

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 710**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2009 E 09158107 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2243473**

54 Título: **Comprimidos que comprenden un agente que enmascara el sabor**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2018

73 Titular/es:

**HEXAL AG (100.0%)
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, DE**

72 Inventor/es:

STORM, KLAUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 694 710 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

Comprimidos que comprenden un agente que enmascara el sabor

5 La presente invención se relaciona con comprimidos que comprenden al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo; y al menos una sal de zinc, así como al uso de sales de zinc para enmascarar el sabor de los ingredientes activos en formulaciones farmacéuticas, en particular comprimidos, que tienen un sabor amargo, en el que la proporción del al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo a al menos una sal de zinc es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 en peso.

10 Una característica desagradable de una diversidad de ingredientes activos tiene un sabor amargo y/o produce entumecimiento de la mucosa. Esto afecta particularmente a aquellas formas de dosificación que están destinadas a liberar el ingrediente activo inmediatamente, como soluciones ingeridas por vía oral, comprimidos orales que se desintegran o películas orales. Para enmascarar el sabor de los compuestos de sabor amargo, se han desarrollado varios métodos en la industria farmacéutica.

15 El método más común para enmascarar la amargura es usar un agente saborizante. Esto es efectivo para los compuestos levemente amargos, pero con los compuestos altamente amargos a menudo se experimenta un sabor residual pesado y desagradable, aunque se utilice un agente saborizante. Además, existe el riesgo de que la mezcla no homogénea del compuesto amargo y el agente saborizante pueda conducir a áreas localizadas de amargor en la boca cuando se ingiere.

20 El uso de sales de zinc, magnesio y sodio como inhibidor de la amargura se discute en Keast et. al., Pharmaceutical Research, Vol. 22, No. 11, Nov 2005, p. 1970-1977. El artículo evalúa el efecto de cuatro sales de metales sobre la amargura de seis compuestos de sabor amargo, en solución. Los resultados muestran que, en solución, el efecto de las sales sobre la amargura de los compuestos depende tanto de la sal como del compuesto. Sin embargo, no se ha demostrado una influencia en la percepción de compuestos farmacéuticos de sabor amargo y/o astringentes.

25 El documento EP 0 974 366 se relaciona con el uso de un polisacárido ácido aniónico, tal como carragenina, sulfato de condroitina, sulfato de dextrano, ácido alginico, goma gellan o goma xantano para enmascarar el sabor amargo de un medicamento. Los ejemplos muestran el uso de un polisacárido ácido aniónico, en una proporción de al menos 1:1 con el medicamento de sabor amargo, en la fabricación de gránulos, jaleas y jarabes. Aunque se muestra un efecto de enmascaramiento del medicamento amargo, la cantidad de polisacárido ácido aniónico requerida para lograr esto es relativamente alta.

30 J. Szejtli y L. Szente divulgaron el uso de una ciclodextrina como la β -ciclodextrina para formar un complejo de inclusión con un componente de sabor amargo para reducir fuertemente o eliminar el sabor amargo de una sustancia (Szejtli, J. and Szente, L., Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins, Eur. J. Pharm. Biopharm. 61, 115-25 (2005)). Sin embargo, el componente de sabor amargo debe tener el tamaño adecuado para formar un complejo de inclusión estable con la ciclodextrina para permitir un efecto de enmascaramiento del sabor.

35 La solicitud de Estados Unidos no. 20070122475 divulga composiciones que contienen un medicamento que causa un sabor amargo o sensaciones desagradables y un agente que enmascara este efecto. Estos agentes que enmascaran el sabor son Carbomer 934, Carbomer 971, Carbomer 974, PEG-5M o mezclas de los mismos.

40 El documento US 2002/110581 describe productos para administrar un medicamento o un agente a un individuo, cuyos productos incluyen un centro consumible masticable que está rodeado por un recubrimiento que contiene el medicamento o agente. El recubrimiento puede incluir además un agente de enmascaramiento para ayudar a mejorar las propiedades organolépticas del recubrimiento, por ejemplo, gluconato de zinc.

Los problemas con las composiciones mencionadas anteriormente es que requieren grandes cantidades del agente que enmascara el sabor y/o solo son efectivas en formas de dosificación que son menos prácticas con respecto al almacenamiento y administración.

45 La presente divulgación aborda estos problemas proporcionando una composición de comprimido que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo y al menos una sal de zinc.

Se ha encontrado sorprendentemente que una cantidad baja de una sal de zinc, en relación con el compuesto farmacéutico de sabor amargo, es suficiente para enmascarar el sabor amargo de los compuestos farmacéuticamente activos cuando se formulan en un comprimido.

50 Preferiblemente, la proporción de compuestos activos de sabor amargo a sales de zinc es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 en peso (es decir, p/p), más preferiblemente de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 4:1 en peso, tal como de 2,8:1 a 3:1 en peso, o alternativamente de 3:1 a aproximadamente 3,5:1 en peso.

Además, la proporción molar de compuestos activos de sabor amargo a iones de zinc es preferiblemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 2:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1, particularmente alrededor de 1,2:1.

5 Los comprimidos de la presente invención pueden contener cualquier compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo que incluye, pero no se limita a, clorhidrato de donepecilo, dextrometorfano, clorhexidina, guaifenesina, pseudoefedrina, cafeína, atorvastatina, ácido acetil salicílico, acetaminofén, difenhidramina, doxilamina, citrato de sildenafil, loperamida, clorhidrato de midodrina, brotizolam, clorhidrato de ticlopidina, clorhidrato de maprotilina, tartrato de ifenprodil, clorhidrato de berberina, digitoxina, sulpirina, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de etilefrina, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de propranolol, cloranfenicol, aminofilina, eritromicina, fenobarbital, pantotenato de calcio o ácido pantoténico, clorhidrato de indeloxacina, clorhidrato de aminoguanidina, ibuprofeno y clorhidrato de cefcapeno.

10 La sal de zinc de la presente invención puede ser, por ejemplo, cloruro de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, sulfato de zinc y/o acetato de zinc, aunque pueden ser adecuadas otras sales de zinc.

15 Por supuesto, está dentro del alcance de la presente invención usar sales de zinc junto con otros agentes que enmascaran el sabor. Sin embargo, para aprovechar mejor los méritos de la presente invención, se recomienda que los agentes de enmascaramiento del sabor diferentes de las sales de zinc tengan una cantidad menor al 50%, preferiblemente menos del 20%, lo más preferible menos del 10% en peso del total de agentes del enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos de la presente invención pueden comprender excipientes adicionales bien conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, agentes de relleno, aglomerantes, lubricantes, edulcorantes y saborizantes.

20 Los agentes de relleno preferidos incluyen, pero no se limitan a celulosa microcristalina, manitol, almidón o una mezcla de diversos almidones, sorbitol, glucosa y lactosa. Los aglomerantes apropiados pueden incluir, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) y/o almidones, modificados o no. Los edulcorantes adecuados pueden ser seleccionados, por ejemplo, entre sucralosa, taumatina, neohesperidina aspartamo, ciclamato de sodio, sacarina, acesulfamo o mezclas de los mismos, tales como aspartamo y sal de acesulfamo; diversos agentes saborizantes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, limón, naranja, pomelo, sabores de frutos del bosque, menta o mentol, por nombrar algunos.

25 En una realización particular de la presente invención, el comprimido está en forma de un comprimido de desintegración oral. Estos comprimidos de desintegración oral contienen además uno o más desintegrantes. Los desintegrantes preferidos para usar en los comprimidos de desintegración oral incluyen, por ejemplo, croscarmelosa de sodio y/o el glicolato de almidón de sodio, aunque pueden ser igualmente adecuados otros desintegrantes.

30 Sin embargo, se encontró inesperadamente que los desintegrantes particulares son más adecuados para la combinación con un cierto ingrediente farmacéuticamente activo para lograr la reducción del amargor mediante el uso de sales de zinc. Por ejemplo, la croscarmelosa de sodio y el glicolato de almidón de sodio probaron ser más adecuados para una combinación con donepezil-HCl y Zn^{2+} que la crospovidona. Sin embargo, para otras combinaciones de ingredientes farmacéuticamente activos y sales de zinc, la crospovidona estándar disponible de manera comercial es igualmente adecuada para producir el efecto de las composiciones de comprimidos de la presente invención como otros desintegrantes tales como la croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón de sodio.

35 Un comprimido de desintegración oral que comprende al menos uno de estos desintegrantes, una sal de zinc y un ingrediente farmacéuticamente activo no susceptible a la oxidación, como por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina o ibuprofeno puede ser un ejemplo tal.

40 El efecto de enmascaramiento del sabor de las composiciones de acuerdo con la invención es particularmente sorprendente ya que este efecto es específico de comprimidos tales como comprimidos que se desintegran por vía oral. En otras formulaciones farmacéuticas, como las películas orales, la adición de una sal de zinc no enmascara el sabor amargo de un ingrediente activo como el clorhidrato de donepecilo (ver ejemplos de referencia a continuación).

Los comprimidos de acuerdo con la invención se caracterizan además por su buena estabilidad de almacenamiento.

45 La presente invención se describe con más detalle de acuerdo con el siguiente ejemplo, pero el alcance de la presente invención no se limita a este ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1:

Las películas orales fueron preparadas de acuerdo con el siguiente proceso:

50 El ingrediente activo de clorhidrato de donepecilo se disuelve en disolvente. Posteriormente se añaden materiales de relleno, plastificantes, pigmentos y agentes de enmascaramiento del sabor. Finalmente se agrega el polímero formador de película (Methocel E5LV). Después de la hinchazón del polímero, la masa se moldea en una lámina delgada. El material se seca para que el disolvente se elimine cuantitativamente y, después de retirar la lámina delgada, se obtiene una película delgada que contiene API.

La composición final de la película obtenida se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

Ingrediente activo	% por peso	mg
Clorhidrato de donepecilo	20,83	
Excipientes		
Methocel E5LV	30,00	
Glicerol (85%)	16,00	
Avicel PH 101	17,17	
Maltodextrina	15,00	
Sulfato de zinc	1,00	

Ejemplo de referencia 2:

5 Las películas orales se prepararon de acuerdo con el mismo proceso que en el ejemplo 1 de referencia utilizando la composición mostrada en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Ingrediente activo	% por peso	mg
Clorhidrato de donepecilo (forma III)	20,83	1.500
Excipientes		
Methocel E5LV	30,00	2.160
Glicerol (85%)	20,00	1.440
Avicel PH 101	12,88	0,927
Maltodextrina	9,00	0,648
Sulfato de zinc	7,29	0,525

10 Las películas orales de ambos ejemplos de referencia fueron probadas por 7 voluntarios cada uno (de 25 a 47 años, 3 hombres, 4 mujeres), ninguno de los cuales observó una reducción significativa en el amargor del compuesto farmacéutico.

Ejemplo 1:

15 El clorhidrato de donepecilo, manitol, monohidrato de sulfato de zinc, aroma de menta, aspartamo, aerosil, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio se tamizaron y mezclaron en las cantidades que se muestran en la Tabla 3. La mezcla se tamizó antes de mezclarla con estearato de magnesio tamizado. Posteriormente, la mezcla resultante se comprimió en comprimidos de desintegración oral.

Tabla 3

Materia prima	Cantidad para 1 dosis de 5 mg de concentración (mg/comprimido)	Cantidad para 1 dosis de 5 mg de concentración (% en peso)	Comprimido de referencia (mg/comprimido)	Comprimido de referencia (% en peso)
Donepecilo-HCl	5,00	1,786	5,00	1,786
Pearlitol 100 SD (Manitol secado por aspersion)	199,05	71,089	200,80	71,714
MCC 90 μ (Celulosa microcristalina)	28,00	10,00	28,00	10,00
Aspartamo		3,00	8,40	3,00
Aerosil 200	11,20	4,00	11,20	4,00
Ac-Di-Sol (Croscarmelosa de sodio)	19,60	7,00	19,60	7,00
Sabor a menta	2,80	1,00	2,80	1,00
Monohidrato de sulfato de zinc	1,75	0,625	--	--
Mg-estearato	4,20	1,5	4,20	1,5
total	280,00	100	280,00	100

Los mismos 7 voluntarios (de 25 a 47 años, 3 hombres y 4 mujeres) probaron comprimidos desintegrantes orales con y sin sulfato de zinc.

- 5 Resultado: todos los 7 individuos evaluaron los comprimidos que contienen sulfato de zinc como mucho menos amargos que los comprimidos de control.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende:
al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo; y
al menos una sal de zinc,
- 5 en la que la proporción de al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo a al menos una sal de zinc es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 en peso.
2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo a al menos una sal de zinc es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 4:1 por peso.
- 10 3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la proporción molar de al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo a iones de zinc es de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 2:1.
4. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que al menos una sal de zinc contiene sulfato de zinc.
5. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que al menos una sal de zinc contiene yoduro de zinc.
- 15 6. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo comprende clorhidrato de donepecilo.
7. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en la forma de un comprimido de desintegración oral.
- 20 8. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el desintegrante es croscarmelosa de sodio y/o glicolato de almidón de sodio y el compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo es clorhidrato de donepecilo.
9. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el comprimido no comprende un polisacárido ácido aniónico.
- 25 10. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la cantidad de agente que enmascara el sabor diferente de las sales de zinc es menor que 50%, preferiblemente menor que 20%, en peso del total de agentes que enmascaran el sabor.
11. Uso de una sal de zinc para reducir o enmascarar el sabor amargo de uno o más compuestos farmacéuticamente activos en comprimidos, en el que la proporción del al menos un compuesto farmacéuticamente activo de sabor amargo a la sal de zinc es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 por peso.