

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 202 601**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.1997 E 97917302 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **19.06.2013 EP 0904059**

54 Título: **Mejora del sabor de sustancias activas de medicamentos**

30 Prioridad:

**02.05.1996 DE 19617487**

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

**26.09.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, EUGEN;  
MÖSCHL, GERNOT y  
TALLAVAJHALA, SIVA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 202 601 T5

## DESCRIPCIÓN

Mejora del sabor de sustancias activas de medicamentos

5 La invención hace referencia a un procedimiento para mejorar la impresión gustativa de formulaciones sólidas, como por ejemplo de comprimidos que contienen sustancias activas o minerales, y concretamente tanto el sabor en sí mismo como también la percepción sensorial en la boca.

10 Los polioles y mezclas de polioles se emplean, en gran medida, como aditivos y sustancias portadoras que no provocan caries para las sustancias farmacéuticas, entre otras cosas comprimidos masticables y comprimidos de disolución oral y otros productos de la industria farmacéutica, y como comprimidos en la industria alimenticia. Se obtienen polioles generalmente mediante hidrogenación de los azúcares que forman su base. En forma sólida, pueden obtenerse bien mediante cristalización o bien también mediante secado por pulverización. La particular ventaja de algunos polioles consiste en el hecho que son adecuados también para la compresión sin agentes auxiliares y otros aditivos.

15 Los polioles conocidos, manitol, láctica, palatinita y xilitol son poco higroscópicos y muestran, sin embargo, características poco favorables en su forma de comprimidos, lo que se hace notar en una poca dureza de los comprimidos, y una elevada abrasión de los comprimidos y su recubrimiento. Fundamentalmente, se pretenden obtener durezas elevadas de los comprimidos, ya que las sustancias portadoras se emplean en poca cantidad en las formulaciones sólidas y las sustancias activas pueden reducir drásticamente la dureza de los comprimidos, de modo que una formulación dada no pueda realizarse en forma de comprimidos.

20 Mientras el lactitol, palatinita y xilitol no son usuales en la obtención de los comprimidos, el manitol se utiliza con frecuencia en formulaciones farmacéuticas.

25 El empleo de manitol, sin embargo, representa un elevado esfuerzo de trabajo ya que tiene que granularse en mojado, generalmente, antes de la compresión con el resto de los componentes de la formulación. El manitol también se encuentra disponible en el comercio y directamente en forma de comprimidos, con el que se consiguen, sin embargo, durezas únicamente insatisfactorias, en comparación con aquellas que se consiguen con el empleo de sorbitol.

30 Con sorbitol, obtenido particularmente mediante secado por pulverización, se consiguen una dureza muy buena de los comprimidos. Al mismo tiempo, los comprimidos obtenidos muestran superficies particularmente lisas. A partir de una publicación de Basedow et al., se conoce el hecho de que los comprimidos que contienen carbonato de calcio pueden ser realizados con sorbitol cristalino mediante compresión o secado por pulverización. No obstante, el grado higroscópico del sorbitol es mayor que la de otros polioles. Por ello se limita su utilidad. Tampoco se encuentra en este contexto ninguna referencia en la literatura donde se indique que mediante el uso de sorbitol u otro poliol podría mejorarse esencialmente la impresión gustativa de una formulación.

35 En la formulación de composiciones farmacéuticas administradas por vía oral, en muchos casos, la impresión gustativa que percibe el usuario presenta problemas, no sólo en las formas de aplicación líquidas. Particularmente, a la hora de masticar comprimidos antiácidos se puede percibir un sabor calcáreo que resulta desagradable. Se han realizado varios intentos de enmascarar este sabor calcáreo mediante aditivos diversos con poco éxito. Los antiácidos conocidos, por otra parte, proporcionan un sabor calcáreo y jabonoso no deseado, que únicamente puede atenuarse ligeramente mediante aditivos convencionales, pero que se produce nuevamente en gran parte al masticar.

40 Se ha observado también la presencia de un sabor que resulta problemático extremadamente amargo en diversas sustancias activas. Aún no se ha conseguido un enmascaramiento de sustancias activas particularmente amargos o calcáreos, también mediante la adición de sustancias saborizantes o aromatizantes. Existe, ciertamente, la posibilidad de proporcionar un recubrimiento a los comprimidos que contienen las sustancias activas correspondientes, pero este método, sin embargo, no resulta adecuado, si se pretende una rápida absorción del producto activo a través de la mucosa bucal, que se lleva a cabo ya al masticar los comprimidos.

45 Igualmente, se plantean exigencias particulares en cuanto a la superficie de los comprimidos de disolución oral, como por ejemplo comprimidos para la garganta. Se desea en este caso una superficie lisa del propio comprimido, que se mantenga mientras se absorbe y que no se haga rugosa de manera gradual.

50 Actualmente, en el sector vinculado a los complementos nutricionales (suplementos vitamínicos y minerales), se ofrecen en creciente medida comprimidos de disolución oral y sobre todo masticables. Particularmente, en el caso de comprimidos para el enriquecimiento de productos minerales el porcentaje de la sustancia portadora es muy bajo, de manera que la impresión gustativa se forma, en gran medida, por el producto mineral correspondiente.

En la obtención de formulaciones sólidas se intenta, además, emplear sustancias activas directamente compresibles (sustancias activas DC) para reducir costes de producción.

5 Es objeto de la presente invención el proporcionar un procedimiento mediante el cual se mejore, por un lado, la impresión gustativa de formulaciones sólidas, pero también mediante el cual, al mismo tiempo, se influya de manera ventajosa en la impresión sensorial dejada en la boca por los productos obtenidos.

Se ha demostrado ahora que puede mejorarse la impresión gustativa de formulaciones sólidas, de tal manera, que se obtiene una composición que contiene uno o varias sustancias activas, que se pueden obtener mediante granulación en lecho fluidizado con al menos un poliol, mediante compresión en una forma de administración sólida.

10 El objeto de la invención es, por consiguiente, un procedimiento para la obtención de sustancias activas DC que contribuyen a la mejora de la impresión gustativa de formulaciones sólidas que contienen uno o más sustancias activas, caracterizado porque se obtiene una formulación que contiene una o más sustancias activas, que obtienen mediante granulación en lecho fluidizado con al menos un poliol, preparada mediante compresión en una forma de presentación sólida. La cantidad total empleada de poliol ha de seleccionarse, en este caso, de tal manera que la mezcla de sustancias en forma de polvo obtenida según el procedimiento de la invención, contenga de un 10 hasta  
15 un 90 % en peso, particularmente de un 25 hasta un 75 % en peso.

La composición esencial se obtiene, en este caso, mediante solución de al menos un poliol en agua, y solución o suspensión de al menos una sustancia activa en un disolvente, y fluidificación de la mezcla acuosa obtenida en una corriente de aire con una temperatura desde 40 hasta 120 °C.

20 A la mezcla acuosa se le pueden agregar sustancias correctoras del sabor y, dado el caso, colorantes antes de la granulación en lecho fluidizado. Como sustancias correctoras del sabor entran en consideración, entre otras cosas, productos edulcorantes naturales o sintéticos del grupo de sacarina, Aspartamo®, Acesulfamo K, Neohesperidina DC, sucralosa, taumatina o esteviósido. Como polioles pueden emplearse aquellos del grupo de sorbitol, manitol, lactitol, isomaltol, maltitol, eritritol o xilitol. Estos pueden estar contenidos en el producto obtenido en una cantidad de un 10 hasta un 90 % en peso, particularmente de un 25 hasta un 75 % en peso.

25 A través del procedimiento conforme a la invención se obtienen formulaciones sólidas con una impresión gustativa mejorada. Estas formulaciones pueden contener, por un lado, productos minerales del grupo de sales de Ca, de Mg, de Na, de K, de Fe y de Zn fisiológicamente compatibles, en una cantidad de un 0,1 hasta un 90 % en peso, particularmente de un 25 hasta un 75 % en peso, dado el caso, elementos en trazas, así como una o más vitaminas y, dado el caso, una o varias sustancias activas con un eventual sabor amargo.

30 Las formulaciones obtenidas según el procedimiento conforme a la invención, pueden contener una o varias sustancias activas farmacéuticas. Las sustancias activas de este tipo pueden encontrarse en productos antiácidos, antialérgicos, analgésicos, hormonas, esteroides, estrógenos, anticonceptivos, agentes de descongestión nasal, antagónicos de H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, estimulantes de β<sub>2</sub>, dilatadores de los vasos sanguíneos, antihipertensivos, agentes de prevención de infecciones, laxantes, antitusivos, dilatadores de los bronquios, agentes contra dolores de la garganta, bismuto y sus sales, hongos, antibióticos, estimulantes (como, por ejemplo, anfetaminas) alcaloides, agentes  
35 reductores de la hiperglucemia orales, diuréticos, agentes reductores del colesterol, combinaciones de diferentes agentes farmacéuticamente activos u otros. Estas sustancias activas pueden encontrarse en cantidades de un 0,1 hasta un 70 % en peso.

40 Las sustancias activas pueden presentarse como partículas recubiertas, liposomas o micropartículas. Como recubrimiento pueden utilizarse sustancias habituales y empleadas en la farmacología. El tamaño de partículas de las sustancias activas asciende preferentemente de 0,1 hasta 800 μm, con una densidad aparente de 0,15 hasta 1 g/cm<sup>3</sup>.

Las indicaciones en % en peso señaladas en el texto anterior, deben comprenderse de modo tal que la selección de los porcentajes en peso de las sustancias empleadas no sobrepase la suma de 100.

45 La denominación poliol hace referencia a alcoholes sacáridos de la fórmula general CH<sub>2</sub>OH-(CHOH)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OH,

donde n significa 2 a 6, preferentemente 3 a 4, así como sus anhídridos dímeros, en particular C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>11</sub>.

50 La denominación polioles se emplea en particular para hexitoles como sorbitol y manitol, pentitoles como xilitol, pero son posibles también polialcoholes con 4 átomos de carbono como eritritol, o polialcoholes con 12 átomos de carbono como lactitol o maltitol. La denominación polioles, sin embargo, se utiliza también para carbohidratos adecuados.

La granulación en lecho fluidizado se realiza tal como se describe en "Einführung in die thermische Verfahrenstechnik" ("Introducción a la ingeniería de procesos térmicos") de P. Grassmann, F. Widmer.

5 En base a la forma de obtención particular mediante pulverización de una solución acuosa, es posible repartir aditivos hidrosolubles y no hidrosolubles, como, por ejemplo, ácido cítrico, productos edulcorantes, particularmente Acesulfamo K, Aspartamo®, sacarina, ciclamato, sucralosa, Neohesperidina DC, colorantes así como productos farmacéuticamente activos, como por ejemplo analgésicos, antiácidos y similares, vitaminas y, dado el caso, elementos en trazas, de forma homogénea en las composiciones según la invención o bien en las formulaciones sólidas y en los comprimidos obtenidos de las mismas.

10 El experto en el arte conoce los aglutinantes a ser agregados en caso necesario, los cuales se utilizan para aumentar la solidez de la composición. Como aglutinantes son preferentes derivados de celulosa, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o almidón.

Las composiciones de poliol así caracterizadas, muestran una serie de propiedades ventajosas para su formación en comprimidos:

15 sorprendentemente puede observarse que mediante el procedimiento según la invención, con la utilización de las composiciones según la invención, pueden obtenerse formulaciones sólidas, particularmente comprimidos, con una impresión gustativa y con una sensación sensorial en la boca consideradamente mejoradas. Se trata en este caso, por tanto, de formulaciones de sustancias activas directamente compresibles (sustancias activas DC).

20 En la utilización de formulaciones con un contenido de producto mineral elevado de hasta un 90 % en peso, se encuentran, por un lado, propiedades para su formación en comprimidos drásticamente mejoradas, y, por otro lado, los comprimidos así obtenidos, durante el procedimiento de envasado, se caracterizan por una abrasión esencialmente más reducida. También en la utilización de las composiciones según la invención con la misma fuerza de compresión, tal como se aplica en las formulaciones conocidas que contienen poliol, se obtienen comprimidos con superficies más lisas. Esta sensación mejorada en la boca, apreciada en un comienzo, se encuentra también al masticar o en la disolución oral, ya que el sabor calcáreo o, en un caso dado, jabonoso habitual en otros casos, es enmascarado en gran medida. De manera sorprendente, no sólo se mejora la formación de sabor de estos comprimidos de productos minerales. También las formulaciones en las que se incorporan sustancias activas de sabor amargo pueden apreciarse con un sabor esencialmente mejor, ya que el sabor amargo no se percibe de forma tan extrema.

30 Los ejemplos siguientes son adecuados para ilustrar mejor la invención descrita y reivindicada, pero no deben considerarse como limitativos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Comprimido analgésico

Composición de la mezcla del comprimido:

35

Ácido acetilsalicílico (ASS)	74,0 %
Porcentaje de sorbitol (calidad instantánea agregada por mezcla o bien pulverizado con ASS)	24,5 %
Acesulfamo K	0,5 %
Estearato de magnesio	1,0 %

#### Comparación de los comprimidos y del sabor

Obtención de una mezcla mecánica:

El ASS se pulveriza finamente mediante molturación y se tritura con Sorbitol instantáneo en la mezcladora vibratoria Turbula, incluyendo el producto edulcorante micronizado ASK. A continuación se efectúa un tamizado para el desaglomerado con un tamiz de 1 mm y la mezcla posterior con estearato de magnesio, y posteriormente la formación en comprimidos.

5 Obtención del material copulverizado de los comprimidos

El ASS triturado y finamente pulverizado se dispone parcialmente (aproximadamente un 5 %) en el lecho fluidizado, y se dispersa el resto en la proporción de aproximadamente 1 : 1 en la solución de sorbitol. Se mantiene intacta la dispersión mediante agitación y se pulveriza con el edulcorante ASK directamente al lecho fluidizado, con una evaporación de agua simultánea.

10 El granulado pulverizado relativamente fino, obtenido de esa manera, se mezcla con un 1 % de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla obtenida se forma directamente en comprimidos.

Resultados

	Mezcla mecánica	Material copulverizado
Aspecto	mezcla poco fluible, cuyos dos componentes principales son apreciables	granulado para la formación de comprimidos homogéneo, perfectamente esparcible
Formación de comprimidos: 500 mg fuerza de compresión 10 kN		
Dureza de comprimido	90 N	210 N
Abrasión (Friab)	Un 0,6 %	un 0,3 %
Impresión sensorial	sabor dominado por ácido, rugosidad superficial elevada del comprimido	sabor dulce ácido suavizado, percepción agradable al masticar (superficie lisa, poco absorbente)

15 **Ejemplo 2**

Comprimido de vitamina

Ácido ascórbico	87,7 %
Sorbitol un 10,0 %,	0,7 %
Aroma de naranja (en forma de polvo)	0,7 %,
Acesulfamo K	0,6 %
Estearato de magnesio	1,0 %

20 Obtención de una mezcla mecánica:

## ES 2 202 601 T5

El ácido ascórbico finamente cristalino se tritura de manera exhaustiva en la mezcladora vibratoria Turbula con sorbitol instantáneo (granulado inferior a 0,3 mm), sustancia edulcorante y aroma. A continuación se aplica por tamizado el lubricante de estearato de magnesio y se incorpora por mezcla.

Obtención de material copulverizado para formación de comprimidos:

- 5 Se disuelven ácido ascórbico, sorbitol y producto edulcorante con aproximadamente un 40 % de porcentaje de producto sólido en agua a 40°C, y se pulveriza sobre un lecho compuesto igualmente de núcleos cristalinos (porcentaje en la totalidad de la masa aproximadamente un 15 %) en el aparato de centrifugado. El granulado pulverizado se mezcla antes de la formación de comprimidos, con el mismo aroma y estearato de magnesio.

### Resultados

	Mezcla mecánica	Material copulverizado
Aspecto	las partículas de sorbitol pueden observarse individualmente	homogéneo, granulado en forma de comprimidos homogéneos y bien esparcibles
Entabletado: Cantidad: 500 mg Fuerza de compresión 20 kN		
Dureza de tabletas	20 N	160 N
Abrasión (Friab)	un 22 %	un 0,2 %
Impresión sensorial	Tabletas demasiado blandas, superficie rugosa, (resultado no aceptable)	tableta de vitamina sC agridulce con superficie lisa y propiedades de masticado agradable

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para mejorar la impresión gustativa de formulaciones sólidas que contienen uno o más sustancias activas, **caracterizado porque** se prepara una composición que contiene una o más sustancias activas, que se puede obtener mediante granulación en lecho fluidizado, en la que al menos un poliol o bien carbohidrato se disuelve en agua, y al menos un producto activo se disuelve o suspende en un disolvente y se fluidiza la mezcla acuosa obtenida en una corriente de aire a una temperatura de 40 hasta 120 °C, mediante compresión directa en una forma de administración sólida.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** las composiciones obtenidas mediante granulación en lecho fluidizado se encuentran constituidas por formulaciones de sustancias activas directamente compresibles.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** se utiliza una composición que contiene sustancias correctoras del sabor y, de manera opcional, colorantes.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se utiliza una composición que contiene un producto edulcorante natural o sintético.
- 15 5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado porque** se utiliza una composición que contiene un producto edulcorante seleccionado del grupo de sacarina, Aspartamo®, Acesulfamo K, Neohesperidina DC, sucralosa, taumatina y esteviósido.
- 20 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se utiliza una composición que contiene, al menos, uno o más poliol(es) seleccionado(s) del grupo formado por sorbitol, manitol, lactitol, isomaltol, maltitol, eritritol y xilitol.

Diagrama 5

Fuerza de compresión - Perfil de durezas

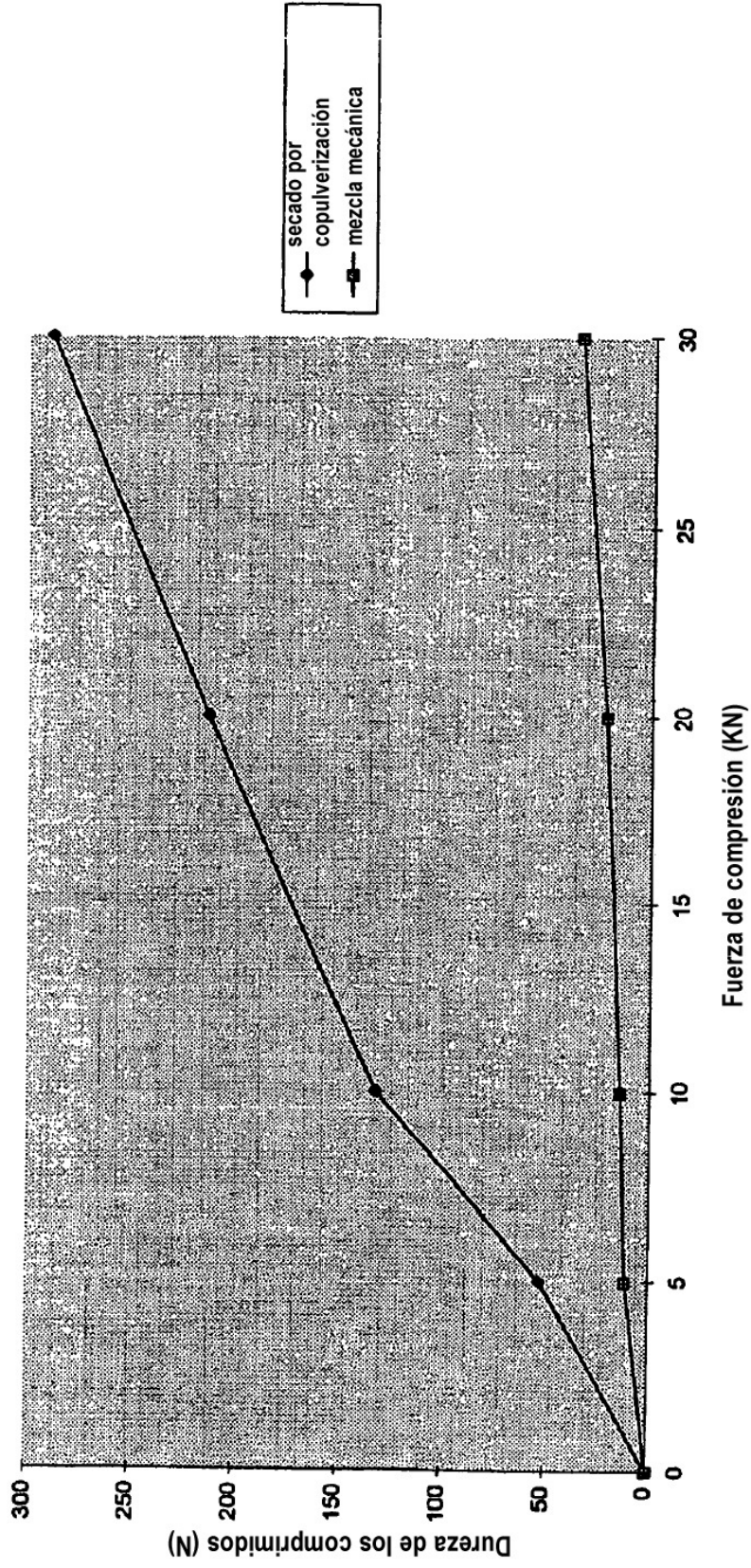
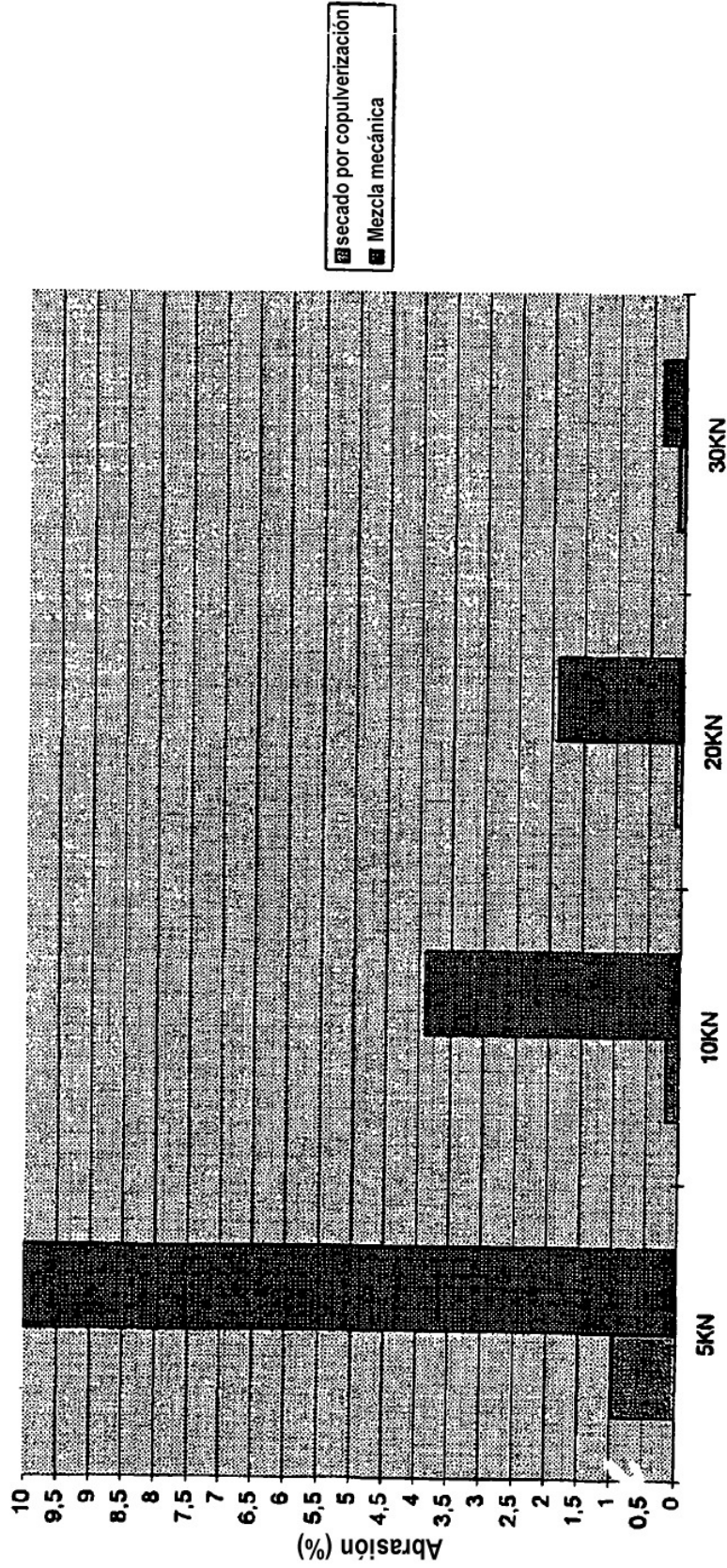


FIG.1

Diagrama 7

Abrasión



Fuerza de compresión (KN)

página 1