



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 599**

51 Int. Cl.:

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06717339 .3**

96 Fecha de presentación : **04.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1830814**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Sistema de enmascaramiento del sabor para fármacos no plastificantes.**

30 Prioridad: **06.01.2005 US 641807 P**
10.01.2005 US 642619 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.09.2009

73 Titular/es: **CIMA LABS Inc.**
10000 Valley View Road
Eden Prairie, Minnesota 55344-9361, US

72 Inventor/es: **Habib, Walid y**
Moe, Derek

74 Agente: **Arizti Acha, Mónica**

ES 2 325 599 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

Sistema de enmascaramiento del sabor para fármacos no plastificantes.

5 Antecedentes de la invención

Existen muchas ventajas para cambiar el sistema de administración y el formato de un fármaco establecido. Algunos fármacos que se encuentran sólo en comprimidos tragables pueden ser difíciles de tragar por los pacientes, particularmente los ancianos y los niños pequeños. El desarrollo de formas farmacéuticas que pueden disgregarse fácilmente en la boca de un paciente es una ventaja tremenda cuando sea posible. Sin embargo, es importante que tales formas farmacéuticas sean organolépticamente agradables, es decir, que no proporcionen una sensación relativamente arenosa de modo que su ingestión se haga desagradable. Además, los comprimidos que se disgregan en la boca exponen a menudo al paciente al sabor del principio activo que, de manera no infrecuente, es espantoso.

Se conocen tecnologías de enmascaramiento del sabor. Sin embargo, no todas las tecnologías de enmascaramiento del sabor pueden funcionar con cada fármaco. En ciertos casos, diversas tecnologías de enmascaramiento del sabor pueden interferir con la disgregación, proporcionar un enmascaramiento del sabor inadecuado para un principio activo dado o, de manera igual de importante, interferir con las propiedades farmacocinéticas o de biodisponibilidad del fármaco en relación con un comprimido tragable. Además, el diseño y la producción de formas farmacéuticas disgregables que tienen sabor enmascarado pueden aumentar el gasto de la forma farmacéutica en comparación con simplemente comprimir directamente un comprimido. A menudo, estos sistemas requieren operaciones de recubrimiento y algunas veces múltiples operaciones de recubrimiento, que pueden ser difíciles y caras. También puede requerirse que el aparato de recubrimiento se limpie entre sucesivas operaciones de recubrimiento o que se hagan grandes gastos de capital para adquirir dos o más aparatos de recubrimiento.

Un sistema que eliminase la necesidad de múltiples aparatos de recubrimiento o la limpieza de múltiples aparatos sería una gran ventaja.

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención es el mezclado, la disolución o la dispersión de un principio activo farmacéutico ("API", *active pharmaceutical ingredient*) no plastificante directamente con o en un material de enmascaramiento del sabor y el uso del material resultante como recubrimiento de enmascaramiento del sabor. También se contempla el recubrimiento resultante.

Otro aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica de sabor enmascarado que comprende un soporte sólido, al menos una capa que contiene API que cubre al menos una parte del soporte sólido y al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de la capa que contiene API. El soporte sólido puede recubrirse previamente con una o más capas sobre las que se recubre(n) la(s) capa(s) que contiene(n) API. La capa que contiene API comprende al menos un API y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor. La capa de sobrerrecubrimiento puede ser de cualquier material, pero es preferiblemente de al menos uno de al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor o un material que depende del pH y se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menos. El recubrimiento y sobrerrecubrimiento de enmascaramiento del sabor pueden ser del mismo material, no incluyendo este último el API.

En un aspecto, la formulación o forma farmacéutica preparada a partir de la misma también incluye al menos un componente adicional generalmente mezclado con o granulado con las partículas de sabor enmascarado. El componente adicional se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, disgregantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y vehículos.

En una realización, el primer y el segundo materiales de enmascaramiento del sabor usados en la capa que contiene API y la capa de sobrerrecubrimiento respectivamente están compuestos del mismo material. En una realización, ambos están compuestos de un polímero o copolímero cuya solubilidad depende del pH y que se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o inferior, y más preferiblemente de aproximadamente 6,0 o inferior, y lo más preferiblemente, un copolímero o polímero acrílico.

En otro aspecto de la presente invención, la capa de sobrerrecubrimiento no incluye ningún principio activo farmacéutico, aparte de cualquiera que pueda lixiviarse en, o que se disponga en la superficie de contacto entre las capas de sobrerrecubrimiento y las que contienen API o que esté presente en cantidades de menor importancia, es decir, inferiores al 3% de la cantidad total de API.

En otra realización según la presente invención, la formulación de sabor enmascarado puede incluir más de una capa que contiene API y/o más de una capa de sobrerrecubrimiento. Cuando está presente una pluralidad de tales capas, pueden estratificarse en cualquier orden. Por ejemplo, el soporte sólido puede recubrirse con una capa que contiene API, que a su vez puede recubrirse con una capa de sobrerrecubrimiento, que a su vez puede recubrirse con una capa que contiene API, que a su vez puede recubrirse con una segunda capa que contiene API y, finalmente, una segunda capa de sobrerrecubrimiento. Como otra realización, el soporte sólido puede recubrirse con una primera capa que contiene API, una segunda capa que contiene API y una capa de sobrerrecubrimiento que recubre al menos

una parte de dicha segunda capa que contiene API. Cuando está presente una pluralidad de capas que contienen API, dichas capas pueden contener el/los mismo(s) o diferente(s) API y/o material(es) de enmascaramiento del sabor. Tal como se estableció previamente, el soporte sólido puede recubrirse con una o más capas de subrecubrimiento antes de la aplicación de la(s) capa(s) que contiene(n) API.

Otro aspecto de la presente invención es una forma farmacéutica destinada a colocarse en la boca y disgregarse/disolverse en la boca antes de tragarse. La forma farmacéutica según este aspecto de la presente invención incluye una formulación de sabor enmascarado tal como se da a conocer en el presente documento que comprende un soporte sólido, al menos una capa que contiene API que cubre al menos una parte del soporte sólido y al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de la capa que contiene API o puede contener una pluralidad de capas tal como se describió anteriormente. La forma farmacéutica también incluye al menos un componente adicional en forma de una carga, un lubricante, disgregante, aglutinante, deslizante, par efervescente, colorante, aroma, lubricante, recubrimiento y/o vehículo. Las formas farmacéuticas resultantes están en forma de un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, una tapa de gel, un polvo, una goma, una película, un jarabe, un líquido o una suspensión.

En una realización preferida, la forma farmacéutica es una forma farmacéutica sólida destinada a disgregarse y/o disolverse en la boca de un paciente, preferiblemente en un periodo de dos minutos o menos, más preferiblemente de 90 segundos o menos e incluso más preferiblemente de 60 segundos o menos. Esta forma farmacéutica se selecciona a menudo de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, gomas y películas.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica sólida que está destinada a disgregarse en la boca de un paciente, preferiblemente en un periodo de dos minutos o menos, más preferiblemente de 90 segundos o menos e incluso más preferiblemente de 60 segundos o menos. Esta forma farmacéutica se selecciona a menudo de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos y películas. En una realización particularmente preferida, esta disgregación rápida se logra sin pérdida del enmascaramiento del sabor. El enmascaramiento del sabor puede estimarse mostrando que una forma farmacéutica proporciona una liberación de no más de aproximadamente el 45% de su contenido en API en el plazo de aproximadamente 5 minutos cuando se somete a prueba usando una prueba de paletas USP 2 tal como se describe en el presente documento en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,8.

La presente invención también proporciona diversos métodos de preparación de una forma farmacéutica y/o formulación de sabor enmascarado. Un método de este tipo comprende las etapas de mezclar al menos un API no plastificante con al menos un primer material de enmascaramiento del sabor y al menos un disolvente. Esto forma una primera mezcla de enmascaramiento del sabor. Entonces se recubre el soporte sólido, al menos en parte, con la primera mezcla de enmascaramiento del sabor para formar una capa que contiene API y preferiblemente se deja secar. El soporte sólido recubierto con la capa que contiene API se recubre entonces con una capa de sobrerrecubrimiento que comprende una segunda mezcla de enmascaramiento del sabor, que está compuesta en sí misma por al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor y al menos un disolvente para formar una capa de sobrerrecubrimiento. De nuevo, el primer material de enmascaramiento del sabor y el segundo material de enmascaramiento del sabor pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Este procedimiento puede modificarse para que incluya la aplicación de más de una de cada una de las capas tal como se describió anteriormente. Los materiales de enmascaramiento del sabor resultantes pueden mezclarse entonces con uno o más componentes adicionales y conformarse en una forma farmacéutica, tal como, por ejemplo, comprimiéndose para dar un comprimido.

La presente invención se refiere a una formulación de sabor enmascarado para tratar o prevenir un estado. Cualquier principio activo farmacéutico que se califique como no plastificante podría incorporarse en las formulaciones según la presente invención. Podría usarse un API de este tipo en las formulaciones y formas farmacéuticas de la invención para tratar, prevenir o afectar a un estado en un paciente para el que se usa generalmente ese API o para el que un médico lo considera apropiado. El método supone administrar a un sujeto que necesita el tratamiento o la prevención de un estado, una forma farmacéutica disgregable por vía oral que comprende al menos un soporte sólido, al menos una capa que contiene API que cubre al menos una parte del al menos un soporte sólido y al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de la al menos una capa que contiene API, colocar la forma farmacéutica disgregable por vía oral en la boca del sujeto, mantener la forma farmacéutica en la boca durante un tiempo que es suficiente para permitir que la forma farmacéutica, o partes de la misma, se disgreguen y/o disuelvan, y tragar el material disgregado y/o disuelto resultante. En una realización preferida, la al menos una capa que contiene API comprende alprazolam y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor y la capa de sobrerrecubrimiento comprende al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor.

La forma farmacéutica también incluye preferiblemente al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y vehículos. En una realización particularmente preferida, la forma farmacéutica disgregable por vía oral está en forma de un comprimido obtenido por compresión que puede disgregarse/disolverse en la boca de un paciente en el plazo de aproximadamente 2 minutos o tiene más preferiblemente 90 segundos o menos y lo más preferiblemente 60 segundos o menos.

En otra realización, el procedimiento de tratamiento de los pacientes también implica observar al paciente durante un periodo de tiempo suficiente para garantizar la disgregación de la forma farmacéutica y que el paciente la trague, reduciendo así la posibilidad de que el paciente esconda la forma farmacéutica en su boca, sólo para escupirla cuando el profesional sanitario se de la vuelta. No es necesario vigilar al paciente en todos los casos. De hecho, según otro

ES 2 325 599 T3

aspecto se proporciona un método de tratamiento de un paciente que necesita el mismo colocando un comprimido según la presente invención en la boca del paciente y permitiendo que se disgregue y/o disuelva al menos parcialmente seguido por tragarlo con saliva. En una realización preferida, se coloca sobre la parte superior de la lengua donde se disuelve/disgrega en el plazo de algunos segundos antes de tragarse.

Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden tragarse con agua. Sin embargo, son preferiblemente disgregables por vía oral y no se necesita tomar agua.

La presente invención proporciona numerosas ventajas. Por ejemplo, puede disolverse o dispersarse Eudragit E-100 en varios disolventes tales como alcohol o agua. Esto permite disolver o suspender fármacos que, por ejemplo, son incompatibles o insolubles en agua. La pulverización de la mezcla resultante sobre la superficie de un soporte sólido ayuda a reducir el área superficial del fármaco expuesta global, ayudando al enmascaramiento del sabor mediante la reducción del grado de exposición. Además, Eudragit E-100 puede proporcionar enmascaramiento del sabor por sí mismo. Esto potencia adicionalmente el enmascaramiento del sabor global logrado según la presente invención.

Eudragit E-100 usado en este tipo de formulación no sólo proporciona un enmascaramiento del sabor superior, sino que actúa como un buen aglutinante y es relativamente no pegajoso y se procesa fácilmente. Esto mejora la trabajabilidad, la uniformidad del contenido y similares. Además, debido a que el recubrimiento de enmascaramiento del sabor usado en la capa de sobrerrecubrimiento y el recubrimiento de enmascaramiento del sabor contenido en la capa de API pueden prepararse del mismo material, no se necesita usar un segundo aparato de recubrimiento ni interrumpir necesariamente el procedimiento para limpiar y reconfigurar para obtener un recubrimiento usando un material separado. De hecho, sin interrupción significativa e incluso sin secar, se puede detener la alimentación del material que contiene API y comenzar la alimentación en el material de sobrerrecubrimiento. Esto puede ahorrar un considerable tiempo de procesamiento sin sacrificar el rendimiento.

Todavía en otra realización, se proporciona un comprimido disgregable por vía oral que puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos incluyendo, sin limitación, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento que incluyen un soporte sólido, una capa que contiene API y una capa de sobrerrecubrimiento, y que proporciona una liberación de no más de aproximadamente el 45% de su contenido en API en el plazo de aproximadamente 5 minutos cuando se somete a prueba mediante un aparato USP 2 usando una prueba de paletas USP 2 tal como se describe en el presente documento en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,8. Todavía en otra realización, se proporciona un comprimido disgregable por vía oral que puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos y que proporciona una liberación de no menos de aproximadamente el 85% de su contenido en API en el plazo de aproximadamente 5 minutos cuando se somete a prueba usando una prueba de paletas USP 2 tal como se describe en el presente documento en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,0. En otra realización, cumplirá ambas normas anteriores.

También se proporciona un método de evaluación de la capacidad de enmascaramiento del sabor de una formulación incluyendo pero sin limitarse a formulaciones que pueden disgregarse y/o disolverse por vía oral. En una realización, el método incluye la etapa de someter a prueba una forma farmacéutica en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,8 usando un aparato USP 2 y una prueba de paletas USP 2 y determinar si se libera o no más de aproximadamente el 45% del contenido en API en el plazo de aproximadamente 5 minutos.

En otra realización, el material de la capa que contiene API, por ejemplo, la combinación del API y el primer material de enmascaramiento del sabor, puede usarse como aglutinante de granulación. El granulado resultante puede recubrirse con la una o más capas de sobrerrecubrimiento directamente o puede recubrirse en primer lugar con una o más capas que contienen API antes de la aplicación de una o más capas de sobrerrecubrimiento. Esta formulación puede mezclarse entonces con uno o más componentes adicionales tal como se describió anteriormente y formularse en formas farmacéuticas.

En otra realización, se proporciona un comprimido que puede disgregarse/disolverse por vía oral ("ODT") que contiene API que proporciona un enmascaramiento del sabor adecuado tal como se mide mediante un análisis de amargor.

En otra realización, se proporciona una formulación de sabor enmascarado que comprende: un soporte sólido, al menos una capa que contiene API no plastificante que cubre al menos una parte del soporte sólido y al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de la capa que contiene API no plastificante. La capa que contiene API no plastificante comprende API no plastificante y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor y la capa de sobrerrecubrimiento comprende al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor. En un aspecto de esta realización, el primer y/o el segundo materiales de enmascaramiento del sabor dependen del pH y se vuelven solubles a un pH de aproximadamente 6,5 o menos.

Y todavía en otra realización, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende: un API no plastificante y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor. La forma farmacéutica se disgrega en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos y proporciona una liberación de no más de aproximadamente el 45% de su contenido en el API no plastificante en el plazo de aproximadamente 5 minutos cuando se somete a prueba mediante una prueba de paletas USP 2 en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,8 y proporciona una liberación de no menos de aproximadamente el 85% de su contenido en el API no plastificante en el plazo de

aproximadamente 5 minutos cuando se somete a prueba mediante una prueba de paletas USP 2 en un medio que tiene un pH de aproximadamente 6,0.

En otra realización, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende: el API no plastificante y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor. La forma farmacéutica disgregable por vía oral puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos. El al menos un primer material de enmascaramiento del sabor depende del pH y se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menos.

Descripción detallada

Durante toda la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones, la palabra “comprende(n)” y variaciones de la palabra, tales como “que comprende(n)” y “comprende”, así como “tienen”, “que tiene(n)”, “incluye”, “incluyen” y “que incluye(n)” y variaciones de las mismas, significa que los materiales, elementos o las etapas nombrados a los que se refiere son esenciales, pero pueden añadirse otros materiales, elementos o etapas y formar todavía una construcción con el alcance de la reivindicación o descripción. Cuando se menciona al describir la invención y en una reivindicación, significa que la invención y lo que se reivindica se considera con respecto a lo que sigue y potencialmente más. Estos términos, particularmente cuando se aplican a las reivindicaciones, son inclusivos o de extremos abiertos y no excluyen etapas, métodos o elementos adicionales no mencionados. El término “entre” tal como se usa junto con un intervalo incluye los puntos finales a menos que el contexto sugiera lo contrario. Todas las referencias a pruebas son a temperatura ambiente (20-25°C) a menos que se especifique lo contrario y todas las referencias a temperatura son en grados centígrados a menos que se especifique lo contrario.

En el presente contexto, “que consiste esencialmente en” quiere decir que excluye cualquier excipiente o combinación de excipientes o, según sea apropiado, cualquier cantidad de cualquier excipiente o combinación de excipientes, así como cualquier sustancia de ajuste del pH o cualquier cantidad de sustancia de ajuste del pH que altere las características básicas y novedosas de la invención.

Un soporte sólido según la presente invención puede estar compuesto por cualquier material útil para la estratificación según ésta y otras aplicaciones farmacéuticas convencionales. Estos pueden incluir, sin limitación, partículas, cristales, granulados, cápsulas, micropartículas, microgránulos, microcristales o microcápsulas. Partículas, gránulos y cristales tienen su significado tradicional. “Cápsula”, según la presente invención, incluye generalmente recipientes huecos, esféricos tales como liposomas, micelas y similares. Estos pueden secarse. Los soportes sólidos pueden estar compuestos de cualquiera de varios materiales o mezclas de los mismos incluyendo partículas creadas a partir de uno o más de los materiales de enmascaramiento del sabor, polímeros, fosfato de dicalcio sólido y similares. Sin embargo, en una realización preferida, los soportes sólidos están compuestos por un azúcar. “Azúcar” según la presente invención incluye generalmente otras formas de hidratos de carbono tales como, por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares, así como celulosas y celulosas modificadas. Estos incluyen, sin limitación, sacarosa, manitol (secado por pulverización y granular), lactosa y celulosa microcristalina. Los más preferidos según la presente invención son sacarosa y celulosa microcristalina. Están disponibles esferas de sacarosa útiles de Paulaur corporation, 105 Melrich Road, Cranbury, NJ 08512. Se venden esferas microcristalinas útiles por Asahi Kasei Chemicals Corp, con la siguiente dirección: Hibiya-Mitsui edificio 1-2 Yurakucho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-8440 Japón con la designación CELPHERES.

El tamaño del soporte sólido puede variar considerablemente, entre otras cosas, con la aplicación, el volumen del soporte sólido que se usará en la formulación, el tipo de forma farmacéutica en la que se incluirá y el espesor de las capas con las que se recubrirá. Los soportes sólidos que son demasiado pequeños pueden ser difíciles de recubrir. Puede ser difícil trabajar con soportes sólidos que son demasiado grandes, pueden afectar a la uniformidad del contenido y pueden proporcionar una sensación organoléptica desagradable en la boca. Por supuesto, cuando mayor sea el tamaño de partícula, menor será el área superficial del API que se proporcionará en la boca reduciendo así la exposición potencial en las papilas gustativas y otros órganos sensoriales dentro de la boca, potenciando adicionalmente el enmascaramiento del sabor. El tamaño también puede variar dependiendo del uso de subrecubrimientos. Por tanto, podría aplicarse una capa de subrecubrimiento de E-100 al soporte sólido antes de la aplicación de una capa que contiene API.

Según la presente invención, el tamaño del soporte sólido es preferiblemente de entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 1.000 micras, más preferiblemente de entre aproximadamente 20 micras y 600 micras. Esto significa que al menos aproximadamente el 90% del soporte sólido, en peso, se encuentra dentro de estos intervalos basándose en el tamizado. En una realización más preferida, el soporte sólido tendrá predominantemente más de un 50% que se encuentra dentro de un punto de corte de tamiz de malla de 60 a 80. Más particularmente, la cantidad en peso mayor de 300 μm es de aproximadamente el 0%, la cantidad en peso mayor de 250 μm es inferior a aproximadamente el 10%, la cantidad entre aproximadamente 180 y aproximadamente 250 μm es de aproximadamente el 90% o más y la cantidad en peso inferior a 180 μm es de aproximadamente el 10% o menos.

También puede preferirse un punto de corte de tamiz de malla de 45-60 con porcentajes similares. De nuevo, aproximadamente el 90% de las partículas debe estar entre aproximadamente 250 micras y aproximadamente 350 micras. Esto se mide como anteriormente. “Micro” en el contexto de soportes sólidos significa un soporte sólido que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 50 micras. Preferiblemente, el soporte sólido es sustancialmente esférico aunque las dimensiones de las partículas pueden variar y pueden ser, sin limitación, elípticas, generalmente con forma ovalada, con forma de varilla, con forma regular y/o irregular.

Al menos una capa que contiene API cubre al menos una parte del soporte sólido. Por “que cubre al menos una parte” en el contexto de la capa que contiene API, se entiende que no se necesita cubrir el área superficial completa de cada partícula como soporte sólido. De hecho, aunque que la eficacia del sistema se mejora considerablemente mediante el uso de un recubrimiento sustancialmente completo y uniforme, reduciendo así el número de partículas de soporte sólidas necesarias para administrar una cantidad dada de API, no se requiere que el recubrimiento del material que contiene API cubra incluso una mayoría de las partículas del soporte sólido o una mayoría de la superficie del soporte sólido. Sin embargo, preferiblemente, la capa que contiene API cubre sustancialmente todo el soporte sólido en el que se aplica (es posible mezclar algún soporte sólido recubierto y no recubierto si se desea). Por “sustancialmente todo” se entiende que, hablando en general, al menos aproximadamente el 85% en peso del material de recubrimiento (el API y el primer material de enmascaramiento del sabor) usado al comienzo del proceso de recubrimiento está recubierto realmente sobre el soporte sólido. Por tanto, al menos aproximadamente el 85% del material de la capa de recubrimiento de API aplicado (el API y el primer material de enmascaramiento del sabor) recubre realmente el soporte sólido. Por tanto, se desperdicia relativamente poco.

La capa que contiene API, y de hecho la capa de sobrerrecubrimiento también, pueden aplicarse mediante cualquier procedimiento normal tal como el uso de un lecho fluidizado Wurster en el que el material de recubrimiento entra desde el fondo del reactor. Cuando se usó este procedimiento, se encontró que podía aplicarse el 85% o más en peso del recubrimiento que contiene API en el soporte sólido. Por ejemplo, si se preparó 1 kilogramo de recubrimiento y se usó en el procedimiento, al menos 850 gramos acabarían realmente sobre las partículas del soporte sólido. La cantidad de material de recubrimiento que contiene API también puede calcularse basándose en el aumento de peso del soporte sólido (incluyendo un subrecubrimiento, si existe alguno). Por tanto, la cantidad de recubrimiento puede dar como resultado un aumento de peso de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 300%, más preferiblemente de entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 200% en peso del recubrimiento que contiene API en relación con el peso del soporte sólido. Esto se basa en la cantidad total del API y el primer material de enmascaramiento del sabor y no incluye el disolvente u otros aditivos de recubrimiento.

El al menos un primer material de enmascaramiento del sabor útil según la presente invención incluye generalmente cualquier polímero natural o sintético incluyendo: polímeros acrílicos, celulosas modificadas y similares, que son materiales que dependen del pH que se vuelven solubles a un pH de aproximadamente 6,5 o inferior, más preferiblemente aproximadamente 6,0 o inferior. Preferiblemente, estos polímeros y copolímeros deben ser farmacológicamente aceptables, pudiendo proporcionar una liberación apropiada y un enmascaramiento del sabor eficaz mientras que todavía son convenientes para el procedimiento. Estos incluyen, por ejemplo, copolímeros de acrilato de aminoalquilo tales como, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo. Véase la Farmacopea Europea 4.4 (04/2003: 1975) en la página 3385. En una realización particularmente preferida, el copolímero tiene una masa molecular relativa de aproximadamente 150.000 y una razón de grupos de metacrilato de dimetilaminoetilo con respecto a grupos de metacrilato de butilo y grupos de metacrilato de metilo de aproximadamente 2:1:1 y el contenido en los grupos de dimetilaminoetilo es de aproximadamente el 20,8% al 25,5% basándose en la cantidad de sustancias secas presente.

Puede obtenerse un material particularmente preferido con la marca Eudragit E-100, que puede usarse en forma normal o en Eudragit E-100 micronizado y mezclas del mismo. Eudragit es una marca comercial de Rohm GmbH, Chemische Fabrik, Kirschenallee, D-64293, Darmstadt, Alemania, para un grupo de polímeros acrílicos.

Estos materiales son generalmente sólidos a temperatura ambiente. Sin embargo, pueden aplicarse al soporte sólido y mezclarse con el API disolviéndolos, suspendiéndolos, emulsionándolos, dispersándolos o similar en un disolvente o sistema de disolvente. Los disolventes preferidos según la presente invención incluyen aquellos que pueden disolver o dispersar sustancialmente Eudragit E-100 tales como agua, alcohol C₁-C₅ normal, alcohol C₁-C₅ ramificado, alcohol C₁-C₅ desnaturizado y cetonas de bajo peso molecular tales como acetona y MEK. Los más preferidos son etanoles, incluyendo (SDA-3A) y etanol desnaturizado.

El principio farmacéutico activo útil según la presente invención es uno que se ha encontrado que es “no plastificante”. Éste es un material farmacéuticamente activo que es relativamente no pegajoso y que permanecerá generalmente no pegajoso de modo que hace que los soportes sólidos recubiertos sean trabajables cuando se combinan con el primer material de enmascaramiento del sabor, se añade o no hasta aproximadamente el 25% en peso de un agente anti-pegajosidad convencional, tal como talco o estearato de magnesio. Un principio farmacéutico activo “plastificante” no puede cumplir este requisito. Serán relativamente pegajosos y no trabajables en una capa que contiene principio farmacéutico activo, incluso con un 25% de un agente anti-pegajosidad. Un API particularmente preferido que es particularmente muy adecuado para su uso con esta invención es el alprazolam.

De hecho, se encontró que cuando se mezclaron ciertos API con Eudragit E-100 y se aplicaron a esferas de azúcar, el resultado fue una masa gomosa, pegajosa que, cuando se secó, no pudo procesarse apropiadamente para dar partículas uniformes de las propiedades, naturaleza y composición deseadas. La trabajabilidad de este material era escasa. A menudo, los principios farmacéuticos activos plastificantes no permitirán el sobrerrecubrimiento sin ninguna interrupción tal como es el caso con los principios farmacéuticos activos no plastificantes preferidos de la invención.

Se encontró que algunos API tales como, por ejemplo, alprazolam, aunque solubles con moderación a las concentraciones de trabajo en etanol, recubrían bastante bien y permitían la aplicación de la capa de sobrerrecubrimiento

en el mismo equipo sin otra interrupción que la necesaria para cambiar la alimentación del material de recubrimiento. Las partículas resultantes eran discretas, no pegajosas y excepcionalmente trabajables. Trabajando con diversos materiales, y sin desear restringirse a una teoría particular, se determinó que ciertos fármacos reaccionan y/o interaccionan con los materiales de polímero en el material de recubrimiento de enmascaramiento del sabor, cambiando sus caracteres individuales y haciendo al material más pegajoso. La presente invención pretender abarcar sólo los principios farmacéuticos activos ("API") que no afectarían de manera tan adversa a la trabajabilidad de modo que se impida su uso eficaz en la formación de soportes sólidos bien caracterizados, bien recubiertos, preferiblemente de flujo libre, diferenciados, que pueden recubrirse adicionalmente. Los principios farmacéuticos activos que pueden usarse según la presente invención pueden incluir, sin limitación, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, ansiolíticos, laxantes, anorexígenos, antihistamínicos, antidepresivos, antiasmáticos, antidiuréticos, antitratulentos, agentes antimigraña, antiespasmódicos, sedantes, agentes contra la hiperactividad, antihipertensores, tranquilizantes, descongestionantes, betabloqueantes, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y otras sustancias de origen biológico, y combinaciones de los mismos. También se contemplan los componentes farmacéuticamente activos y fármacos descritos por Mantelle, patente estadounidense número 5.234.957, en las columnas 18 a 21. El texto de Mantelle se incorpora al presente documento como referencia. Sin embargo, los API identificados anteriormente se limitan a los que son sustancialmente no plastificantes tal como se define en el presente documento.

La cantidad de disolvente usado en la formación del recubrimiento que contiene API dependerá de, entre otras cosas, el material de recubrimiento de enmascaramiento del sabor usado. Además, puede necesitarse más disolvente para lograr la disolución que la dispersión, por ejemplo. Sin embargo, dado que el disolvente se elimina generalmente mediante secado, no debe constituir una parte apreciable del producto final (generalmente menos del 5% del total, preferiblemente menos del 3% y más preferiblemente menos del 1% del total) y por tanto, la cantidad de disolvente no se considera generalmente al describir la composición global de la capa que contiene API o en realidad, la capa de sobrerrecubrimiento. La cantidad del API en la capa que contiene API puede variar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 90% en peso de dicha capa que contiene API. Más preferiblemente, la cantidad oscila entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 75% en peso. La capa que contiene API también puede incluir agentes antipegajosidad tales como estearato de magnesio o talco y copolímeros tales como HPMC, EC, HPC y PVP en una cantidad de hasta aproximadamente el 25% en peso de ese recubrimiento.

La cantidad de API usada en cada forma farmacéutica según la presente invención variará. Sin embargo, generalmente, las formas farmacéuticas de sabor enmascarado según la presente invención proporcionarán una dosis de API de entre aproximadamente 0,10 microgramos y aproximadamente 2 gramos, preferiblemente de entre aproximadamente 0,50 microgramos y aproximadamente 1 gramo por forma farmacéutica (por ejemplo, comprimido, cucharilla, etc.), lo más preferiblemente entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 0,5 gramos.

La capa de sobrerrecubrimiento puede ser de cualquier material que cumpla los criterios de la invención. Sin embargo, en una realización preferida, son o bien materiales que se vuelven solubles a un pH de aproximadamente 6,5 o inferior o bien comprenden al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor. Es posible, y de hecho a menudo es el caso, que este material sea ambos. De hecho, este material de enmascaramiento del sabor, como el primer material de enmascaramiento del sabor, puede ser generalmente cualquier material polimérico que pueda enmascarar eficazmente el sabor del API y se vuelva soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o inferior, más preferiblemente de 6,0 o inferior, tal como se describió anteriormente. Más preferiblemente, el segundo material de enmascaramiento del sabor se selecciona del mismo grupo de materiales identificado anteriormente para el primer material de enmascaramiento del sabor incluyendo Eudragit E-100. En una realización particularmente preferida, el segundo material de enmascaramiento del sabor es idéntico al primer material de enmascaramiento del sabor. Por tanto, tanto la capa que contiene API como la capa de sobrerrecubrimiento pueden estar compuestas por el mismo material polimérico.

La capa de sobrerrecubrimiento cubre al menos una parte de la capa que contiene API. "Que cubre al menos una parte de" en el contexto de la capa de sobrerrecubrimiento significa que una parte eficaz del área superficial del soporte sólido recubierto con la capa que contiene API está cubierta en sí misma de modo que se proporciona eficazmente el enmascaramiento del sabor. La adecuación e integridad del recubrimiento pueden medirse mediante el aumento de peso tal como se sugirió anteriormente en el presente documento siempre que el material resultante proporcione un enmascaramiento del sabor adecuado. Sin limitación, una forma de someter a prueba *in vitro* si una formulación tendrá o no probablemente un enmascaramiento del sabor adecuado es medir mediante disolución. Una disolución del 45% o menos a 5 min. a pH 6,8 tal como se describe en el presente documento puede servir como modelo viable en algunos casos. En efecto, el hecho de que la liberación sea inferior al 45% en estas condiciones solas sugiere la adecuación global tanto del recubrimiento que contiene API como del sobrerrecubrimiento. Preferiblemente, "sustancialmente toda" la capa que contiene API está recubierta con el sobrerrecubrimiento que, en el contexto de la capa de sobrerrecubrimiento, significa que al menos aproximadamente el 85% del material de recubrimiento usado, el segundo material de enmascaramiento del sabor (sin considerar ningún disolvente ni aditivo), recubre realmente el soporte sólido recubierto con la capa que contiene API. La cantidad de material de sobrerrecubrimiento también puede calcularse basándose en el aumento de peso del soporte sólido que se ha recubierto con el primer recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Por tanto, la cantidad de recubrimiento puede dar como resultado un aumento de peso de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 300%, más preferiblemente entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 200% en peso del sobrerrecubrimiento en relación con el peso del soporte sólido y el primer recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Esto se basa en la cantidad total del material de sobrerrecubrimiento y no incluye ningún disolvente ni otros aditivos de recubrimiento. En una realización particularmente preferida, la

ES 2 325 599 T3

cantidad de cada capa de recubrimiento oscila desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 50% basándose en el peso del soporte sólido o soporte sólido y primera capa de enmascaramiento del sabor según sea apropiado.

Como alternativa, la cantidad total de todos los materiales de recubrimiento usados puede oscilar desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 1200% en peso basándose en el peso inicial del soporte sólido, más preferiblemente, desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 700%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 500%, todavía más preferiblemente, desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 600% y lo más preferiblemente desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 400%.

En otra realización, la combinación de la capa que contiene alprazolam y la capa de sobrerrecubrimiento puede proporcionar enmascaramiento del sabor tal como se mide mediante liberación del fármaco en condiciones especificadas. Específicamente, pueden someterse a prueba formas farmacéuticas sólidas preparadas a partir de las formulaciones de sabor enmascarado de la invención usando un método de paletas USP 2 (50 r.p.m.) en 500 ml de agua tamponada con fosfato a pH de 6,8 y 37°C. Esto se denomina en el presente documento "prueba de paletas USP 2". Generalmente, si la cantidad de fármaco liberado en estas condiciones tras cinco minutos es del 45% o menos, se ha logrado un enmascaramiento del sabor adecuado. Véanse las tablas 1 y 2 a continuación. Preferiblemente, la liberación es inferior al 35% en cinco minutos. Con fármacos de sabor particularmente malo, la liberación del fármaco tras cinco minutos no debe ser superior a aproximadamente el 30% en peso del alprazolam. De hecho, en algunas realizaciones, puede ser necesario o deseable que la liberación en tanto por ciento en 5 minutos a pH 6,8 no sea superior a aproximadamente el 25% en peso y todavía en otra realización, no superior a aproximadamente el 20% en peso.

TABLA 1

Liberación en % de comprimidos de lote de registro a escala 1/10 de alprazolam en medio de disolución a pH 6,8*

	ID de la muestra			
	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴
Punto de tiempo (min.)	Liberado en % promedio (n=3)			
2	NT	8	12	NT
5	20	19	19	15
10	41	40	41	35
15	55	54	52	45
30	74	73	67	62
NT = no sometido a prueba (<i>not tested</i>) *Los comprimidos de lote de registro se almacenaron durante 27M en condiciones de almacenamiento ambiente. ¹ Los comprimidos de 0,25 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 2. ² Los comprimidos de 0,50 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 3. ³ Los comprimidos de 1,0 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 4. ⁴ Los comprimidos de 2,0 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 5.				

ES 2 325 599 T3

TABLA 2

Liberación en % de comprimidos de lote a escala industrial de alprazolam en medio de disolución a pH 6,8

	ID de la muestra				
	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴	2 mg ⁴
Punto de tiempo (min.)	Liberado en % promedio (n=3)				
2	5	11	6	3	5
5	14	19	14	7	12
10	35	35	28	16	26
15	52	49	41	24	39
30	75	70	63	40	59
¹ Los comprimidos de 0,25 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 2. ² Los comprimidos de 0,50 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 3. ³ Los comprimidos de 1,0 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 4. ⁴ Los comprimidos de 2,0 mg tenían una formulación tal como la descrita de manera general en el ejemplo 5.					

Todas las muestras de disolución se prepararon usando jeringas de plástico, puntas de filtro de PE tratadas previamente y filtros de jeringa GHP de 0,45 µm y 13 mm de diámetro. Se filtraron aproximadamente 2 ml de la alícuota de muestra a través del filtro de jeringa GHP antes de la recogida en el vial de HPLC.

TABLA 3

Liberación en % de comprimidos de alprazolam de 0,25 mg (tamaño de lote de 10 kg usando AL recubierto con tamaño de malla diferente)

(Medio a pH 6,8)¹

	0,25 mg (Control)	0,25 mg (AL recubierto que pasa a través de una malla de 40)	0,25 mg (AL recubierto que pasa a través de una malla de 45)	0,25 mg (AL recubierto que pasa a través de una malla de 50)
Punto de tiempo (min.)	Liberado en % promedio (n=3)			
2	7	8	8	11
5	13	20	19	23
10	38	41	43	47
15	54	58	60	63

ES 2 325 599 T3

TABLA 4

Liberación en % de comprimidos de registro a escala 1/10 de alprazolam

(Medio a pH 6,8)

	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴
Punto de tiempo (min.)	Liberado en % promedio (n=3)			
2	NT	8	12	NT
5	20	19	19	15
10	41	40	41	35
15	55	54	52	45
30	74	73	67	62
NT = no sometido a prueba (<i>not tested</i>)				

TABLA 5

Liberación en % de comprimidos AlprazolamTM a escala industrial de alprazolam

(Validación y comercial)

(Medio a pH 6,8)

	0,25 mg ¹	0,5 mg ²	1 mg ³	2 mg ⁴	2 mg ⁴
Punto de tiempo (min.)	Liberado en % promedio (n=3)				
2	5	11	6	3	5
5	14	19	14	7	12
10	35	35	28	16	26
15	52	49	41	24	39
30	75	70	63	40	59
Resultados de la disolución en medio a pH 6,8					

TABLA 6

Liberación en % de comprimidos Xanax comerciales

(Medio a pH 6,8)

	Xanax de 0,25 mg, n° de lote 23DYS	Xanax de 2 mg, n° de lote 92HKB
Punto de tiempo (min.)	Liberado en % promedio (n = 3)	
2	56	25
5	79	72
10	91	93
15	94	96

En una realización preferida, tanto la capa que contiene API como la capa de sobrerrecubrimiento incluyen al menos un material polimérico que es común a ambas. En una realización lo más preferida, el al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor usado en la capa de sobrerrecubrimiento es idéntico a al menos un primer material de enmascaramiento del sabor usado en la capa que contiene API. En una realización, ambos son Eudragit E-100. En otra realización lo más preferida, el API es alprazolam.

Cualquier capa puede estar compuesta por una mezcla de materiales de enmascaramiento del sabor en la que ninguno, algunos o todos los materiales usados en cada capa son iguales o diferentes. La capa de sobrerrecubrimiento de las formulaciones de sabor enmascarado de la invención pueden producirse disolviendo o dispersando el segundo material de enmascaramiento del sabor en al menos un disolvente, tal como se describió anteriormente en el contexto de la primera mezcla de enmascaramiento del sabor para formar una segunda mezcla de enmascaramiento del sabor. El al menos un disolvente es preferiblemente igual a los descritos anteriormente en conexión con la capa que contiene API. Este material se recubre entonces sobre la parte superior de la al menos una primera capa que contiene API para formar una capa de sobrerrecubrimiento. De nuevo, preferiblemente, tras aplicarse, se eliminaría el al menos un disolvente, preferiblemente mediante secado. Sin embargo, en una realización preferida, no hay necesidad de secar la capa que contiene API antes de la aplicación de la capa de sobrerrecubrimiento. De hecho, lo más preferiblemente, no hay necesidad de interrumpir el proceso de recubrimiento, o incluso limpiar o cambiar el aparato. Sólo se necesita interrumpir la aplicación del primer material de enmascaramiento del sabor y el API e, inmediatamente si se desea, puede comenzar la aplicación del segundo material de enmascaramiento del sabor.

En una realización alternativa, el material que constituye la capa que contiene API (el al menos un API y el al menos un primer material de enmascaramiento del sabor) puede actuar como aglutinante para la granulación en húmedo. Por tanto, tal como se mencionó anteriormente, se mezcla al menos un API con al menos un primer material de enmascaramiento del sabor produciendo una primera mezcla de enmascaramiento del sabor. Esta primera mezcla de enmascaramiento del sabor se mezcla o combina entonces, en una realización, con al menos un componente adicional que actúa como soporte. Preferiblemente, el al menos un componente adicional se elige de entre los soportes sólidos descritos anteriormente o “azúcar” tal como se definió anteriormente. Mediante la combinación de la primera mezcla de enmascaramiento del sabor y el al menos un componente adicional, se producen gránulos.

Dichos gránulos pueden recubrirse con una capa de sobrerrecubrimiento que comprende una segunda mezcla de enmascaramiento del sabor que comprende al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor. Alternativa o adicionalmente como una capa de sobrerrecubrimiento separada, la capa de sobrerrecubrimiento puede comprender una tercera mezcla de enmascaramiento del sabor que comprende al menos un API y al menos un tercer material de enmascaramiento del sabor. Se entiende que múltiples capas de sobrerrecubrimiento, en cualquier combinación de segundo o tercer materiales de enmascaramiento del sabor y usando cualquier combinación de API, pueden emplearse en el recubrimiento del gránulo. Por tanto, para fines de ejemplo únicamente, el gránulo podría recubrirse en primer lugar con la segunda mezcla de enmascaramiento del sabor y recubrirse luego con la tercera mezcla de enmascaramiento del sabor. Alternativamente, de nuevo para fines de ejemplo únicamente, el gránulo podría recubrirse en primer lugar con la tercera mezcla de enmascaramiento del sabor, recubrirse una segunda vez con la tercera mezcla de enmascaramiento del sabor, recubrirse una tercera vez con la segunda mezcla de enmascaramiento del sabor y recubrirse una cuarta vez con la tercera mezcla de enmascaramiento del sabor. Es preferible que el al menos un segundo y/o tercer materiales de enmascaramiento del sabor sean iguales que el al menos un primer material de enmascaramiento del sabor. También puede incluirse un disolvente en cualquiera de la primera, segunda y/o tercera mezclas de enmascaramiento del sabor. Cuando se usa un disolvente de este tipo, se prefiere que el disolvente usado en la segunda y/o tercera mezclas de enmascaramiento del sabor sea igual que el usado en la primera mezcla de enmascaramiento del sabor. Se prefiere que cuando dichos gránulos se recubren con la segunda y/o tercera mezclas de enmascaramiento del sabor se recubran sustancialmente y, de manera ideal, que se recubran totalmente. Tras recubrir los gránulos, si se usa un disolvente en cualquiera de la primera, segunda y/o tercera mezclas de enmascaramiento del sabor, se prefiere eliminar el disolvente mediante secado. Sin embargo, si no se usa disolvente, entonces el secado es innecesario. Los gránulos formados de esta manera pueden incorporarse entonces en formas farmacéuticas tal como se describe en el presente documento.

Formas farmacéuticas según la presente invención son preferiblemente formas farmacéuticas sólidas que se diseñan para disgregarse y/o disolverse rápidamente en la boca de un paciente una vez colocadas en su boca. Por “rápidamente”, se entiende que estas formas farmacéuticas de disgregan preferiblemente en la boca en menos de 120 segundos, más preferiblemente 90 segundos o menos, incluso más preferiblemente 60 segundos o menos y lo más preferiblemente 45 segundos. “Disgregación” en este contexto se refiere a la rotura del comprimido en partículas constituyentes. Se indica que la formulación de sabor enmascarado (las perlas o el granulado de sabor enmascarado) según la presente invención no debe disolverse o disgregarse, como unidades individuales, en ningún grado apreciable (tal como se establece en una prueba de amargor o de otra manera) durante el tiempo en el que está en la boca. Es decir, mientras que la forma farmacéutica puede disgregarse y/o partes de ella pueden disolverse en la boca, las partículas de sabor enmascarado deben permanecer en gran parte intactas mientras están en la boca. También es posible que alguno o todos los componentes adicionales contenidos dentro de la forma farmacéutica se disgreguen y/o disuelvan dentro del periodo de tiempo recomendado. Disolución según la presente invención significa que el material será realmente soluble en la saliva en oposición a simplemente descomponerse en partículas constituyentes.

Las formas farmacéuticas sólidas según la presente invención incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, geles y películas, así como polvos. Aunque se prefieren formas farmacéuticas sólidas disgregables por vía oral según la presente invención, la presente invención también abarca el uso de las formulaciones de sabor enmascarado

ES 2 325 599 T3

según la presente invención en líquidos, jarabes y suspensiones. Por supuesto, para hacer esto, al menos la capa de sobrerrecubrimiento debe ser insoluble en el vehículo líquido usado para la formulación.

Las formas farmacéuticas pueden incluir como excipientes o componentes adicionales deslizantes, cargas, lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, disgregantes, componentes colorantes y aromatizantes. Puede usarse cualquier componente aromatizante o edulcorante. Pueden usarse asimismo combinaciones de edulcorantes, componentes aromatizantes, o edulcorantes y componentes aromatizantes.

Puede usarse un par efervescente, solo o en combinación con otros componentes, para mejorar el perfil de disgregación y las propiedades organolépticas de la forma farmacéutica. Los pares efervescentes se preparan a partir de una reacción de una fuente de ácido soluble y un bicarbonato o carbonato de metal. Las fuentes de ácido o el ácido pueden ser cualquiera que sea seguro para el consumo humano y puede incluir generalmente ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácido. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácido succínico, etc. Debido a que estos ácidos se ingieren directamente, su solubilidad global en agua es menos importante de lo que sería si las formulaciones de comprimidos efervescentes de la presente invención estuvieran destinadas a disolverse en un vaso de agua. También pueden usarse anhídridos de ácido y sales de ácido de los ácidos descritos anteriormente. Las sales de ácido pueden incluir sales de sodio, dihidrogenofosfato, dihidrogenopirofosfato de disodio, sales citrato de ácido y sulfito ácido de sodio.

Las fuentes de carbonato incluyen sales de bicarbonato y carbonato sólido seco tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo. Estos pares efervescentes pueden proporcionarse en una cantidad de entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 25% en peso de la forma farmacéutica.

Además de los agentes que producen efervescencia, una forma farmacéutica según la presente invención también puede incluir, en lugar de o además de los mismos, agentes de disgregación no efervescentes adecuados. Ejemplos no limitativos de agentes de disgregación no efervescentes incluyen: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidones, almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados de los mismos, arcillas, tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, guar, semilla de algarroba, karaya, pectina y tragacanto. Estos disgregantes no efervescentes pueden comprender hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso y preferiblemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 10% del peso total de la forma farmacéutica.

Ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen pero no se limitan a goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos alginicos y sales de los mismos, silicato de aluminio y magnesio, polietilenglicol, PVP, goma guar, ácidos de polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos y similares. Los aglutinantes pueden usarse en una cantidad de hasta el 60 por ciento en peso y preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 40 por ciento en peso de la forma farmacéutica total.

Los agentes de coloración pueden incluir pero no se limitan a dióxido de titanio, y colorantes adecuados para alimentos tales como los conocidos como colorantes F.D. & C. y agentes de coloración naturales tales como extracto de hollejo de uva, polvo de remolacha roja, beta-caroteno, achiote, carmín, cúrcuma, pimentón, etc. La cantidad de colorante usado puede oscilar desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 3,5 por ciento en peso de la forma farmacéutica total.

Ejemplos de deslizantes incluyen pero no se limitan a dióxido de silicio, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, Stearowet C, estearato de zinc, silicato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, laurilsulfato de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y otros. Estos pueden usarse en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5% en peso de la forma farmacéutica.

Los diluyentes o las cargas incluyen, pero no se limitan a, lactosa anhidra o monohidratada secada por pulverización, sacarosa, dextrosa, manitol, alcoholes de azúcar, sorbitol, almidón, celulosa, (por ejemplo, celulosa microcristalina), fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidratado, fosfato de tricalcio, maltodextrinas, carbonato de calcio, sulfato de calcio y otros. Estos pueden usarse en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 90% en peso de la forma farmacéutica.

Ejemplos de vehículos incluyen agua, jarabe, azúcar líquido y similares. Ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidones, arcillas, celulosas microcristalinas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados, PVP-XL, glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica, y agentes efervescentes. Los agentes efervescentes incluyen pero no se limitan a: las fuentes de ácido o el ácido pueden ser cualquiera que sea seguro para consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácido. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácido succínico, etc. También pueden usarse anhídridos de ácido y el ácido de los ácidos descritos anteriormente. Las sales de ácido pueden incluir sales de sodio, dihidrogenofosfato, dihidrogenopirofosfato de disodio, sales citrato de ácido y sulfito ácido de sodio. Las fuentes de carbonato incluyen sales de bicarbonato y carbonato sólidos secos tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo.

Los aromas incorporados en la composición pueden elegirse de aceites de aroma sintéticos y aceites naturales y/o aromáticos aromatizantes, extractos de plantas, hojas, flores, frutos y así sucesivamente y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. También son útiles como aromas vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y así sucesivamente. Los aromas que se ha encontrado que con particularmente útiles incluyen aromas de naranja, uva, cereza y chicle comercialmente disponibles y mezclas de los mismos. La cantidad de aromatizantes puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los aromas pueden estar presentes en una cantidad que oscila desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3% en peso basándose en el peso de la forma farmacéutica.

También pueden usarse lubricantes. Se prefieren lubricantes hidrófobos. Los lubricantes hidrófobos incluyen, sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, Stearowet C, aceite mineral, aceite vegetal, behenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, talco, almidón y otros. Los lubricantes hidrófilos incluyen, sin limitación, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol y otros. Se prefiere el estearato de magnesio. Estos pueden usarse en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5% en peso, más preferiblemente del 0,5% a aproximadamente el 2,5% en peso de la forma farmacéutica. Si se desea, la forma farmacéutica también puede contener cantidades minoritarias de sustancias no tóxicas tales como agentes de humectación o emulsión, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano.

Las formas farmacéuticas según la presente invención tienen preferiblemente una dureza de al menos aproximadamente 5 Newtons y están diseñadas para disgregarse rápidamente en la boca de un paciente en menos de aproximadamente 2 minutos, preferiblemente 90 segundos, para liberar de ese modo las formulaciones de sabor enmascarado de la invención. Preferiblemente, la forma farmacéutica se disgregará en menos de 60 segundos e incluso más preferiblemente en 45 segundos. Esta medida de la dureza se basa en el uso de comprimidos pequeños de menos de aproximadamente 0,25 pulgadas de diámetro. Se prefiere una dureza de al menos aproximadamente 10 Newtons para comprimidos más grandes. Sin embargo, lo más preferiblemente, las formas farmacéuticas según la presente invención tienen una dureza de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 150 Newtons y, más preferiblemente, de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 120 Newtons. Se esperan durezas proporcionales para comprimidos de diversos tamaños.

Cuando las formas farmacéuticas según la presente invención son comprimidos, preferiblemente son suficientemente robustos de modo que pueden prepararse en comprimidos usando equipo de manejo y preparación de comprimidos convencional, así como envasarse en frascos de múltiples comprimidos tradicionales. Véase la patente estadounidense número 6.024.981. Estos comprimidos tienen preferiblemente una dureza de al menos aproximadamente 15 Newtons y lo más preferiblemente una friabilidad inferior al 2% cuando se mide mediante la U.S.P., más preferiblemente inferior al 1% cuando se mide mediante la U.S.P. Lo más preferiblemente, los comprimidos según este aspecto de la invención tienen una dureza de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 100 Newtons y una friabilidad del 1% o menos cuando se mide mediante la U.S.P. Véase de nuevo la patente estadounidense número 6.024.981.

Los comprimidos pueden fabricarse o bien mediante compresión directa, granulación en húmedo, granulación en seco o bien cualquier otra técnica de fabricación de comprimidos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses números 5.178.878 y 5.223.264, que se incorporan como referencia en el presente documento. Pueden prepararse otras formas farmacéuticas según la presente invención en su manera tradicional usando la formulación de enmascaramiento del sabor como parte de sus componentes. Pueden prepararse formas líquidas dispersando, suspendiendo, emulsionando o formando un coloide de las partículas de la formulación de enmascaramiento del sabor de la presente invención en uno o más vehículos de administración convencionales.

Las formulaciones y formas de dosificación de la presente invención son útiles para tratar o prevenir cualquier estado para el que la administración del API contenido en las mismas se considera una medida preventiva o un tratamiento apropiado. Por tanto, la presente invención incluye un método de tratamiento de un estado en un sujeto en el que dicho estado puede tratarse con un API. Este método incluye las siguientes etapas: administrar al sujeto un comprimido disgregable por vía oral que comprende al menos un soporte sólido, al menos una capa que contiene API que cubre el al menos un soporte sólido y al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de la al menos una capa que contiene API, colocar dicho comprimido disgregable por vía oral en la boca del sujeto, mantener el comprimido en la boca del sujeto durante un tiempo que es suficiente para permitir que el comprimido se disgregue y/o se disuelva, y tragar el comprimido disgregado y/o disuelto resultante. La formulación usada debe incluir una cantidad de API que es eficaz para tratar o prevenir el estado para el que se recomienda o se administra. Se prefiere que la al menos una capa que contiene API comprenda un API y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor y que la al menos una capa de sobrerrecubrimiento comprenda al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor. La forma farmacéutica también puede incluir al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y vehículos. También se prefiere que la forma farmacéutica disgregable por vía oral esté en forma de un comprimido obtenido por compresión que puede disgregarse en la boca de un paciente en el plazo de aproximadamente 60 segundo. En una

ES 2 325 599 T3

realización preferida, el comprimido se coloca en la parte superior de la lengua y se deja disgregar/disolver y luego se traga. Debe observarse al paciente durante un tiempo suficiente para garantizar que el comprimido se ha disuelto y tragado.

Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden tragarse con agua. Sin embargo, son preferiblemente disgregables por vía oral y no necesita tomarse agua.

Todavía en otra realización, se proporciona una forma farmacéutica disgregable por vía oral que incluye al menos un API y en una realización preferida, al menos un material de enmascaramiento del sabor (primer material de enmascaramiento del sabor) que puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos y que proporciona una liberación de no más del 45% de su contenido en API en el plazo de 5 minutos cuando se somete a prueba mediante un aparato USP 2 usando una prueba de paletas USP 2 tal como se describe en el presente documento en un medio que tiene un pH de 6,8. Esto puede lograrse con las formas farmacéuticas de múltiples capas descritas en el presente documento o las formas farmacéuticas granuladas. Sin embargo, también se contemplan otras técnicas siempre que proporcionen este mismo resultado.

Todavía en otra realización, se proporciona un comprimido disgregable por vía oral que puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos y que proporciona una liberación de no menos del 85% de su contenido en API en el plazo de 5 minutos cuando se somete a prueba mediante el uso de una prueba de paletas USP 2 tal como se describe en el presente documento en un medio que tiene un pH de 6,0. Todavía en una realización adicional, se proporciona un comprimido disgregable por vía oral que puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos y que proporciona una liberación de no menos del 90% de su contenido en API en el plazo de 5 minutos cuando se somete a prueba mediante el uso de una prueba de paletas USP 2 tal como se describe en el presente documento en un medio que tiene un pH de 6,0. La prueba de pH a pH 6 se basa en un promedio de varias pruebas. De nuevo, esto puede lograrse con las formas farmacéuticas de múltiples capas descritas en el presente documento o las formas farmacéuticas granuladas. Sin embargo, también se contemplan otras técnicas siempre que proporcionen este mismo resultado.

En una realización particularmente preferida, se proporciona un comprimido disgregable por vía oral que puede disgregarse en la boca en el plazo de aproximadamente 90 segundos o menos y que proporciona una liberación de no más del 35% de su contenido en API en el plazo de 5 minutos en un medio que tiene un pH de 6,8 cuando se somete a prueba mediante el uso de una prueba de paletas USP 2 tal como se describe. De nuevo, esto puede lograrse con las formas farmacéuticas de múltiples capas descritas en el presente documento o las formas farmacéuticas granuladas. Sin embargo, también se contemplan otras técnicas siempre que proporcionen este mismo resultado.

En otra realización, el material de la capa que contiene API, por ejemplo, la combinación del API y el primer material de enmascaramiento del sabor, puede usarse como aglutinante de granulación. La granulación puede ser granulación en húmedo o en seco y puede lograrse usando cualquier técnica de granulación conocida. Aunque es posible granular el API directamente, habitualmente puede usarse un soporte o carga, tal como celulosa microcristalina o manitol, o una combinación de cargas y excipientes tal como se describe en el presente documento, en el procedimiento de granulación actuando la disolución de polímero/API como líquido aglutinante/de granulación. Deben usarse cantidades suficientes de cada componente para garantizar una distribución de tamaño de partícula apropiada y una uniformidad del contenido. El granulado resultante puede recubrirse con la una o más capas de sobrerrecubrimiento directamente o puede recubrirse en primer lugar con una o más capas que contienen API antes de la aplicación de una o más capas de sobrerrecubrimiento tal como se describió anteriormente para el soporte sólido en los aspectos no granulados de la invención. A continuación, el granulado resultante y/o el granulado recubierto pueden prepararse en comprimidos directamente, mezclarse con otros componentes adicionales tal como se describe en el presente documento o conformarse de otra manera para dar una forma farmacéutica tal como se describe en el presente documento. Se prefiere que se dosifiquen en una cápsula o que se compriman directamente para dar un comprimido como granulado seco.

La proporción relativa del API no plastificante y el primer material de enmascaramiento del sabor en la granulación es la misma que la descrita anteriormente para las realizaciones de soporte sólido estratificado descritas en el presente documento.

ES 2 325 599 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Alprazolam recubierto al 2,57%

10	NOMBRE DEL COMPONENTE	FÓRMULA DE PRODUCCIÓN (kg)	FÓRMULA DE MATERIAL (mg/g)	NOTAS AL PIE
	Alprazolam, USP	5,141	25,67	
15	Esferas de azúcar, NF	143,00	714,09	1
20	Eudragit E-100, EP/JPE	40,4	201,7	
25	Estearato de magnesio, NF/EP/JP	11,714	58,50	2
	Alcohol, SDA-3A, anhidro	272,6	N/A	3
30	TOTAL	200,255	1000,0	
35	Notas al pie: 1 Calidad 60/80 2 Calidad no bovina 3 Se elimina el alcohol durante el procesamiento			

40

Ejemplo 2

Alprazolam 0,25 mg, 1/4", aroma de naranja, comprimidos amarillos

45

	NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
	Alprazolam, recubierto ¹	9,73
50	Manitol	76,07
	Disgregantes/aglutinante	11,00
55	Estearato de magnesio, NF/EP/JP	1,50
	Aroma natural y artificial	0,75
	Sucralosa, NF	0,50
60	Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	0,30
	Óxido férrico, NF	0,15
	TOTAL	100,0
65	Notas al pie: 1 Cantidad basada en una potencia teórica del 2,57%	

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 3

Alprazolam 0,5 mg, 5/16", aroma de naranja, comprimidos amarillos

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	19,46
Manitol	152,14
Disgregantes/aglutinante	22,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	3,00
Aroma natural y artificial	1,50
Sucralosa, NF	1,00
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	0,60
Óxido férrico, NF	0,30
TOTAL	200,0
Notas al pie: 1 Cantidad basada en una potencia teórica del 2,57%	

Ejemplo 4

Alprazolam 1,0 mg, 5/16", convexo, aroma de naranja, comprimidos blancos

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	38,91
Manitol	132,99
Manitol, USP/EP/JP	50,00
Disgregantes/aglutinante	22,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	3,00
Aroma natural y artificial	1,50
Sucralosa, NF	1,00
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	0,60
TOTAL	200,0
Notas al pie: 1 Cantidad basada en una potencia teórica del 2,57%	

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 5

Alprazolam 2,0 mg, 3/8", convexo, aroma de naranja, comprimidos blancos

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Alprazolam, recubierto ¹	77,82
Manitol	265,98
Disgregantes/aglutinante	44,00
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	6,00
Aroma natural y artificial	3,00
Sucralosa, NF	2,00
Dióxido de silicio coloidal, NF/EP	1,20
TOTAL	400,0
Notas al pie: 1 Cantidad basada en una potencia teórica del 2,57%	

Ejemplo 6

Puede someterse a prueba la disolución de comprimidos producidos generalmente según los ejemplos 1-5 usando un aparato de disolución USP 2 con una velocidad de paletas de 50 rpm, en 250 ml de tampón fosfato 70 mM pH 7,4. El análisis se realiza mediante HPLC.

Resultados

Concentración del comprimido	nº de comprimidos/ recipiente	% Liberado (minutos)				
		1 minuto	2 minutos	3 minutos	4 minutos	5 minutos
0,25	8	2,54	3,96	5,23	6,23	7,23
0,5	4	2,49	3,87	4,94	5,81	6,57
1	2	2,35	3,78	4,80	5,64	6,50
2	1	2,32	3,82	5,21	6,19	6,87
Nota: Estas pruebas reflejan lotes compuestos por comprimidos que se encuentran generalmente dentro de las formulaciones reflejadas en los ejemplos 2-5. Sólo se sometió a prueba un recipiente para cada concentración. Esta no era la prueba mencionada anteriormente para determinar el enmascaramiento del sabor. Muestra el perfil de liberación de comprimidos según la presente invención.						

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 7

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,25 mg

5 Pruebas de liberación

	Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
10	Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro			
15						
20						
25	Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
30	Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,1%			
35	Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
			5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
40			96	98	99	99
			Intervalo: 91-112			
45	Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 23 segundos Bajo = 20 Alto = 30			
	Contenido en agua	Valor notificado	0,48%			
	Dureza	Valor notificado	28 N			

Se sometió a prueba la disolución usando los siguientes aparato y procedimiento. Este procedimiento de prueba también se usó para los ejemplos 8-20. La disolución de comprimidos notificada en los ejemplos 7-20 usó comprimidos producidos generalmente según los ejemplos 1-5. Estas no fueron pruebas de la prueba mencionada anteriormente para determinar el enmascaramiento del sabor.

55 Parámetro

1. Instrumentación: Sistema de disolución
- Aparato: USP 2, paletas
- Medio: tampón fosfato de potasio, pH 6,0
- Volumen del medio: 500 ml
- Temperatura del medio: 37,0°C * 0,5°C
- Velocidad de paletas: 50 rpm

ES 2 325 599 T3

2. Instrumentación: sistema de HPLC con detector UV
 Separación: fase inversa, tampón a pH 3,0 y acetonitrilo
 5 Detección: 254 nm

Ejemplo 8

10 Análisis de comprimidos de alprazolam 0,25 mg

Pruebas de liberación

15	Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
20	Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro			
35	Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
40	Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	97,8%			
45	Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
50			5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
55			95	98	98 Intervalo: 89-106	98
60	Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 21 segundos Bajo = 16 Alto = 25			
65	Contenido en agua	Valor notificado	0,47%			
	Dureza	Valor notificado	27 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 9

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,5 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,6%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		96	99	101 Intervalo: 90-111	101
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 28 segundos Bajo = 21 Alto = 36			
Contenido en agua	Valor notificado	0,47%			
Dureza	Valor notificado	29 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 10

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,5 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	99,6%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		95	100	100 Intervalo: 93-108	100
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 25 segundos Bajo = 18 Alto = 35			
Contenido en agua	Valor notificado	0,45%			
Dureza	Valor notificado	30 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 11

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,25 mg

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,1%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		96	98	99 Intervalo: 91-112	99
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 23 segundos Bajo = 20 Alto = 30			
Contenido en agua	Valor notificado	0,56%			
Dureza	Valor notificado	28 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 12

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,25 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	97,8%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		95	98	98 Intervalo: 89-106	98
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 21 segundos Bajo = 16 Alto = 25			
Contenido en agua	Valor notificado	0,56%			
Dureza	Valor notificado	27 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 13

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,5 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,6%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		96	99	101 Intervalo: 90-111	101
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 28 segundos Bajo = 21 Alto = 36			
Contenido en agua	Valor notificado	0,63%			
Dureza	Valor notificado	29 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 14

Análisis de comprimidos de alprazolam 0,5 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	99,6%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		95	100	100 Intervalo: 93-108	100
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 25 segundos Bajo = 18 Alto = 35			
Contenido en agua	Valor notificado	0,61%			
Dureza	Valor notificado	30 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 15

Análisis de comprimidos de alprazolam 1 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 323" en un lado y "1" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 323" en un lado y "1" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	98,7%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		92	98	99 Intervalo: 95-105	99
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 25 segundos Bajo = 20 Alto = 31			
Contenido en agua	Valor notificado	0,62%			
Dureza	Valor notificado	30 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 16

Análisis de comprimidos de alprazolam 1 mg

5 Prueba de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 323" en un lado y "1" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 323" en un lado y "1" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	100,7%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado(n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		94	98	99 Intervalo: 94-107	99
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 26 segundos Bajo = 21 Alto = 35			
Contenido en agua	Valor notificado	0,64%			
Dureza	Valor notificado	31 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 17

Análisis de comprimidos de alprazolam 2 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 324" en un lado y "2" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 324" en un lado y "2" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	99,7%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado (n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		94	99	99 Intervalo: 96-107	100
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 35 segundos Bajo = 26 Alto = 40			
Contenido en agua	Valor notificado	0,60%			
Dureza	Valor notificado	35 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 18

Análisis de comprimidos de alprazolam 2 mg

5 Pruebas de liberación

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 324" en un lado y "2" en el otro	Comprimidos amarillos, convexos, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 324" en un lado y "2" en el otro			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Conforme			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,9%			
Disolución	% liberado notificado a los 5, 15, 30 y 45 min. No menos del 80% (Q) a los 30 minutos	% liberado (n = 12)			
		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.
		92	101	101 Intervalo: 97-109	102
Disgregación	Valor medio notificado y el intervalo:	Promedio = 35 segundos Bajo = 31 Alto = 41			
Contenido en agua	Valor notificado	0,58%			
Dureza	Valor notificado	36 N			

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 19

Análisis de comprimidos de cara plana de alprazolam 0,5 mg

5 Pruebas

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, de cara plana, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 322" en un lado y "0,5" en el otro	Cumple			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Cumple			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,3% de lo declarado en la etiqueta			
Disolución	(Q) = 80% a los 30 minutos	Promedio (30 min.) = 102% liberado			
		<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>	<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>
		1	99	7	108
		2	99	8	103
		3	106	9	92
		4	108	10	102
		5	104	11	104
		6	102	12	99
		Promedio (10 min.) = 101% liberado ⁵			
		<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>	<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>
		1	97	7	106
		2	96	8	101
		3	105	9	91
		4	107	10	100

ES 2 325 599 T3

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
	55% (n=24)	5	103	11	102
		6	101	12	97
Contenido en agua	No más del 2,5%	0,65%			
Tiempo de disgregación	Promedio no más de 60 segundos	Promedio (n=18) = 28 segundos			

⁵ Los resultados de la disolución a los 10 minutos son sólo para información.

ES 2 325 599 T3

Ejemplo 20

Análisis de comprimidos de cara plana de alprazolam 0,5 mg

5 Pruebas

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
Aspecto físico	Comprimidos amarillos, de cara plana, ranurados de borde biselado redondos. Grabado en bajorrelieve confirmado de "SP 321" en un lado y "0,25" en el otro	Cumple			
Identidad mediante HPLC	Positivo para alprazolam	Cumple			
Valoración	90,0%-110,0% de lo declarado en la etiqueta	101,6% de lo declarado en la etiqueta			
Disolución	(Q) = 80% a los 30 minutos	Promedio (30 min.) = 102% liberado			
		<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>	<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>
		1	93	7	96
		2	101	8	104
		3	113	9	97
		4	104	10	103
		5	109	11	102
		6	100	12	101
		Promedio (10 min.) = 101% liberado ⁶			
		<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>	<u>Recipiente</u>	<u>(%)</u>
		1	92	7	96
		2	100	8	104
		3	112	9	95
		4	102	10	102

ES 2 325 599 T3

Método de prueba	Especificaciones requeridas	Resultados			
	55% (n=24)	5	109	11	100
		6	100	12	101
Contenido en agua	No más del 2,5%	0,68%			
Tiempo de disgregación	Promedio no más de 60 segundos	Promedio (n=18) = 36 segundos			
⁶ Los resultados de la disolución a los 10 minutos son sólo para información.					

Ejemplo 21

Fabricación del lote de 2,5 mg/g

Este procedimiento se usa con la formulación descrita en los ejemplos 1 y 2.

Puede usarse generalmente el mismo procedimiento para todas las formulaciones de los ejemplos 1-5.

Se usa etanol para disolver Eudragit E-100 que se mezcla hasta que la disolución es completa. Se mezcla estearato de magnesio hasta la homogeneidad seguido por la adición de alprazolam. El mezclado continúa hasta la homogeneidad. Se cargan las esferas de sacarosa en un reactor de lecho fluido Wurtzer y se recubren con la mezcla homogénea que incluye alprazolam para formar la capa que contiene alprazolam. Para la capa de sobrerrecubrimiento, se usa etanol para disolver Eudragit E-100 que se mezcla hasta que la disolución es completa. Se mezcla estearato de magnesio hasta la homogeneidad. Esto se recubre sobre el recubrimiento que contiene alprazolam sobre las esferas de azúcar usando el mismo reactor, sin vaciar el reactor. Se tamizan las partículas y se mezclan con los otros materiales, luego se añade el lubricante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n de sabor enmascarado que comprende: un soporte s3lido, al menos una capa que contiene API que cubre al menos una parte de dicho soporte s3lido, al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de dicha capa que contiene API y al menos un componente adicional, comprendiendo dicha capa que contiene API al menos un API y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor, en la que dicho al menos un primer material de enmascaramiento del sabor es un pol3mero acr3lico.
- 10 2. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho pol3mero acr3lico es un copol3mero de acrilato de aminoalquilo.
3. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n las reivindicaciones 1 y 2, en la que dicho copol3mero de acrilato de aminoalquilo es un copol3mero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.
- 15 4. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho pol3mero acr3lico es Eudragit E-100.
- 20 5. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho al menos un componente adicional se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, disgregantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y veh3culos.
6. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho soporte s3lido es una part3cula, un cristal, un gr3nulo, una c3psula, una micropart3cula, un microgr3nulo, un microcristal o una microc3psula.
- 25 7. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 6, en la que dicho soporte s3lido comprende az3car.
8. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho soporte s3lido tiene un tama3o de part3cula promedio de entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 1.000 micras.
- 30 9. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 8, en la que dicho soporte s3lido tiene un tama3o de part3cula promedio de entre aproximadamente 20 micras y aproximadamente 600 micras.
- 35 10. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende un segundo material de enmascaramiento del sabor y dicho primer y dicho segundo materiales de enmascaramiento del sabor son el mismo material.
- 40 11. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 10, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende un segundo material de enmascaramiento del sabor y dicho primer y dicho segundo materiales de enmascaramiento del sabor son Eudragit E-100.
- 45 12. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha al menos una capa que contiene API cubre sustancialmente la totalidad de dicho soporte s3lido, y dicha al menos una capa de sobrerrecubrimiento cubre sustancialmente la totalidad de dicha capa que contiene API.
- 50 13. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha capa que contiene API est3 presente sobre dicho soporte s3lido en una cantidad de al menos aproximadamente el 85% en peso de dicho API y dicho primer material de enmascaramiento del sabor usados en el recubrimiento de dicho soporte s3lido.
- 55 14. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento est3 presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 85% en peso de dicho segundo material de enmascaramiento del sabor usado en el recubrimiento de dicho soporte s3lido recubierto con la capa que contiene API.
15. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho primer material de enmascaramiento del sabor depende del pH y se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menos.
16. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento depende del pH y se vuelve soluble a un pH de aproximadamente 6,5 o menos.
- 60 17. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento est3 sustancialmente libre de dicho API.
18. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho API se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 microgramos y aproximadamente 2 gramos.
- 65 19. Formulaci3n de sabor enmascarado seg3n la reivindicaci3n 18, en la que dicho API se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 0,5 gramos.

ES 2 325 599 T3

20. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 1, que comprende además una pluralidad de capas que contienen API en la que al menos una capa que contiene API comprende al menos un API y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor.

5 21. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 1, que comprende además una pluralidad de capas de sobrerrecubrimiento.

22. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 1, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor.

10 23. Forma de dosificación farmacéutica que comprende: un soporte sólido, al menos una capa que contiene API que cubre al menos una parte de dicho soporte sólido, al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de dicha capa que contiene API, comprendiendo dicha capa que contiene API al menos un API y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor, en el que dicho al menos un primer material de enmascaramiento
15 del sabor es un polímero acrílico y dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, disgregantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y vehículos, estando dicha forma de dosificación farmacéutica en forma de un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, una tapa de gel, un polvo, una goma, una película, un líquido, un jarabe o una suspensión.

20 24. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicho polímero acrílico es un copolímero de acrilato de aminoalquilo.

25 25. Forma de dosificación farmacéutica según las reivindicaciones 23 y 24, en la que dicho copolímero de acrilato de aminoalquilo es un copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.

26. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicho polímero acrílico es Eudragit E-100.

30 27. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicho soporte sólido es una partícula, un cristal, un gránulo, una cápsula, una micropartícula, un microgránulo, un microcristal o una microcápsula.

35 28. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 27, en la que dicho soporte sólido comprende azúcar.

29. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicho soporte sólido tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 1.000 micras.

40 30. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 29, en la que dicho soporte sólido tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 20 micras y aproximadamente 600 micras.

31. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicho primer y dicho segundo materiales de enmascaramiento del sabor son el mismo material.

45 32. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 31, en la que dicho primer y dicho segundo materiales de enmascaramiento del sabor son Eudragit E-100.

33. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicho API se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 microgramos y aproximadamente 2 gramos.

50 34. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 33, en la que dicho API se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 0,5 gramos.

55 35. Comprimido disgregable por vía oral que comprende: al menos un soporte sólido, al menos una capa que contiene API que cubre al menos una parte de dicho al menos un soporte sólido, al menos una capa de sobrerrecubrimiento que cubre al menos una parte de dicha capa que contiene API, comprendiendo dicha capa que contiene API al menos un API y al menos un primer material de enmascaramiento del sabor, en el que dicho al menos un primer material de enmascaramiento del sabor es un polímero acrílico y dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende al menos un
60 segundo material de enmascaramiento del sabor y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, disgregantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y vehículos, estando dicho comprimido disgregable por vía oral en forma de un comprimido obtenido por compresión que puede disgregarse en la boca de un paciente en el plazo de aproximadamente 60 segundos.

65 36. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 35, en el que dicho polímero acrílico es un copolímero de acrilato de aminoalquilo.

37. Forma de dosificación farmacéutica según las reivindicaciones 35 y 36, en la que dicho copolímero de acrilato de aminoalquilo es un copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.

ES 2 325 599 T3

38. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 35, en el que dicho polímero acrílico es Eudragit E-100.
39. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 35, en el que dicho soporte sólido comprende azúcar.
40. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 35, en el que dicho primer y dicho segundo materiales de enmascaramiento del sabor son el mismo material.
41. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 40, en el que dicho primer y dicho segundo materiales de enmascaramiento del sabor son Eudragit E-100.
42. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 35, en el que dicho API se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 microgramos y aproximadamente 2 gramos.
43. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 39, en el que dicho API se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 0,5 gramos.
44. Comprimido disgregable por vía oral según la reivindicación 35, disgregándose dicho comprimido en menos de aproximadamente 45 segundos cuando se administra en dicha boca de dicho sujeto.
45. Formulación de sabor enmascarado que comprende: un gránulo comprendiendo dicho gránulo una primera mezcla de enmascaramiento del sabor que comprende al menos un API dispersado o disuelto en dicho al menos un primer material de enmascaramiento del sabor, en la que dicho al menos un primer material de enmascaramiento del sabor es un polímero acrílico y al menos un componente adicional.
46. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 45, en la que dicho polímero acrílico es un copolímero de acrilato de aminoalquilo.
47. Formulación de sabor enmascarado según las reivindicaciones 45 y 46, en la que dicho copolímero de acrilato de aminoalquilo es un copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.
48. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 45, en la que dicho polímero acrílico es Eudragit E-100.
49. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 45, en la que dicho al menos un componente adicional es un soporte sólido.
50. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 45, que comprende además al menos una capa de sobrerrecubrimiento en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento cubre al menos una parte de dicho granulado.
51. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 50, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende una segunda mezcla de enmascaramiento del sabor que comprende al menos un segundo material de enmascaramiento del sabor.
52. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 50, en la que dicha capa de sobrerrecubrimiento comprende una tercera mezcla de enmascaramiento del sabor que comprende al menos un API y al menos un tercer material de enmascaramiento del sabor.
53. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la formulación granulada de sabor enmascarado según la reivindicación 45 y al menos un segundo componente adicional en la que dicha forma de dosificación farmacéutica toma la forma de un comprimido.
54. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 53, en la que dicho segundo componente adicional se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, deslizantes, disgregantes, pares efervescentes, colorantes, aromas, recubrimientos, lubricantes y vehículos.
55. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la formulación granulada de sabor enmascarado según la reivindicación 45 y al menos un segundo componente adicional en la que dicha forma de dosificación farmacéutica toma la forma de una cápsula.
56. Formulación de sabor enmascarado según la reivindicación 1, en la que dicha cantidad total de todos los materiales de recubrimiento oscila desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 1200% en peso basándose en el peso inicial del soporte sólido.
57. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que dicha cantidad total de todos los materiales de recubrimiento oscila desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 1200% en peso basándose en el peso inicial del soporte sólido.