



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 264**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02763407 .0**

96 Fecha de presentación : **01.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1411899**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Composición para enmascaramiento del sabor.**

30 Prioridad: **01.08.2001 US 309285 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.07.2009

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Corbo, Michael;**
Migton, John y
Patell, Mahesh

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 323 264 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 para enmascaramiento del sabor.

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una composición que contiene un medicamento, tal como ibuprofeno, el cual cuando es liberado en la boca o en contacto con la mucosa de la garganta, produce un sabor amargo desagradable y/o una sensación desagradable en la garganta. Se describen agentes los cuales cuando se incorporan en la composición enmascaran estos efectos.

Antecedentes de la invención

La deglución de tabletas es un problema para muchas personas particularmente niños y pacientes geriátricos. El problema se exagera cuando las tabletas son grandes. Las tabletas masticables alivian este problema; sin embargo, surgen problemas adicionales cuando las tabletas contienen un medicamento que tiene un sabor amargo.

Se han incorporado diversos materiales en formulaciones de tabletas masticables con el fin de enmascarar el sabor amargo de los componentes activos. Una aproximación consiste en recubrir el principio activo de sabor amargo con un material que no se disuelva en la boca. El recubrimiento debe ser capaz de soportar la alta fuerza de compresión del tableteo sin romperse. Si el recubrimiento se rompe durante el tableteo el sabor amargo del medicamento será evidente.

El sabor amargo no es el único problema encontrado en la formulación de tabletas masticables. Ciertos medicamentos liberan una sensación desagradable en la garganta cuando son ingeridos oralmente. El ibuprofeno es un ejemplo de un fármaco que exhibe este efecto desagradable. Antes de la presente invención, ningún ingrediente enmascarador del sabor había sido capaz de superar esto.

La patente de los Estados Unidos 3,346,449 enseña la reacción de una sal de adición ácida de d-metorfán, un material de sabor amargo y desagradable, con un material polimérico que es un polímero ácido de carboxilvinilo o un ácido acrílico copolimerizado con aproximadamente 0.75% a aproximadamente 2.0% en peso de la polialil sacarosa. El Carbopol® 934 es el reactivo polimérico ácido preferido. El titular de la patente revela que el producto de reacción de la sal de adición ácida de d-metorfán con Carbopol® 934 no tiene un mal sabor residual y cuando se incorpora en formas de dosificación oral convencionales posee características antitusivas de liberación sostenida. En contradistinción a lo anterior las composiciones, las composiciones de la presente invención proveen una rápida liberación del componente activo sin liberación sostenida del mismo. Además, las composiciones de la presente invención son preparadas mediante un mezclado simple de los ingredientes de la composición. A diferencia de la patente de los Estados Unidos 3,346,449, donde la sal de adición ácida de d-metorfán se hace reaccionar con Carbopol® 934 en agua, la presente invención no emplea un producto de reacción de ibuprofeno y Carbopol®.

La patente de los Estados Unidos 4,404,183 describe un polvo de nicardipina amorfo recubierto con un material que evita la desintegración y disolución en el estómago. Los titulares de la patente describen que tal efecto puede ser obtenido añadiendo un agente dependiente del pH, en un agente que incrementa la viscosidad, o un agente insoluble en agua. El Carbopol® (B.F. Goodrich Company) es mencionado como un agente adecuado para el incremento de la viscosidad. Los titulares de la patente, sin embargo, buscan formular formas de dosificación de liberación sostenida en oposición a las formas de dosificación que proveen una liberación rápida del componente activo. Además, los titulares de la patente no están preocupados con la formulación de una tableta masticable o de enmascarar el sabor de un fármaco amargo contenido en la misma.

La patente de los Estados Unidos 4,837,111 revela una forma de dosificación para dispensar un fármaco para terapia humana. Polímeros carboxiácidos de Carbopol® que tienen un peso molecular de 450.000 a 4 millones están indicados como osmopolímeros adecuados. Sin embargo, la invención de esta patente está dirigida a un dispositivo osmótico. No hay apreciación alguna sobre la parte de los titulares de la patente acerca del uso del Carbopol® para el enmascaramiento del sabor, mucho menos para el enmascaramiento del sabor de un fármaco amargo, más particularmente un fármaco que causa desagradado en la garganta. Además, los titulares de la patente no están preocupados con la producción de una tableta masticable que utilice una formulación que sea producida por una operación de mezclado en seco sencilla.

La patente de los Estados Unidos 4,902,514 está dirigida a una forma de dosificación para administrar nilvadipina. Esta patente es distinguible de la presente invención esencialmente por las mismas bases que la invención de la patente de los Estados Unidos 4,837,111. En la patente de los Estados Unidos 4,902,514, el fármaco está contenido en un laminado, el cual a su vez está encerrado dentro de una capa de recubrimiento. La forma de dosificación produce liberación sostenida del principio activo. No hay revelación de tabletas masticables, mucho menos de tabletas masticables que provean una liberación rápida del fármaco contenido en ellas. Consecuentemente esta patente no se relaciona con el problema de enmascaramiento de sabor de un fármaco que sea amargo y/o cause molestia en la garganta.

La patente de los Estados Unidos 4,649,043 revela un sistema de liberación de fármaco para liberar una pluralidad de pastillas pequeñas en el tracto gastrointestinal. En el dispositivo de liberación de fármaco de esta patente el fármaco

es recubierto para su liberación sostenida, luego se dispersa en una matriz de hidrogel. Numerosos materiales poliméricos hidrofílicos, incluyendo óxido de polietileno hidratado (Polyox[®]) y un carboxipolímero ácido de Carbopol[®] se describen como útiles. La patente de los Estados Unidos 4,649,043 está dirigida a una forma de dosificación que proporciona una liberación sostenida (en vez de rápida) del fármaco (Columna 3, líneas 53-56, donde los titulares de la patente describen que el dispositivo de liberación del fármaco de la invención “encierra una multiplicidad de píldoras pequeñas para la liberación controlada del fármaco con el tiempo”). Adicionalmente, los titulares de esa patente no están preocupados con el problema de producir una tableta masticable que contiene un fármaco que es amargo y/o produce molestia en la garganta o enmascare estos efectos indeseables.

La patente de los Estados Unidos 4,808,411 describe composiciones que comprenden desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90% de eritromicina o un derivado de la misma, y desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 75% de un carbómero. Se asegura que tales composiciones proveen dosificaciones palatales del antibiótico que ya tienen propiedades farmacocinéticas sustancialmente equivalentes a las de las tabletas y cápsulas disponibles comercialmente. Los titulares de la patente también señalan que la eritromicina (particularmente la 6-O metil eritromicina) tiene un sabor amargo. Los titulares de la patente describen que los carbómeros empleados en la invención son polímeros de ácido acrílico comercialmente obtenibles en B.F. Goodrich Company y otros y tiene un peso equivalente promedio de 76 y un peso molecular de aproximadamente 3 millones. Se revela que conforman la fórmula general $[-CH_2-CH(COOH)-]_n$ donde n es de aproximadamente 10,000 a aproximadamente 60,000. El material preferido es revelado como el carbómero 934 P. Las composiciones se preparan dispersando el compuesto de eritromicina en un solvente orgánico adecuado, tal como etanol o acetona, y dispersando el carbómero separadamente en etanol. Las dos soluciones son mezcladas entonces lentamente para permitir la formación de “el producto de reacción deseado” (Columna 3, líneas 49-50). La mayor parte del solvente orgánico es entonces evaporado y la solución se diluye entonces con agua. El producto de reacción es recuperado por filtración y secado. Los titulares de la patente revelaron un método alternativo para la preparación en el cual una pasta de una mezcla de eritromicina, o de un derivado de eritromicina, y carbómero es preparada mezclando los mismos en una cantidad limitada de solvente orgánico. Esto es seguido por evaporación y secado. Los titulares de la patente puntualizan que resulta un producto de reacción. El producto de reacción se cree que mantiene unidas por atracción iónica entre el grupo amino del compuesto eritromicina y el grupo carbonilo del carbómero, y por las propiedades de gel del carbómero insoluble (columna 3, líneas 58-63). Lo que es más importante, los titulares de la patente aseguran que la formación de tal producto de reacción “es importante tanto para la estabilidad del fármaco como para la palatabilidad de la composición” (columna 3, líneas 63-64). Los titulares de la patente establecen que cuando se ingiere, el compuesto de eritromicina es liberado desde el complejo de manera suficientemente lenta para evitar una percepción significativa del amargo en la boca (columna 4, líneas 24-26). Los titulares de la patente también describen que los complejos antibiótico/carbómero de su invención pueden ser empleadas en forma seca o conformados en las tabletas convencionales o masticables para administración oral. En contraste con la enseñanza de la invención de la patente de los Estados Unidos 4,808,411, la presente invención no reivindica la producción de un producto de reacción entre un principio activo y un carbómero con el fin de producir un complejo que sea conformado subsecuentemente en una tableta masticable para administración oral. Adicionalmente, la presente invención alcanza el enmascaramiento del sabor de un principio activo amargo y/o evita la molestia en la garganta causada por dicho principio activo, a la vez que simultáneamente produce una forma de dosificación de una formulación y/o de una tableta masticable preparada a partir de la misma, que proporciona una rápida liberación del principio activo. En contraste a ello, en la patente de los Estados Unidos 4,808,411 cuando el compuesto amargo de eritromicina es ingerido es liberado desde el complejo lentamente lo suficiente para evitar una percepción significativa del amargo en la boca. Es claro que la liberación lenta, y no la liberación rápida, del ingrediente activo amargo es crítica para la invención '411.

La patente de los Estados Unidos 5,552,152 revela una tableta masticable de sabor enmascarado que tiene características de liberación controladas. La tableta consiste esencialmente de una microcápsula de aproximadamente 100 micrones hasta aproximadamente 0.8 mm de diámetro que tiene un núcleo farmacéutico que incluye ibuprofeno cristalino y un copolímero de ácido metacrílico para recubrimiento que tiene suficiente elasticidad para soportar el recubrimiento. El copolímero de ácido metacrílico puede ser un copolímero de ésteres de ácido polimetacrílico y ácido acrílico. Los titulares de la patente revelan que el recubrimiento polimérico debería proveer características de liberación inmediata “esto es, liberación rápida de los agentes activos en el duodeno dentro de un período de aproximadamente una hora” (véase columna 2, líneas 55-57). Los titulares de la patente establecen que cuando las microcápsulas son formuladas en tabletas o cápsulas masticables orales de sabor enmascarado, las formulaciones proveen una liberación inmediata, rápida en el estómago (columna 2, líneas 57-60). Así, la invención de esta patente es distinguible de la de la presente invención en que la presente invención proporciona una liberación inmediata sustancial del agente activo amargo mientras que la invención de esta patente provee una liberación retardada. Esto es evidente por la enseñanza de la patente de los Estados Unidos 5,552,152 de que la invención de tal patente contempla microcápsulas elásticas que no liberan el ibuprofeno en la boca cuando es masticado (columna 2, líneas 25-27) y por la revelación de que la liberación de los principios activos ocurre bien en el duodeno o en el estómago y no en la boca. Puesto que la liberación del ibuprofeno ocurre bien en el duodeno o en el estómago, más que en la boca, el sabor amargo en la boca o la molestia en la garganta causada por el ibuprofeno no es un problema confrontado por los titulares de la patente. Consecuentemente, no hay enseñanza o incluso sugerencia en esta patente de una formulación que resolvería el problema del sabor amargo o la molestia en la garganta causado por masticar una tableta que libere ibuprofeno en la boca.

La solicitud de Patente Europea con número de publicación 0636365A1 describe una forma de dosificación farmacéutica liofilizada que contiene una matriz porosa de un material portador soluble en agua o dispersable en agua que

ES 2 323 264 T3

contiene una partícula farmacéutica recubierta. El gránulo farmacéutico es recubierto con una mezcla de un primer polímero seleccionado del grupo consistente de acetato de celulosa y un butirato acetato de celulosa y un segundo polímero seleccionado del grupo consistente de polivinil pirrolidona e hidroxipropil celulosa. Los titulares de la patente describen que su invención proporciona una forma de dosificación liofilizada que contiene un producto farmacéutico recubierto con el material lo que proporciona enmascaramiento y protección contra el deslavado del producto farmacéutico en la solución del material transportador durante el proceso de liofilización. Básicamente, la enseñanza de esta solicitud reivindica el recubrimiento de un principio activo de mal sabor que es contenido en una matriz porosa. El principio activo de mal sabor es recubierto con dos materiales poliméricos. En el Ejemplo 1 de la solicitud, el APAP recubierto con acetato de celulosa y PVP son los empleados. En el Ejemplo Comparativo A, se emplea APAP recubierto con acetato de celulosa y sebacato de dibutilo. El Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo B emplean respectivamente partículas recubiertas y secadas por aspersión de APAP.

Aunque se ha empleado poliox[®] en la técnica anterior como excipiente en productos farmacéuticos de liberación controlada (patentes de los Estados Unidos 4,649,043, 4,902,514, 4,837,111 y 4,404,183) su uso para enmascaramiento de sabor no ha sido apreciado antes de la presente invención.

La WO-A-9962498 revela una formulación oral semisólida resistente a los derrames que contiene un agente farmacéutico, el cual puede ser *inter alia* un analgésico, o un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, tal como ibuprofeno, y un agente espesante.

Preferiblemente, un polímero de carboxivinilo soluble en agua, tal como Carbopol[®] 974, está presente. Se establece que el Carbopol[®] tiene un efecto enmascarador del sabor sorprendente para fármacos amargos tales como el acetaminofen.

Resumen de la invención

La presente invención provee una formulación de tabletas masticables para enmascarar el sabor de un medicamento de sabor amargo como se especifica posteriormente en las reivindicaciones más abajo.

La presente invención además provee una formulación en tableta masticable para mejorar, preferiblemente prevenir sustancialmente, la molestia de garganta causada por medicamentos, particularmente ibuprofeno.

Ventajosamente, el enmascaramiento del sabor de medicamentos amargos y la mejora de la molestia de la garganta están acoplados con la liberación rápida de los medicamentos.

Descripción detallada de la invención

A la vez que no se desea estar limitado por cualquier teoría particular en cuanto a por qué funciona la presente invención, puede pensarse que los componentes de enmascaramiento de la composición instantánea se enlazan preferencialmente a sitios en la garganta donde la molestia de la garganta que hace que los principios activos se enlacen y de otra manera causen esa sensación desagradable como posterior a una quemadura denominada aquí como “molestia en la garganta”. La molestia en la garganta es en esencia una quemadura de la garganta o de la úvula más que una sensación de amargor. Como se anotó antes, el ibuprofeno es un medicamento que demuestra este efecto desagradable cuando se incorpora en una composición de tableta masticable y las tabletas preparadas a partir del mismo son masticadas subsecuentemente.

Otra posible forma en la cual la presente invención puede enmascarar el sabor amargo y/o prevenir la molestia en la garganta es recubrir la garganta de manera que cuando se mastica una tableta que contiene un medicamento que es amargo y/o causa molestia en la garganta, el recubrimiento actúa para prevenir el contacto de la boca y de la mucosa de la garganta con el agente que de otra manera produciría la sensación de amargo y/o molestia en la garganta.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico el cual cuando se incorpora en una tableta masticable y la tableta es masticada produce una sensación de quemadura retrasada, fuerte en la parte posterior de la garganta. Este efecto es de aquí en adelante denominado como “molestia en la garganta”.

Es extremadamente difícil enmascarar el sabor desagradable de un medicamento amargo que es componente de una tableta masticable sin afectar de manera simultánea adversamente la rata de liberación del medicamento a partir de la tableta.

Es aún más difícil minimizar la molestia en la garganta causada por ciertos medicamentos tales como el ibuprofeno cuando están contenidos en tabletas masticables sin afectar adversamente de manera simultánea la rata de liberación de los medicamentos a partir de las tabletas.

Según se usa aquí, liberación rápida es sinónimo de liberación inmediata como se define en USP 24/NF 19, Pagina 856, la cual especifica que no menos del 80% (Q) de la cantidad etiquetada de C₁₃H₁₈O₂ se disuelve en 60 minutos.

ES 2 323 264 T3

La presente invención proporciona una formulación de tableta masticable que enmascara el sabor del compuesto activo amargo incorporado en la misma según se especifica en las reivindicaciones. De manera sorprendente e inesperada el principio activo que causa la molestia en la garganta, tal como por ejemplo, ibuprofeno, puede ser incorporado en la formulación de la invención instantánea y pueden prepararse tabletas a partir de la misma que exhiben poca o ninguna molestia a la garganta cuando son masticadas.

Los siguientes ejemplos son ofrecidos para ilustrar composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplos 1-4

Tableta de Ibuprofeno Masticable

Ingredientes	Miligramos por tableta			
	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Micromask® Ibuprofeno 70%*	142.857	142.857	142.857	142.857
Manitol 35	74.426	74.426	74.426	74.426
Manitol – Pearlitol® SD200	318.647	152.460	152.460	152.460
Celulosa microcristalina	51.220	51.220	51.220	51.220
Aspartame	20.000	20.000	20.000	20.000
Almidón de glicolato de sodio	14.000	14.000	14.000	14.000
Acido cítrico (polvo anhidro)	9.600	9.600	9.600	9.600
Carbómero 934P	3.500	5.250	14.000	35.000
Glicina USP	30.000	30.000	30.000	30.000
Sílica hidratada	14.000	14.000	14.000	14.000
Talco USP	14.000	14.000	14.000	14.000
Sabor	2.500	2.500	2.500	2.500
Color	1.750	1.750	1.750	1.750

*Debería anotarse que 142.857 miligramos de Micromask® Ibuprofeno 70% (Particle Dynamics) es equivalente a 100 miligramos de ibuprofeno. Para garantizar que la tableta satisfaga lo reivindicado en la etiqueta con el tiempo se emplea un exceso de aproximadamente 43%.

Las composiciones anteriores escaladas para la producción de 20.000 tabletas de 700 mg, fueron preparadas y las tabletas fueron comprimidas a partir de las mismas de acuerdo con el siguiente procedimiento.

La sílica hidratada, el Carbómero 934P y el color fueron tamizados a través de un tamiz de malla 40. El Manitol 35, la celulosa microcristalina, aspartame, el glicolato de almidón de sodio, el sabor, el ácido cítrico, la glicina y el talco se colocan en un mezclador de coraza gemela de tamaño apropiado. La mezcla tamizada de sílica hidratada, Carbómero 934P y color es añadida entonces al mezclador de coraza gemela y la mezcla completa es mezclada durante cinco minutos. La mezcla mezclada es entonces tamizada a través de un tamiz de malla 30, y luego regresada al mezclador de coraza gemela. El Micromask® Ibuprofeno 70 y Manitol (Pearlitol® SD200) son pasados a través de una malla #8. La mezcla resultante es transferida al mezclador de coraza gemela y la mezcla entera es mezclada durante 10 minutos. El estearato de magnesio es pasado a través de un tamiz de malla 40 y luego añadido a la mezcla en el mezclador de coraza gemela y la mezcla resultante es sometida a mezclado durante 5 minutos adicionales. La mezcla final para tableta es comprimida en núcleos de tableta en un proceso de dureza que resulta en un objetivo de 10-Sc (rango 8-13) no estando ninguna tableta individual por encima de 16 Sc.

Las tabletas son preparadas utilizando herramientas estándar sobre prensas de tableta estándar.

Las tabletas preparadas a partir de las composiciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 4 (que contienen respectivamente 0.5%, 0.75%, 2% y 5% de Carbómero 934) tienen tasas de desintegración satisfactorias y por disolución el ibuprofeno activo fue liberado rápidamente. Cuando se masticaron las tabletas no evidenciaron sabor amargo del componente ibuprofeno. Lo que es más importante, no evidenciaron molestia en la garganta.

ES 2 323 264 T3

Ejemplos 5-7

Tableta de Ibuprofeno Masticable

Ingredientes	Miligramos por Tableta		
	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Micromask®	142.857	142.857	142.857
Ibuprofeno 70%*			
Manitol 35 en polvo	74.426	74.426	74.426
Manitol - Pearlitol® SD200	152.460	152.460	152.460
Celulosa	51.220	51.220	51.220
Microcristalina			
Emdex®, Dextratos hidratados (Penwest)	166.187	155.687	134.687
Aspartame	20.000	20.000	20.000
Crospovidona	14.000	14.000	14.000
Acido Cítrico (Polvo Anhidro)	9.600	9.600	9.600
Carbomero 971P	3.500	14.000	35.000
Glicina USP	30.000	30.000	30.000
Silica Hidratada	14.000	14.000	14.000
Talco USP	14.000	14.000	14.000
Estearato de Magnesio	3.500	3.500	3.500
Sabor	2.500	2.500	2.500
Color	1.750	1.750	1.750

*Debe anotarse que 142,857 mg de Micromask® Ibuprofeno 70% (Particle Dynamics) es equivalente a 100 mg de ibuprofeno. Para garantizar que la tableta satisfaga lo reivindicado en la etiqueta con el tiempo, se empleó un exceso de aproximadamente 43%.

Las composiciones anteriores, escaladas para la producción de 20.000 tabletas de 700 mg, fueron preparadas y las tabletas fueron comprimidas a partir de las mismas de acuerdo con el procedimiento descrito con relación a los ejemplos 1-4 anteriores.

Las tabletas preparadas a partir de las composiciones 5, 6 y 7 (que contenían respectivamente 0.5%, 2% y 5% de Carbomero 971P) tienen ratas de desintegración satisfactorias y por disolución el ibuprofeno activo fue liberado rápidamente. Cuando se masticaron las tabletas no evidenciaron sabor amargo del componente ibuprofeno. Lo que es más importante, no evidenciaron molestia en la garganta.

ES 2 323 264 T3

Ejemplos 8-10

Tableta de Ibuprofeno masticable

5

Ingredientes	Miligramos por tableta		
	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Micromask® Ibuprofeno 70%*	142.857	142.857	142.857
10 Manitol en polvo	74.426	74.426	74.426
Manitol - Pearlitol® SD200	152.460	152.460	152.460
Celulosa Microcristalina	51.220	51.220	51.220
15 Emdex®, Dextratos hidratados (Penwest)	166.187	155.687	134.687
Aspartame	20.000	20.000	20.000
Crospovidona	14.000	14.000	14.000
Acido cítrico (Polvo anhidro)	9.600	9.600	9.600
20 Carbomero 974P	3.500	14.000	35.000
Glicina USP	30.000	30.000	30.000
Sílica hidratada	14.000	14.000	14.000
25 Talco USP	14.000	14.000	14.000
Estearato de Magnesio	3.500	3.500	3.500
Sabor	2.500	2.500	2.500
Color	1.750	1.750	1.750

30

*Debe anotarse que 142,857 mg de Micromask® Ibuprofeno 70% (Particle Dynamics) es equivalente a 100 mg de ibuprofeno. Para garantizar que la tableta satisfaga lo reivindicado en la etiqueta con el tiempo, se empleó un exceso de aproximadamente 43%.

35

40 Las composiciones anteriores escaladas para la producción de 20.000 tabletas de 700 mg, fueron preparadas y las tabletas comprimidas a partir de la misma de acuerdo con el procedimiento descrito con relación a los ejemplos 1-4 anteriores.

45 Las tabletas preparadas a partir de las composiciones de los ejemplos 8, 9 y 10 (que contenían respectivamente 0.5%, 2% y 5% de Carbómero 974P) tenían ratas de desintegración satisfactorias y por disolución el ibuprofeno activo fue liberado rápidamente. Cuando se masticaron las tabletas no evidenciaron sabor amargo del componente ibuprofeno. Lo que es más importante, no evidenciaron molestia en la garganta.

50

55

60

65

ES 2 323 264 T3

Ejemplos 11-13

Tableta de Ibuprofeno Masticable

5

	Ingredientes	Miligramos por tableta		
		Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13
10	Micromask® Ibuprofeno 70%*	142.857	142.857	142.857
	Manitol polvo	74.426	74.426	74.426
	Manitol - Pearlitol® SD200	152.460	152.460	152.460
	Celulosa microcristalina	51.220	51.220	51.220
15	Emdex®, Dextratos hidratados (Penwest)	164.437	155.687	134.687
	Áspartame	20.000	20.000	20.000
	Crospovidona	14.000	14.000	14.000
20	Acido cítrico (Polvo anhidro)	9.600	9.600	9.600
	PEG-5M (Sentry® Polyox® WSR N80 NF)	5.250	14.000	35.000
	Glicina USP	30.000	30.000	30.000
25	Sílica Hidratada	14.000	14.000	14.000
	Talco USP	14.000	14.000	14.000
	Estearato de Magnesio	3.500	3.500	3.500
	Sabor	2.500	2.500	2.500
30	Color	1.750	1.750	1.750

*Debe anotarse que 142,857 mg de Micromask® Ibuprofeno 70% (Particle Dynamics) es equivalente a 100 mg de ibuprofeno. Para garantizar que la tableta satisfaga lo reivindicado en la etiqueta con el tiempo, se empleó un exceso de aproximadamente 43%.

40

Las composiciones anteriores, escaladas para la producción de 20.000 tabletas de 700 mg, fueron preparadas y las tabletas fueron comprimidas a partir de las mismas de acuerdo con el procedimiento descrito con relación a los ejemplos 1-4 anteriores.

45

Las tabletas preparadas a partir de las composiciones de los ejemplos 11, 12 y 13 (que contenían respectivamente 0.75%, 2% y 5% de PEG-5M) tenían ratas de desintegración satisfactorias y por disolución el ibuprofeno activo fue liberado rápidamente. Cuando se masticaron las tabletas no evidenciaron sabor amargo del componente ibuprofeno. Lo que es más importante, no evidenciaron molestia en la garganta.

50

55

60

65

Ejemplo 14

Tabletas de Ibuprofeno Masticables	
Ingredientes	Miligramos por tableta
	Ej. 14
Micromask® Ibuprofeno 70%*	142.857
Manitol polvo	74.426
Manitol – Pearlitol® SD200	152.460
Celulosa microcristalina	51.220
Emdex®, Dextratos hidratados (Penwest)	168.487
Aspartame	20.000
Crospovidona	14.000
Acido cítrico (polvo anhidro)	9.600
Carbomero 934P	1.750
PEG-5M (Sentry® Polyox® WSR N80 NF)	1.750
Glicina USP	30.000
Sílica Hidratada	14.000
Talco USP	14.000
Estearato de magnesio	3.500
Sabor	2.500
Color	1.750

*Debe anotarse que 142,857 mg de Micromask® Ibuprofeno 70% (Particle Dynamics) es equivalente a 100 mg de ibuprofeno. Para garantizar que la tableta satisfaga lo reivindicado en la etiqueta con el tiempo, se empleó un exceso de aproximadamente 43%.

Las composiciones anteriores, escaladas para la producción de 500 tabletas de 700 mg, fueron preparadas y las tabletas fueron comprimidas a partir de las mismas de acuerdo con el procedimiento descrito con relación a los ejemplos 1-4 anteriores.

Las tabletas preparadas a partir de esta composición (que contenían 0.25% de Carbómero 934P y 0.25% de PEG-5M) tenían ratas de desintegración satisfactorias y por disolución el ibuprofeno activo fue liberado rápidamente. Al masticarse las tabletas no evidenciaron sabor amargo del componente ibuprofeno. Lo que es más importante, no evidenciaron molestia en la garganta.

ES 2 323 264 T3

Los ejemplos 15 y 16 que siguen, demuestran que los medicamentos no recubiertos que causan el amargo y/o la molestia en la garganta tales como el ibuprofeno pueden ser utilizados en la composición de la presente invención.

Ejemplos 15-16

Tableta de Ibuprofeno Masticable

	Ingredientes	Miligramos por tableta	
		Ej. 15	Ej. 16
10	Ibuprofeno-50 (no recubierto, BASF)	100.000	100.000
	Manitol polvo	74.426	74.426
15	Manitol - Pearlitol® SD200	152.460	152.460
	Celulosa microcristalina	51.220	51.220
	Emdex®, Dextratos hidratados (Penwest)	209.044	205.544
20	Aspartame	20.000	20.000
	Crospovidona	14.000	14.000
	Acido cítrico (polvo anhidro)	9.600	9.600
25	Carbómero 934P	3.500	7.000
	Glicina USP	30.000	30.000
	Sílica Hidratada	14.000	14.000
	Talco USP	14.000	14.000
30	Estearato de magnesio	3.500	3.500
	Sabor	2.500	2.500
	Color	1.750	1.750

Las composiciones anteriores, escaladas para la producción de 500 tabletas de 700 mg, fueron preparadas y las tabletas fueron comprimidas a partir de las mismas de acuerdo con el procedimiento descrito con relación a los ejemplos 1-4 anteriores.

Las tabletas preparadas a partir de las composiciones de los ejemplos 15 y 16 (que contenían respectivamente 0.5% y 1% de Carbómero 934P e ibuprofeno no recubierto) tenían ratas de desintegración y por disolución el ibuprofeno activo fue liberado rápidamente. Al masticarse las tabletas no evidenciaron sabor amargo del componente ibuprofeno. Lo que es más importante, no evidenciaron molestia en la garganta.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes endulzantes tales como sacarosa, aspartame, glicina, sacarina de sodio o mezclas de los mismos.

Agentes de relleno y materiales que promueven el flujo, tales como dióxido de silicio, también pueden ser incluidos.

También puede emplearse ibuprofeno no recubierto; sin embargo, el sabor amargo y la molestia en la garganta causados por el ibuprofeno, aunque mejorados y bastante aceptables, pueden no ser totalmente superados. Así, se prefiere el uso de ibuprofeno recubierto. El recubrimiento debe ser seleccionado teniendo en mente que la meta es asegurar un enmascaramiento del sabor de un medicamento acoplado con una rápida liberación del medicamento.

El agente de enmascaramiento de sabor empleado en la invención presente es seleccionado del grupo consistente de Carbómero 934, Carbómero 971, Carbómero 974, PEG-5M y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el agente enmascarador del sabor es seleccionado del grupo consistente de Carbómero 934, Carbómero 974, PEG-5M y mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el agente enmascarador del sabor es seleccionado de grupo consistente de Carbómero 934, Carbómero 974 y mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el agente enmascarador del sabor es Carbómero 934.

Carbómero 934, Carbómero 971 y Carbómero 974 son, respectivamente, disponibles en B.F. Goodrich como Carbopol®934P NF, Carbopol®971P y Carbopol®974P NF.

ES 2 323 264 T3

El PEG-5M es disponible comercialmente en Union Carbide Corporation como Centry® Poliox® WSR N80 NF. Es también conocido como PEG-5000, lo que significa un polietilén glicol donde n tiene un valor promedio de aproximadamente 5000.

5 El agente enmascarador del sabor es empleado en una cantidad suficiente para enmascarar el sabor amargo y/o la molestia en la garganta que de otra manera se presentarían cuando una composición similar pero que no contiene el agente enmascarador de sabor, entra en contacto con la boca o con la mucosa de la garganta.

10 En general, el agente enmascarador del sabor está presente en la composición en una cantidad de 0.25% a 5.0% en peso, con base en el peso total de la composición.

Preferiblemente el agente enmascarador del sabor está presente en la composición en una cantidad de 0.5% a 3.0% en peso, con base en el peso total de la composición.

15 Más preferiblemente, el agente enmascarador del sabor está presente en una cantidad de 0.5% a 1% en peso, con base en el peso total de la composición.

20 Lo más preferiblemente, el agente enmascarador del sabor está presente en una cantidad de 0.5% en peso, con base en el peso total de la composición.

Es importante anotar que la presente invención puede ser aplicable a cualquier forma de dosificación que contenga un medicamento de sabor amargo y/o que cause molestia en la garganta, tal como ibuprofeno, y que entre en contacto con la mucosa oral o de la garganta.

25 Una dosis unitaria de la composición de la presente invención está en la forma de una tableta masticable. También se revelan una tableta de fusión rápida, masticable o una galleta de fusión rápida, una píldora, una grajea, polvo, goma de mascar o un líquido (por ejemplo solución, suspensión, gotas pediátricas, gotas para la nariz, atomizadores para la garganta, gargarismos o emulsión).

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición en forma de una tableta masticable que contiene un agente antiinflamatorio no esterooidal que tiene un sabor amargo y/o causa molestia en la garganta cuando entra en contacto con la mucosa de la boca o la garganta, **caracterizado** porque la composición es una mezcla que comprende
- 10 un dicho agente no esterooidal antiinflamatorio seleccionado del grupo consistente de ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno, y
- 10 un agente enmascarador del sabor seleccionado del grupo consistente de Carbómero 934, Carbómero 971, Carbómero 974, PEG-5M y mezclas de los mismos, en una cantidad de 0.25% a 5.0% en peso, con base en el peso total de la composición.
- 15 2. La composición, como se reivindica en la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio no esterooidal es ibuprofeno.
- 20 3. La composición, como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el agente enmascarador de sabor está presente en una cantidad de 0.5% a 3.0% en peso, con base en el peso total de la composición.
- 20 4. La composición, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde el agente enmascarador de sabor está presente en una cantidad de 0.5% a 1%, en peso, con base en el peso total de la composición.
- 25 5. La composición, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el agente enmascarador del sabor es seleccionado del grupo consistente de Carbómero 934, Carbómero 974 y mezclas de los mismos.
- 25 6. La composición, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el agente enmascarador del sabor es Carbómero 934.
- 30 7. La composición, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente enmascarador del sabor está presente en la composición en una cantidad de 0.5% en peso, con base en el peso total de la composición, donde el agente antiinflamatorio no esterooidal es ibuprofeno y donde este último está presente en una cantidad de 100 miligramos.
- 35 8. Uso de una composición en la forma de una tableta masticable que contiene ibuprofeno y un agente enmascarador del sabor seleccionado del grupo consistente de Carbómero 934, Carbómero 971, Carbómero 974, PEG-5M y mezclas de los mismos para la manufactura de un medicamento para reducir la molestia de garganta causada por poner en contacto la mucosa de la garganta con ibuprofeno.
- 40 9. El uso como se reivindica en la reivindicación 8, donde el agente enmascarador de sabor está presente en la composición en una cantidad de 0.25% a 5.0% en peso, con base en el peso total de la composición.

45

50

55

60

65