si las partículas de núcleo formadas como escamas o agujas han de ser enmascaradas con sabor, esto puede requerir una cantidad relativa mayor de composición de recubrimiento a aplicar que en el caso de partículas de núcleo sustancialmente esféricas que tienen la misma área superficial. Se apreciará por el experto en la técnica que se requieren diferentes relaciones en peso del recubrimiento al núcleo para diferentes tamaños de núcleo para obtener el mismo espesor de recubrimiento.

- 40 Por ejemplo, para el recubrimiento de partículas de N-acetilcisteína típicas, de forma algo irregular, que tienen un tamaño de partícula medio en masa, según se determina mediante análisis de tamiz, en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 750 μm , El enmascaramiento es al menos aproximadamente 20% en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente 30% en peso, con relación al peso de las partículas recubiertas. Para un enmascaramiento del sabor más eficaz, puede incluso ser necesario aplicar aproximadamente 40% en peso de la composición de recubrimiento o más, o aproximadamente 50% en peso o más. Por otra parte, la cantidad relativa de composición de recubrimiento no debe ser tan alta como para dar lugar a una disolución lenta del fármaco a partir de las partículas recubiertas. En el presente ejemplo, por lo tanto, la cantidad no debe ser mayor que aproximadamente 75% en peso, tal como aproximadamente 70% en peso o menos, o aproximadamente 60% en peso o menos, con relación al peso de las partículas recubiertas. Dependiendo de la composición de recubrimiento y del tamaño y forma de las partículas de núcleo, rangos particularmente útiles para la cantidad relativa de composiciones de recubrimiento pueden ser de aproximadamente 20 a 70% en peso, o de aproximadamente 30 a 50% en peso, o de aproximadamente 40 a 60% en peso, o de aproximadamente 50 a 70% en peso.

- 55 En una de las realizaciones particularmente útiles que alcanza simultáneamente el enmascaramiento eficaz del sabor, la liberación rápida del fármaco y un perfil de disolución estable, las partículas de núcleo de N-acetilcisteína que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 250 a aproximadamente 750 μm están recubiertas con un recubrimiento esencialmente consistente en 70% en peso de triestearina y aproximadamente 30% en peso de polisorbato 65, en el que el recubrimiento se aplica como una masa fundida en caliente a las partículas del núcleo en una cantidad de aproximadamente 40 a 60% en peso, tal como 50 En peso, con respecto al peso de las partículas recubiertas. En otra de las realizaciones particularmente útiles, las mismas partículas de núcleo se

recubren con un recubrimiento que consiste esencialmente en 90% en peso de tripalmitina y aproximadamente 10% en peso de polisorbato 65, en el que el recubrimiento se aplica como una masa fundida caliente. Las partículas de núcleo en una cantidad de aproximadamente 30 a 50% en peso, tal como 40% en peso, con relación al peso de las partículas recubiertas.

- 5 La partícula recubierta de acuerdo con la invención se puede fabricar por diversos métodos, incluyendo el recubrimiento de partículas de núcleo por métodos convencionales de recubrimiento basados en disolvente en los que la composición de recubrimiento se disuelve en un disolvente orgánico y posteriormente se pulveriza sobre las partículas de núcleo en condiciones por las cuales el disolvente se evapora.

- 10 Más preferiblemente, sin embargo, la composición de recubrimiento se funde y se pulveriza como una masa fundida en caliente sobre las partículas de núcleo. De esta manera, puede evitarse el uso de un disolvente orgánico y los riesgos ambientales, de salud y de seguridad asociados. Uno de los aspectos de la invención es un método para la preparación de la partícula recubierta según la reivindicación 1 descrita anteriormente, que comprende las etapas de (a) proporcionar una partícula de núcleo que comprende N-acetilcisteína, (b) proporcionar una composición de recubrimiento que comprende una masa fundida Triglicérido y un tensioactivo, y (c) recubrimiento de la partícula de núcleo con la composición de recubrimiento.

15 El método se puede llevar a cabo en cualquier equipo de recubrimiento adecuado, cuya configuración precisa se selecciona en particular teniendo en cuenta el tamaño de partícula del material del núcleo. Por ejemplo, el método puede realizarse en un recubridor de lecho fluido o en un recubridor de lecho de flujo de aire.

- 20 Una de las ventajas particulares de la invención es que la composición de recubrimiento permite el procesamiento a temperaturas bastante bajas, siendo por tanto adecuada para el procesamiento de sustancias de fármacos que son sensibles a la degradación a temperaturas elevadas. N-acetilcisteína es un ejemplo de dicho ingrediente activo sensible, por lo que no es muy adecuado para ser recubierto con composiciones de recubrimiento termofusibles que requieren una alta temperatura de recubrimiento, tales como composiciones de recubrimiento a base de cera de carnauba u otras ceras.

- 25 Preferiblemente, la temperatura del producto durante el proceso de recubrimiento se mantiene por debajo de aproximadamente 60°C, en particular por debajo de aproximadamente 55°C. De acuerdo con una preferencia adicional, la temperatura del producto se mantiene entre aproximadamente 20 y 50°C mientras que la composición de recubrimiento se aplica a las partículas de núcleo como una masa fundida. A este respecto, también debe tenerse en cuenta la naturaleza del triglicérido en el recubrimiento: En el caso de una composición de recubrimiento basada en un triglicérido de bajo punto de fusión tal como tripalmitina, la temperatura del producto puede mantenerse entre aproximadamente 20 y 35°C, mientras que en el caso de una composición de recubrimiento basada en un triglicérido de mayor punto de fusión tal como la triestearina, la temperatura del producto puede mantenerse entre aproximadamente 20 y 50°C, en particular entre aproximadamente 35 y 50°C, tal como entre aproximadamente 40 y 48°C.

- 35 Se ha encontrado que la descomposición de N-acetilcisteína se suprime notablemente a una temperatura entre aproximadamente 40 y 48°C - en comparación con trabajar a por encima de 50°C, como ya es evidente por el olor sulfuroso sustancialmente reducido durante el procesamiento del material. Además, los ensayos de estabilidad de la N-acetilcisteína revelaron que no se detecta ninguna especie de azufre por cromatografía de gases en el espacio de cabeza a partir de una muestra de N-acetilcisteína tratada a 40°C durante 2 horas. Por el contrario, se detectaron dos especies sulfurosas, acetilmercaptano y s-etanotioato de etilo, a partir de una muestra de N-acetilcisteína sometida a 60°C durante 2 horas.

- 40 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la partícula recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 descrita anteriormente. Si bien el fármaco N-acetilcisteína también se puede administrar por inyección o inhalación, las partículas recubiertas como se describen en la presente invención son particularmente adecuadas para incorporarse en una composición para administración oral, en particular en forma de gránulos, tales como gránulos dispersables, gránulos efervescentes, gránulos directos a la boca, o como un comprimido, tal como un comprimido dispersable, un comprimido efervescente o un comprimido desintegrador oralmente.

- 45 Las realizaciones particularmente útiles son formulaciones orales que consisten en múltiples unidades, o que se desintegran en la boca del paciente en múltiples unidades, tales como gránulos directos a la boca o comprimidos de desintegración oral, porque para estos tipos de formulaciones el efecto de enmascaramiento del sabor de las unidades múltiples es crucial para la aceptabilidad del paciente.

- 50 Tal como se utilizan en la presente memoria, los gránulos directos a la boca son composiciones orales diseñadas para administración oral directa sin agua. Los gránulos directos a la boca pueden representar mezclas de varios tipos de unidades múltiples, cuyas unidades pueden ser partículas aglomeradas y/o son aglomerar. A menudo, dichas composiciones directas a la boca representan mezclas de agentes edulcorantes, tales como azúcares o alcoholes de azúcar, sabores y fármacos, cualquiera de los cuales puede ser aglomerado o granulado.

Un comprimido de desintegración oral se puede definir como formas de dosificación unitarias sólidas que se desintegran rápidamente en la boca del paciente sin masticar, típicamente en menos de aproximadamente uno o dos minutos. Los comprimidos de desintegración oral se suelen prensar con fuerzas de compresión más bajas que los comprimidos convencionales para obtener una mayor porosidad. Alternativamente, su porosidad puede aumentarse mediante una etapa de secado o sublimación para aquellos comprimidos que contienen una alta cantidad de humedad o un excipiente sublimable. Con respecto a su formulación, el uso optimizado de desintegrantes, tales como polímeros reticulados de uso común, celulosas de baja sustitución o parejas efervescentes, contribuyen además a una desintegración rápida. Es también popular el uso de excipientes altamente solubles en agua que permiten la disolución real de las partes principales de las formulaciones en la saliva y que dan una sensación bucal más suave en comparación con otras formulaciones que se desintegran rápidamente pero dejan residuos principalmente insolubles detrás.

Otras realizaciones, opciones y/o preferencias se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 Recubrimiento por fusión en caliente de N-acetilcisteína con tripalmitina y polisorbato 65

Se fluidizaron 300 g de cristales de N-acetilcisteína (partículas de núcleo) con un tamaño medio de partícula de 550 µm y 0,3 g de Aerosil en un recubridor de lecho de flujo de aire a escala de laboratorio (Ventilus V-1, Innojet Herbert Huettlin, Steinen, Alemania) a una temperatura de 40°C. Se agitó una mezcla fundida de 90% en peso de tripalmitina (Dynasan 116) y 10% en peso de polisorbato 65 (Tween 65) a una temperatura de 100°C. La composición de recubrimiento fundido se pulverizó entonces sobre los cristales de N-acetilcisteína a una velocidad de pulverización de 5 g/min con una presión de atomización de 0,75 bar. Se confirmó mediante inspección visual que las partículas de núcleo no se aglomeraron sino que se recubrieron con la composición de recubrimiento. Las partículas recubiertas comprendían aproximadamente 50% en peso de material de recubrimiento con respecto a su peso total.

Posteriormente, se ensayaron las partículas recubiertas con respecto a su sabor y comportamiento de disolución. El ensayo de disolución se llevó en un aparato de paletas (USP). Se colocaron 1200 mg de las partículas recubiertas en recipientes de disolución llenos con 900 ml de HCl 0,1 N y se agitó a 100 rpm. El contenido en N-acetilcisteína se analizó mediante un método HPLC establecido (según Ph. Eur.). El enmascaramiento del sabor fue evaluado por un panel de expertos usando una prueba subjetiva de sabor organoléptico. Se inyectó agua (1 ml) en la cavidad oral de un participante antes de la toma de una muestra. Para la prueba del sabor se utilizó una cantidad de partículas recubiertas equivalente a una dosis de 600 mg de N-acetilcisteína. Se registró el tiempo previo a la sensación de sabor agrio o desagradable del participante.

En resultado, se encontró que las partículas recubiertas liberaban 96% del ingrediente activo después de 15 minutos. Se encontró que el sabor era aceptable, ya que no se pudo detectar sabor desagradable o amargo en 30 s, es decir, el recubrimiento proporcionó un enmascaramiento efectivo del sabor.

Parte del producto se colocó en bolsitas o botellas de vidrio y se almacenó durante 3 meses a 25°C/60% h.r., 30°C/65% h.r. y 40°C/75% h.r., respectivamente, después de lo cual se repitió el ensayo de disolución. No hubo diferencias significativas en los perfiles de disolución después de 3 meses de almacenamiento.

Ejemplo 2 Recubrimiento por fusión en caliente de N-acetilcisteína con triestearina y polisorbato 65

Se siguieron los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, excepto que la composición de recubrimiento era una mezcla de 70% en peso de triestearina (Dynasan 118) y 30% en peso de polisorbato 65 (Tween 65), la temperatura del producto se mantuvo en 40°C durante el proceso de recubrimiento, y la cantidad relativa de recubrimiento en las partículas recubiertas fue del 50% en peso.

En resultado, se encontró que las partículas recubiertas liberaban el 83% del ingrediente activo después de 15 minutos. Se encontró que el sabor era aceptable, es decir, que el recubrimiento proporcionaba un enmascaramiento efectivo del sabor.

Parte del producto se colocó en bolsitas y se almacenó durante 3 meses a 25°C/60% de h.r., 30°C/65% de h.r. y 40°C/75% h.r., respectivamente, después de lo cual se repitió el ensayo de disolución. No hubo diferencia pronunciada en los perfiles de disolución después de 3 meses de almacenamiento.

Ejemplo 3 Partículas de N-acetilcisteína recubiertas enmascaradas con sabor

Se siguió un procedimiento similar al del Ejemplo 1. La composición de recubrimiento fundido se pulverizó sobre los cristales de N-acetilcisteína (tamaño medio de partícula de 427 µm) a una velocidad de pulverización de 6,5 g/min con una presión de atomización de 0,8-1,0 bar. La temperatura del producto se mantuvo a 35-42°C durante el proceso de recubrimiento. La cantidad relativa de recubrimiento en las partículas recubiertas era de 30% en peso. Se encontró que estos recubrimientos proporcionaban un enmascaramiento eficaz del sabor.

ES 2 638 789 T3

Recubrimiento	Triglicérido	% Peso	Tensioactivo	% Peso	
#1	Dynasan (tripalmitina)	116	90	Labrafil CS 2125 (glicéridos de linoleoil macrogol-6, glicéridos de linoleoil polioxilo-6, ésteres de PEG-6 de aceite de maíz)	10
#2	Dynasan (tripalmitina)	116	90	Imwitor 372 (gliceril estearil citrato)	10
#3	Dynasan (tripalmitina)	116	90	Imwitor 372 (gliceril estearil citrato)	5
				Dynacet 211 (glicéridos acetilados)	5
#4	Dynasan (trimiristina)	114	95	Span 20 (monolaurato de sorbitán)	5
#5	Dynasan (trimiristina)	114	95	Tween 80 (polisorbato 80)	5

REIVINDICACIONES

1. Una partícula recubierta que comprende un núcleo y un recubrimiento, en el que el núcleo comprende N-acetilcisteína, y en el que el recubrimiento comprende un triglicérido seleccionado entre tripalmitato de glicerilo y triestearato de glicerilo y un tensioactivo, en el que el tensioactivo es un polisorbato.
- 5 2. La partícula de la reivindicación 1, en la que el polisorbato es polisorbato 65.
3. La partícula de cualquier reivindicación precedente, en la que el recubrimiento comprende de 70 a 90% en peso de triglicérido y de 10 a 30% en peso de polisorbato.
4. La partícula de la reivindicación 3, en la que el recubrimiento consiste sustancialmente en el triglicérido y el polisorbato.
- 10 5. La partícula de cualquier reivindicación precedente, en la que el peso del recubrimiento es de 20 a 70% en peso con respecto al peso total de la partícula recubierta.
6. La partícula de cualquier reivindicación precedente, en la que el núcleo consiste esencialmente en N-acetilcisteína.
7. Una composición farmacéutica que comprende la partícula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 15 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que se formula como gránulos, tales como gránulos dispersables, gránulos efervescentes, gránulos directos a la boca, o como un comprimido, tal como un comprimido dispersable, un comprimido efervescente o un comprimido que se desintegra oralmente.
9. Un método para la preparación de la partícula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de
- 20 (a) proporcionar una partícula de núcleo que comprende N-acetilcisteína,
- (b) proporcionar una composición de recubrimiento que comprende un triglicérido fundido y un tensioactivo, y
- (c) recubrimiento de la partícula de núcleo con la composición de recubrimiento.
- 25 10. El método de la reivindicación 9, en el que la temperatura del producto se mantiene entre aproximadamente 20 y 50°C mientras se lleva a cabo la etapa (c).
11. El método de la reivindicación 9 ó 10, en el que la etapa (c) se realiza en un recubridor de lecho fluido o un recubridor de lecho de flujo de aire.