



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 643**

51 Int. Cl.:
A61K 9/56 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01930585 .3**
86 Fecha de presentación : **18.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1276470**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

54 Título: **Composición de revestimiento enmascarante del sabor.**

30 Prioridad: **20.04.2000 US 557924**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

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

72 Inventor/es: **Corbo, Michael;**
Desai, Jatin;
Patell, Mahesh y
Warrick, Ronald

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

ES 2 284 643 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de revestimiento enmascarante del sabor.

5 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un revestimiento aplicado al exterior de un ingrediente farmacéuticamente activo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un revestimiento que enmascara el sabor de un ingrediente farmacéuticamente activo.

2. Descripción de la técnica anterior

En general, existen dos tipos de formas de dosificación de tableta que están disponibles en el mercado, uno que puede tragarse como una entidad completa y el otro como una tableta masticable. Si la tableta se traga entera, el sabor desagradable del ingrediente farmacéuticamente activo se minimiza mucho o se evita totalmente. Sin embargo, las tabletas formuladas en una forma masticable están diseñadas para niños pequeños y para personas con dificultad para tragar. De ahí que el sabor no deseable de la tableta masticable se deba principalmente al mal sabor del ingrediente farmacéuticamente activo. Esto puede crear finalmente un sentimiento de reticencia a tomar la medicina.

Se conoce el uso de un revestimiento como parte de un medicamento. El revestimiento se aplica típicamente para la facilidad del tragado y proporciona una barrera, que evita que pase el sabor no deseable del ingrediente farmacológico, haciendo la preparación farmacológica más apetitosa. Además, este tipo de revestimiento puede diseñarse para actuar como un mecanismo de liberación temporal para controlar la velocidad de liberación de la medicina en el cuerpo. Esto puede efectuarse de varios modos, tales como ajustando el grosor del revestimiento y la selección de los polímeros/componentes de revestimiento que se usan en estos tipos de formulaciones de revestimiento especializadas.

Diversos tipos de revestimientos pueden aplicarse al exterior de tabletas y polvos farmacológicos para alcanzar un efecto deseado específico. Los revestimientos entéricos están diseñados para ser solubles en el intestino, donde el pH es 6,5 o superior, pero insolubles en el estómago, donde el pH es inferior. Por otra parte, los revestimientos entéricos inversos están diseñados para ser parcialmente solubles en el estómago, es decir bajo condiciones ácidas o de pH inferior, liberando de ese modo el fármaco en el estómago. También pueden usarse en revestimientos con propósitos de enmascaramiento, incluyendo enmascaramiento del sabor de productos masticables.

Varias Patentes de EE.UU. se dirigen a enmascarar el sabor. Sin embargo, ninguna describe el revestimiento de la presente invención.

La Patente de EE.UU. N° 4.851.226, expedida el 25 de julio de 1989, de Julian y otros, proporciona una tableta de medicamento masticable elaborada a partir de gránulos revestidos con una combinación de acetato de celulosa o acetato-butilato de celulosa y polivinilpirrolidona.

La Patente de EE.UU. N° 5.075.114, que fue expedida el 24 de diciembre de 1991 para Roche, proporciona un revestimiento enmascarante del sabor y de liberación sostenida aplicado a una tableta. La combinación de revestimientos se elabora con acetato de celulosa y/o acetato-butilato de celulosa e hidroxipropilcelulosa.

Patente de EE.UU. N° 5.489.435, expedida el 6 de febrero de 1996 para Hoy y otros. Esta patente proporciona tabletas masticables que tienen un revestimiento que consiste esencialmente en metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro, y un polímero seleccionado de grupo que consiste en acetato de celulosa, triacetato de celulosa y mezclas de los mismos.

EP-A-0 378 137 describe partículas que comprenden una sustancia farmacéuticamente activa, partículas que están revestidas con película y son adecuadas para suspenderse en agua para formar una composición farmacéutica oral líquida.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un revestimiento o una composición de revestimiento que revista un ingrediente o partícula farmacéuticamente activo y, así, sea parte de un medicamento.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar tal revestimiento que enmascare el sabor no deseable, sin retardar la disponibilidad, de un ingrediente farmacéuticamente activo cuando se consume oralmente.

También es un objetivo de la presente invención proporcionar tal revestimiento que sea sustancialmente insoluble en agua y en un ambiente de pH neutro, por ejemplo la boca.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento que tenga el revestimiento, que inhiba la disponibilidad del ingrediente farmacológico en la boca y en un ambiente de pH neutro.

5 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un revestimiento tal que se disgregue rápidamente en un ambiente ácido, tal como en el estómago, liberando de ese modo el fármaco.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un revestimiento tal que se disuelva fácilmente y sin embargo la velocidad de disolución pueda modificarse basándose en la composición.

10 Otro objetivo adicional más de la presente invención es proporcionar un medicamento que comprenda un agente activo farmacéutico y el revestimiento.

Otro objetivo adicional más de la presente invención es proporcionar tal medicamento en una variedad de formas.

15 Otro objetivo adicional más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda uno o más agentes activos farmacéuticos revestidos con el revestimiento de la presente invención, que tenga un componente alcalino en la composición de revestimiento que mejore el comportamiento del revestimiento.

20 Para lograr los objetivos y las ventajas precedentes, la presente invención, en breve resumen, es una composición de revestimiento que enmascara el sabor de un ingrediente farmacológico o una medicina tomados oralmente. La composición tiene (a) metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro, (b) un polímero de éster celulósico o etilcelulosa y (c) el modificador alcalino trietanolamina.

25 **Descripción detallada de la invención**

En la presente solicitud, un medicamento se define como un ingrediente farmacológico que está revestido con una composición de revestimiento. El enmascaramiento del sabor se entiende como una reducción percibida de un sabor no deseable que de otro modo existiría.

30 La boca es, en su mayor parte, un ambiente neutro en el que el pH es aproximadamente 7. Puede enmascarse el sabor desagradable de un fármaco rodeando el ingrediente farmacológico, la partícula de fármaco o una aglomeración de partículas de fármaco con una composición de revestimiento que sea insoluble en la boca. El revestimiento debe formularse para disgregarse rápidamente en el estómago para liberar el ingrediente farmacéuticamente activo en el cuerpo. La presente invención logra esto proporcionando una composición de revestimiento que enmascara eficazmente el sabor desagradable de un ingrediente farmacéuticamente activo, es decir, un fármaco o una medicina, tomado oralmente, e inmediatamente se disuelve en un ambiente de pH ácido, liberando de ese modo el ingrediente farmacéuticamente activo en el estómago. Por otra parte, no existe un regusto notable.

40 La composición de revestimiento de la presente invención tiene una combinación enmascarante del sabor. La combinación es (a) metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro, (b) un polímero de éster celulósico o etilcelulosa, y (c) el modificador alcalino trietanolamina.

45 El metacrilato de dimetilaminoetilo y el éster de ácido metacrílico neutro es un primer componente esencial en la presente composición de revestimiento. Este compuesto está disponible comercialmente de Rohm Pharma y se vende bajo el nombre comercial EUDRAGIT® E 100. EUDRAGIT® E 100 se suministra como gránulos incoloros a teñidos de amarillo con un olor similar a amina característico. La fórmula estructural es:

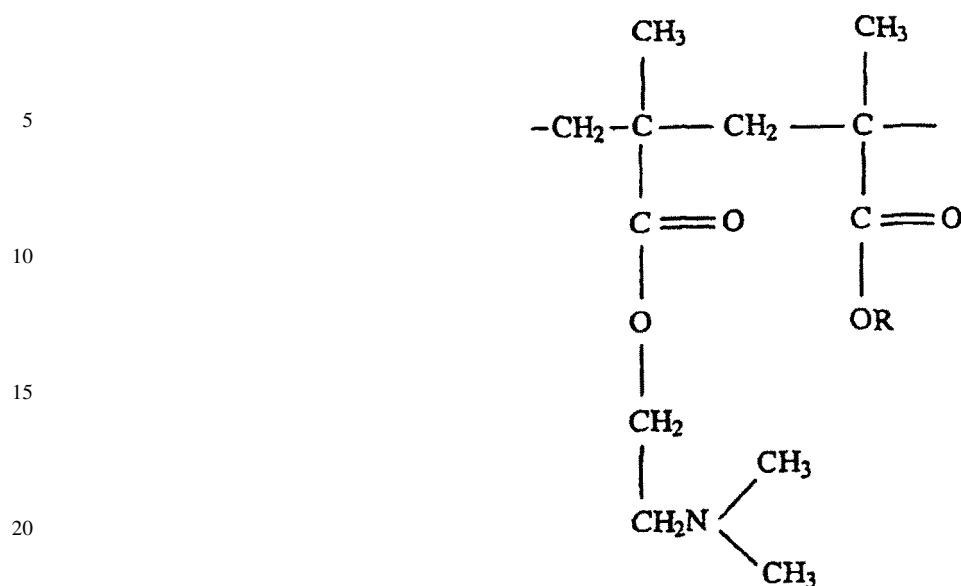
50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65



30 Se sabe que el metacrilato de dimetilaminoetilo y el éster de ácido metacrílico neutro es soluble en ambientes ácidos en los que el pH es hasta aproximadamente 5. A un pH mayor que aproximadamente 5, el éster es insoluble en agua. Así, el éster es relativamente insoluble en la boca donde el pH es aproximadamente 7.

35 El metacrilato de dimetilaminoetilo y el éster de ácido metacrílico neutro está en la presente composición de revestimiento en una cantidad de aproximadamente 3 en porcentaje en peso o por ciento en peso (% en peso) a aproximadamente 97% en peso de la composición de revestimiento total. Preferiblemente, el metacrilato de dimetilaminoetilo y el éster de ácido metacrílico neutro es de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 40% en peso del peso total de la composición de revestimiento. El nivel del metacrilato de dimetilaminoetilo y el éster de ácido metacrílico neutro que se incluye en la composición de revestimiento se determina considerando el coste de la materia prima y la velocidad de disolución deseada. Por ejemplo, por debajo de aproximadamente 10% en peso, el metacrilato de dimetilaminoetilo y el éster de ácido metacrílico neutro no se disuelve tan bien como dentro del intervalo preferido. Por encima de 40% en peso, el coste de este ingrediente empieza a resultar prohibitivo.

45 Un segundo componente esencial de la presente composición de revestimiento también incluye un polímero de éster celulósico o etilcelulosa. En su mayor parte, el polímero de éster celulósico es insoluble en agua. Esta propiedad de insolubilidad permite que el polímero de éster celulósico inhiba la disolución del medicamento en la boca. El polímero de éster celulósico puede ser, por ejemplo, acetato de celulosa (CA), acetato-butirato de celulosa, acetato-triacetato de celulosa, propionato de celulosa, etilcelulosa o mezclas de los mismos. Los polímeros celulósicos preferidos son acetato de celulosa y etilcelulosa.

50 El polímero de éster celulósico o la etilcelulosa está presente en la presente composición de revestimiento en una cantidad de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 97% en peso. Preferiblemente, el polímero celulósico es de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 90% en peso. Lo más preferiblemente, el polímero de éster celulósico es de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso. El polímero de éster celulósico es una materia prima relativamente económica. De acuerdo con esto, se incluye sobre otros componentes esenciales en la composición de revestimiento a niveles relativamente altos. Este componente exhibe una solubilidad máxima por encima de los límites inferiores de su intervalo más preferido.

60 El modificador alcalino es el tercer componente esencial en la composición de revestimiento de la presente invención. Este componente sirve para varias funciones. Actúa como un estabilizante, tamponando el microambiente del revestimiento hasta un pH neutro, lo que mejora la integridad del revestimiento sobre revestimientos que no tienen un modificador alcalino. Esta integridad del revestimiento mejora la estabilidad frente al almacenamiento en estado seco y en una suspensión líquida. El modificador alcalino también funciona como un plastificante para reducir la fragilidad del revestimiento.

65 Por otra parte, el modificador alcalino sirve como un agente de liberación que incrementa la velocidad de disolución del revestimiento en el ambiente ácido del estómago. De acuerdo con esto, el ingrediente farmacológico se aporta más rápidamente que mediante un revestimiento que no tiene un modificador alcalino.

El modificador alcalino es trietanolamina (TEA).

ES 2 284 643 T3

Una cantidad eficaz del modificador alcalino está en la presente composición de revestimiento. Lo que es una cantidad eficaz varía de acuerdo con la velocidad de disolución deseada. En una modalidad, el modificador alcalino es de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 20% en peso de la composición de revestimiento. Preferiblemente, el modificador alcalino es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 15% en peso. Si el modificador alcalino se incluye en un nivel demasiado alto, la integridad del revestimiento puede verse afectada adversamente.

La presente composición de revestimiento también puede tener otros componentes o aditivos. Los aditivos pueden incluir, por ejemplo, copolímero de 2-vinilpiridina (V)/estireno (S), diluyentes, cargas, agentes de aumento de volumen, pigmentos, opacificantes, otros plastificantes incluyendo polivinilpirrolidona (PVP) o mezclas de los mismos. La relación en peso del polímero de V a S en el copolímero de 2-vinilpiridina (V)/estireno (S) es preferiblemente aproximadamente 65/35 u 80/20.

En una modalidad preferida, la presente invención es un medicamento que tiene un fármaco o ingrediente activo y una composición de revestimiento para enmascarar el sabor del ingrediente farmacológico. La composición de revestimiento preferida tiene (a) metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro, (b) un polímero de éster celulósico y (c) un modificador alcalino. La relación de la composición de revestimiento al ingrediente activo es de aproximadamente 1:50 a 3:1. Preferiblemente, la relación es de aproximadamente 1:10 a 2:1. Lo más preferiblemente, la relación es de 1:10 a 1,5:1. El ingrediente activo está presente en una cantidad eficaz, que típicamente es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis unitaria.

El medicamento puede prepararse usando técnicas y métodos conocidos en la especialidad. Por ejemplo, la composición de revestimiento de la presente invención puede aplicarse sobre uno o más gránulos o partículas del ingrediente activo o la medicina usando una operación de revestimiento en lecho fluidizado. Los gránulos o partículas revestidos pueden procesarse a continuación como una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

El medicamento revestido puede ser, por ejemplo, tabletas masticables, polvos para suspensiones reconstituidas, una forma líquida regular de suspensiones preparadas, tabletas de fusión rápida que se disuelven velozmente, grageas, obleas, gomas de mascar, cápsulas de gelatina de envuelta dura con rellenos de polvo/gránulos/líquido, gelatina de envuelta blanda con centro líquido o rellena con polvo o gránulos, tabletas comprimidas regulares con liberación inmediata o retardada, caramelos y formas de barra de caramelo, cremas de aerosol y geles.

Muchos ingredientes farmacéuticamente activos pueden revestirse con el sistema enmascarante del sabor de la presente invención. Por ejemplo, el sistema enmascarante del sabor puede aplicarse a analgésicos tales como acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, lisinato de dexibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno; antibióticos tales como lactamas, quinolonas, macrólidos y sales de los mismos; fármacos gastrointestinales tales como loperamida, famotidina, ranitidina, cimetidina y sales de la misma; agentes cardiovasculares tales como ibersartán, captopril, lisinopril y sales del mismo; fármacos para el CNS tales como nefzodona, aripiprazol, buspirona y sales de la misma; antihistamínicos tales como clorfeniramina y astemizol; descongestionantes tales como pseudoefedrina; antivirales; anticancerosos; antiplaquetarios; vitaminas; minerales; psyllium; o mezclas de los mismos. El agente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento del estado para el que está destinado, típicamente y preferiblemente según se indica en Physician's Desk Reference, 53ª edición, incorporado aquí mediante referencia al mismo.

Para ilustrar la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos.

En los ejemplos proporcionados, se prepararon tabletas medicinales como sigue: (1) gránulos o cristales de un ingrediente farmacológico se revistieron con una composición de revestimiento en una revestidora de lecho fluido, (2) los gránulos o cristales revestidos se combinaron a continuación con ingredientes comúnmente usados para elaborar tabletas masticables/de fusión rápida y/o suspensiones secas tales como azúcares, edulcorantes y sabores, (3) la mezcla se combinó a continuación en forma de tableta hasta una dureza de aproximadamente 7 kg (\approx 10 unidades de Strong-Cobb), usando una herramienta plata circular de 0,0175 m (= 11/16 pulgadas). Cada tableta tenía un peso de aproximadamente 1550 mg.

La efectividad de enmascaramiento del sabor es difícil de cuantificar. Según se indica anteriormente, se entiende que el enmascaramiento del sabor significa en la presente memoria una reducción percibida de un sabor no deseable que de otro modo estaría presente. Los ejemplos demuestran los beneficios enmascarantes del sabor de la presente invención, midiendo el porcentaje de un ingrediente farmacológico disuelto a lo largo de un período de tiempo bajo diferentes condiciones de pH y probando el producto.

Ejemplo 1

El Ejemplo 1 proporciona los resultados de una prueba de disolución realizada sobre tabletas medicinales elaboradas a partir de gránulos de acetaminofeno (APAP) revestidos con uno de los tres tipos de composiciones de revestimiento. Los tres tipos de tabletas medicinales se prepararon comprimiendo gránulos revestidos con la composición de revestimiento. Los tres tipos de tabletas medicinales (a-c) se prepararon formando como tabletas gránulos que tenían los siguientes revestimientos (a) acetato de celulosa al 60%:Eudragit E[®] 100 al 40%:(trietanolamina al 0%), (b) acetato de celulosa al 60%:Eudragit E[®] 100 al 38%:trietanolamina al 2% o (c) acetato de celulosa al 60%:Eudragit E[®] 100 al 32%:trietanolamina al 8%.

ES 2 284 643 T3

La Tabla 1 resume los resultados de un experimento realizado para evaluar el porcentaje de un ingrediente farmacológico disuelto a lo largo de un período de tiempo dado en un ambiente en el que el pH es aproximadamente 7, es decir condiciones similares a las de la boca. Se probaron las tabletas medicinales (a), (b) y (c). Las tabletas medicinales se pusieron en una solución tamponadora que tenía un pH de 7 y el porcentaje de APAP disuelto se midió a intervalos temporales dados.

TABLA 1

10

Disolución de APAP en un Tampón de pH 7

15

Relación de Formulación de Acetato de Celulosa:Eudragit® E100:Trietanolamina

20
25
30

TIEMPO (min)	60:40:0	60:38:2	60:32:8
0	0	0	0
1	7,1	10,3	6,4
6	68,8	62,4	44,5
11	80,3	76,3	59,4
16	86,2	83,2	68,4
21	89,8	87,5	74,4
26	92,3	90,4	78,6

35

Los resultados indican que en un ambiente en el que el pH es aproximadamente 7, las tabletas medicinales (a) mostraban un porcentaje superior del ingrediente farmacológico disuelto en un período de tiempo dado que las tabletas medicinales (b) y (c), que tienen trietanolamina en la composición de revestimiento. Puesto que las tabletas medicinales (b) y (c) mostraban porcentajes inferiores del ingrediente farmacológico disuelto, estaba disponible menos ingrediente farmacológico para degustar. Esto demuestra que la composición de revestimiento de la presente invención inhibe la disponibilidad del ingrediente farmacológico y de ese modo proporciona un medio eficaz para enmascarar el sabor no deseable de un ingrediente farmacológico tal como APAP bajo condiciones de pH neutro.

40

La Tabla 2 resume los resultados de un experimento realizado para evaluar el porcentaje de un ingrediente farmacológico disuelto a lo largo de un período de tiempo dado, cuando las tabletas medicinales (a), (b) y (c) se ponían en una solución tamponadora que tenía un pH de 1,2, es decir, una condición similar a la del estómago. El porcentaje de APAP disuelto se midió a intervalos de tiempo específicos.

TABLA 2

45

Disolución de APAA en un Tampón de pH 1,2

50

Relación de Formulación de Acetato de Celulosa:Eudragit® E100:Trietanolamina

55
60
65

TIEMPO (min)	60:40:0	60:38:2	60:32:8
0	0	0	0
1	10,9	16,6	19,3
6	83,8	93,4	94
11	96,1	97,7	100,2
16	97,7	99,8	101,4
21	98,3	100,2	101,8
26	98,5	100,4	102

ES 2 284 643 T3

En un ambiente ácido, a saber un pH de 1,2, los resultados mostraban que las tabletas medicinales (b) y (c) tenían un porcentaje superior del ingrediente farmacológico disuelto en un período de tiempo dado. Esto demuestra que la medicina atrapada tras el revestimiento se libera más rápidamente en el cuerpo. Sin embargo, la tableta medicinal (a), que no tiene trietanolamina, mostraba un porcentaje inferior de ingrediente farmacológico disuelto en el mismo período de tiempo.

Ejemplo 2

Acetaminofeno en forma cristalina que tenía un tamaño de malla de aproximadamente 420 μm a 177 μm (de 40 a 80) se revistió con una composición de revestimiento de acetato de celulosa al 60%:Eudragit E 100 al 28%:trietanolamina al 12%. La misma composición de revestimiento se aplicó como un revestimiento para caféina granular que también tenía un tamaño de malla de aproximadamente 40 a 80. El grosor del revestimiento se variaba y los cristales y gránulos revestidos se formaban como tabletas medicinales.

Las Tablas 3 y 5 muestran el porcentaje del ingrediente farmacológico que se disolvía en un ambiente neutro con un pH de 7. Las Tablas 4 y 6 muestran el porcentaje del ingrediente farmacológico que se disolvía en un ambiente ácido con un pH de 1,2.

TABLA 3

Tableta de Acetaminofeno Revestido - Velocidad de Disolución en un Tampón de pH 7

Relación de Formulación de Acetato de

Celulosa:Eudragit® E 100:Trietanolamina 60:28:12

Grosor de Revestimiento Aplicado

TIEMPO (min)	20% Añadido	30% Añadido	40% Añadido
0	0	0	0
1	2,2	1,3	1,1
6	12,8	7,6	8,2
11	18,1	10,4	10,9
16	22,6	12,8	13
21	27	15	14,9
26	31,4	17,3	16,5
31	35,6	19,5	18,2
36	39,7	21,5	19,8

TABLA 4

**Tableta de Acetaminofeno Revestido - Velocidad
de Disolución en un Tampón de pH 1,2**

**Relación de Formulación de Acetato de
Celulosa:Eudragit® E 100:Trietanolamina 60:28:12
Grosor de Revestimiento Aplicado**

TIEMPO (min)	20% Añadido	30% Añadido	40% Añadido
0	0	0	0
1	3,6	2	2,2
6	33,5	20,6	22,2
11	58,4	36,1	35,4
16	78,9	52,1	48,7
21	91,4	68,1	61,8
26	97,3	80,3	73,8
31	99,8	88	83,3
36	100,8	92,3	89,9

TABLA 5

**Tableta de Cafeína Revestida - Velocidad
de Disolución en un Tampón de pH 7**

**Relación de Formulación de Acetato de
Celulosa:Eudragit® E 100:Trietanolamina 60:28:12
Grosor de Revestimiento Aplicado**

TIEMPO (min)	20% Añadido	30% Añadido	40% Añadido
0	0	0	0
1	2,8	1,2	1,1
6	12,8	7,5	7,5
11	22,4	11,3	10
16	30,3	14,8	12
21	37,4	17,6	13,9
26	44,2	21,4	14,9
31	50,4	24,5	17,2
36	55,8	27,6	18,5

TABLA 6

**Tableta de Cafeína Revestida - Velocidad
de Disolución en un Tampón de pH 1,2**

**Relación de Formulación de Acetato de
Celulosa:Eudragit® E 100:Trietanolamina 60:28:12
Grosor de Revestimiento Aplicado**

TIEMPO (min)	20% Añadido	30% Añadido	40% Añadido
0	0	0	0
1	2,8	1,5	1,9
6	37,1	19	17,3
11	72,8	42	34,3
16	91,4	64,7	53,4
21	98	82,1	70,7
26	100,8	90,2	83,8
31	101,7	94,2	92,4
36	102,4	96	97,3

Los resultados presentados en las tablas anteriores muestran que en un ambiente en el que el pH es 7, el 20% de revestimiento añadido se disuelve ligeramente más rápidamente que los revestimientos añadidos al 30% y 40%. En un ambiente ácido en el que el pH es 1,2, se obtenían resultados similares, donde el revestimiento añadido al 20% se disuelve de forma ligeramente más rápida que los revestimientos añadidos al 30% y 40%.

Esto confirma que el grosor del revestimiento no afecta a la velocidad de disolución del ingrediente farmacológico y también demuestra cómo puede variarse el efecto enmascarante del sabor ajustando el grosor de la composición de revestimiento de la presente invención.

Ejemplo 3

La Tabla 7 resume los resultados de un estudio de almacenamiento realizado para evaluar la eficacia enmascarante del sabor de una suspensión seca. La suspensión se preparó revistiendo gránulos de cafeína con la composición de revestimiento de la presente invención. La suspensión seca se mantuvo a temperatura ambiente durante un período de 5 días. El porcentaje de cafeína libre (% libre), es decir el porcentaje de cafeína disponible, se determinó y se evaluó el sabor de la suspensión seca.

TABLA 7

DATOS DE ALMACENAMIENTO: 5 DÍAS A TEMPERATURA AMBIENTE		
DÍA	% LIBRE	SABOR
0	2,47%	NO AMARGO
3	9,87%	NO AMARGO
4	9,17%	NO AMARGO
5	8,28%	NO AMARGO

ES 2 284 643 T3

Los resultados indican que la suspensión revestida con la composición de revestimiento de la presente invención no tiene un sabor amargo, que se encuentra característicamente en la cafeína. Por el contrario, una suspensión formulada usando cafeína no revestida se disolvía inmediatamente en agua una vez que se formaba la suspensión. Tal disolución inmediata proporcionaba un sabor malo o inaceptable cuando se consumía.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 284 643 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de revestimiento para enmascarar el sabor de un ingrediente activo farmacológico o una medicina, que comprende:
- una combinación enmascarante del sabor de:
- (a) metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro;
 - 10 (b) un polímero de éster celulósico o etilcelulosa; y
 - (c) un modificador alcalino;
- 15 en la que dicho modificador alcalino es trietanolamina.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro es de 3% en peso a 97% en peso del peso total de la composición.
- 20 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polímero de éster celulósico se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-triacetato de celulosa, etilcelulosa y mezclas de los mismos.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polímero de éster celulósico o dicha etilcelulosa es de 3% en peso a 97% en peso del peso total de la composición.
- 25 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho modificador alcalino es de 0,2% en peso a 20% en peso del peso total de la composición.
- 30 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho modificador alcalino es de 1% en peso a 15% en peso del peso total de la composición.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un aditivo seleccionado del grupo que consiste en copolímero de 2-vinilpiridina (V)/estireno (S).
- 35 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más ingredientes opcionales seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, cargas, agentes de aumento de volumen, pigmentos, opacificantes, otros plastificantes y mezclas de los mismos.
- 40 9. Un medicamento que comprende:
- un ingrediente farmacológico y una composición de revestimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición de revestimiento reviste el ingrediente farmacológico.
- 45 10. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ingrediente farmacológico se selecciona del grupo que consiste en partículas, gránulos, polvos y mezclas de los mismos.
11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho metacrilato de dibutilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro es de 3% en peso a 97% en peso del peso total de la composición.
- 50 12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho polímero de éster celulósico se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-triacetato de celulosa, etilcelulosa y mezclas de los mismos.
- 55 13. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho polímero de éster celulósico o dicha etilcelulosa es de 3% en peso a 97% en peso del peso total de la composición.
14. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho modificador alcalino es de 0,2% en peso a 20% en peso del peso total de la composición.
- 60 15. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho modificador alcalino es de 1% en peso a 15% en peso del peso total de la composición.
- 65 16. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ingrediente farmacológico se selecciona del grupo que consiste en acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, lisinato de dexibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, lactama, quinolona, macrólido o sales del mismo, loperamida, famotidina, ranitidina, cimetidina y sales de la misma, ibersartán, captopril, lisinopril o sales del mismo, nefzodona, buspirona o sales de la misma, clorfeniramina, astemizol, pseudoefedrina, antivirales, anticancerosos, antiplaquetarios, vitaminas, minerales, psyllium, y mezclas de los mismos.

ES 2 284 643 T3

5 17. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en: tabletas masticables, polvos para suspensiones reconstituidas, una forma líquida regular de suspensiones preparadas, tabletas de fusión rápida que se disuelven velozmente, grageas, obleas, gomas de mascar, cápsulas de gelatina de envuelta dura con rellenos de polvo/gránulos/líquido, gelatina de envuelta blanda con centro líquido o rellena con polvo o gránulos, tabletas comprimidas regulares con liberación inmediata o retardada, caramelos o formas de barra de caramelo, cremas de aerosol y geles.

10 18. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el medicamento es una tableta formada comprimiendo gránulos revestidos.

19. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el medicamento tiene una relación de composición de revestimiento a ingrediente farmacológico que es de 1:50 a 3:1.

15 20. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha relación es 1:10 a 2:1.

21. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha composición de revestimiento enmascara eficazmente el sabor del ingrediente farmacológico.

20 22. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha composición de revestimiento comprende:

- a) de 3% en peso a 97% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo y éster de ácido metacrílico neutro;
- (b) de 3% en peso a 97% en peso de un polímero de éster celulósico; y
- 25 (c) de 0,2% en peso a 20% en peso de un modificador alcalino en donde dicho modificador alcalino es trietanolamina, basado en el peso total de la composición.

30 23. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el ingrediente farmacológico se selecciona del grupo que consiste en partículas, gránulos, polvos y mezclas de los mismos.

24. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el medicamento tiene una relación de composición de revestimiento a ingrediente farmacológico que es de 1:50 a 3:1.

35 25. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha relación es de 1:10 a 2:1.

40

45

50

55

60

65