

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 699**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/734** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06849422 .8**

96 Fecha de presentación: **27.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1919487**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Composiciones particuladas que comprenden alginato y/o ácido algínico**

30 Prioridad:  
**28.07.2005 GB 0515492**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.10.2012**

73 Titular/es:  
**RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK)  
LIMITED  
103-105 BATH ROAD  
SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:  
**JOLLIFFE, Ian, Gordon;  
TRAFFORD, Charles;  
GASEROD, Olav y  
Myrvold, Rolf**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 388 699 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

Composiciones particuladas que comprenden alginato y/o ácido algínico

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, y en concreto a composiciones para el tratamiento de la esofagitis por reflujo, la gastritis, la dispepsia o la úlcera péptica o para su uso como composiciones de administración dirigida o liberación sostenida, así como a los artículos y procedimientos relacionados.

La esofagitis por reflujo se produce cuando pequeñas cantidades de jugo gástrico, alimentos y/o ácidos biliares pasan a la parte inferior del esófago y provocan inflamación esofágica, acompañada de dolor, que puede manifestarse en forma de pirosis.

10 Un enfoque al problema de la esofagitis por reflujo ha sido administrar una preparación que, en contacto con el ácido gástrico, genera una espuma o masa gelatinosa carbonatada que flota sobre el contenido del estómago. Cuando se produce el reflujo es esta masa la que precede al contenido del estómago en la entrada al esófago, protegiendo de esta manera la mucosa contra una irritación adicional. Preparaciones conocidas de este tipo incluyen preparaciones líquidas que comprenden alginato sódico, bicarbonato sódico o potásico y carbonato cálcico. Tales composiciones se venden bajo las marcas comerciales GAVISCON y GAVISCON ADVANCE y se describen en los documentos  
15 GB-A-1.524.740 y WO 95/11668.

Otras de tales preparaciones son aquellas en forma sólida, por ejemplo en forma de polvos o comprimidos, tales como las que se venden de nuevo bajo la marca comercial GAVISCON. Tales preparaciones comprenden ácido algínico, bicarbonato sódico y carbonato cálcico. El ácido algínico y el bicarbonato y carbonato reaccionan en el medio acuoso de la boca para formar una espuma de alginato, que a continuación se deglute. En el entorno ácido  
20 del estómago, el alginato se convierte de nuevo en ácido algínico insoluble, que a continuación forma la masa en la parte superior del contenido del estómago.

Se ha encontrado que las composiciones sólidas que forman espuma en la boca de esta manera son difíciles, y a veces desagradables, de deglutir. Sin embargo las composiciones correspondientes en las que el ácido algínico se sustituye por un alginato tienen sus propios inconvenientes. En general tales composiciones tienen una sensación al paladar sumamente mala. El alginato es pegajoso y puede hacer que la composición se adhiera al paladar, y en especial a los dientes.  
25

Los inventores han tenido éxito en la producción de composiciones de alginato con una mejora de la sensación al paladar y de la viscosidad, y lo cual se describe en la solicitud de patente WO 03/068246 anterior del solicitante. En la presente memoria descriptiva se describen comprimidos que comprenden un alginato, un bicarbonato y/o  
30 carbonato, y un poliol C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o poli(alquilenglicol C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) con un peso molecular de por lo menos 6.000, añadiéndose todos estos componentes conjuntamente, para el mezclado. Sin embargo, existe la necesidad de una composición alternativa, preferentemente mejorada.

En la presente invención, es un objeto importante de las formas de realización preferentes lograr una composición particulada que puede fluir que pueda administrarse directamente en la boca. Los comprimidos del documento  
35 WO 03/068246 se administran, por supuesto, directamente en la boca, pero las cuestiones relacionadas con la administración oral de comprimidos son muy diferentes a las cuestiones relacionadas con la administración oral de las composiciones particuladas, por ejemplo los comprimidos pueden simplemente deglutirse o pueden masticarse. La masticación estimula la liberación de saliva, lo que reduce la viscosidad/gomosidad, o la percepción de la misma. Cuando se administra una composición particulada, tiene potencialmente un efecto de secado rápido en la boca, y  
40 no se da masticación que mitigue ese efecto.

Las composiciones del documento WO 03/068246 pueden prepararse simplemente mezclando los ingredientes, y presionándolos en forma de comprimidos. Sin embargo, preferentemente se mezclan los ingredientes y a continuación se granulan o aglomeran. En su trabajo de investigación, los inventores han sometido a ensayo los precursores en polvo o granulados de los comprimidos del documento WO 03/068246 para determinar su idoneidad  
45 para la administración oral, pero resultaron ser inadecuados. Resultaban, al mismo tiempo, arenosos en la boca y pulverulentos. También resultaban pegajosos en la boca durante un tiempo considerable, y supuso un cierto esfuerzo para el paciente aclararse la boca.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición particulada que puede ingerirse de acuerdo con la reivindicación 1.

50 Preferentemente, la composición es un material particulado que puede fluir, con lo que quiere decirse que puede verse desde un recipiente, por ejemplo un sobrecito, al estilo del azúcar o la sal.

La función del aglomerante es mantener los componentes juntos, en una forma que fluya, y sin embargo no libere prácticamente partículas finas en el aire, es decir, "polvo", lo que podría hacer que el paciente tosa o se asfixie.

Una composición particulada de la presente invención puede ser efervescente en la boca del paciente; el bicarbonato y carbonato, y el ácido orgánico, forman preferentemente un par efervescente. Esta efervescencia parece manifestarse mediante un "burbujeo" moderado, en lugar de la excesiva formación de espuma de los comprimidos de ácido alginico mencionados anteriormente.

- 5 La composición de la presente invención comprende preferentemente un alginato o ácido alginico. Sin embargo, lo más preferentemente, es un alginato, sin presencia de ácido alginico.

10 Cuando se encuentra presente un alginato puede utilizarse cualquier alginato, pero es especialmente deseable utilizar una sal de metal alcalino de un alginato, tal como alginato sódico o potásico. Preferentemente se utiliza un alginato sódico de tipo de baja viscosidad. Estos son generalmente calidades de alginato para las que la viscosidad de una solución acuosa del 10% peso/volumen, determinada en un viscosímetro RVT de Brookfield utilizando un husillo número 3 a 20 r.p.m. a 20°C, se encuentra en el intervalo comprendido entre 200 y 1.500 mPa.s. Un ejemplo de calidad comercial adecuada de alginato sódico de baja viscosidad es Protanal LFR 5/60, disponible en FMC BioPolymer. También pueden utilizarse calidades de alginato de alta viscosidad. Por lo general, se trata de calidades de alginato para las cuales la viscosidad de una solución acuosa al 1% peso/volumen, determinada en un viscosímetro RVT de Brookfield utilizando un husillo número 3 a 20 r.p.m. a 20°C, es superior a 500 mPa.s. Un ejemplo de calidad comercial adecuada de alginato sódico de alta viscosidad es Protanal SF200, también disponible en FMC BioPolymer. También pueden utilizarse calidades de alginato de viscosidad media, que tienen una viscosidad por encima del intervalo definido anteriormente para las calidades de baja viscosidad, pero por debajo del intervalo definido anteriormente para las calidades de alta viscosidad.

- 20 Las composiciones de la presente invención tienen preferentemente un contenido de alginato y/o ácido alginico del 2 al 90% en peso, preferentemente del 10 al 80% en peso, preferentemente del 25 al 75% en peso, lo más preferentemente del 30 al 70% en peso; siendo esta la cantidad acumulada cuando hay más de uno de tales compuestos; y basándose en el peso total de los componentes a, b, c y d.

- 25 Las composiciones de la presente invención tienen preferentemente un contenido de alginato y/o ácido alginico del 2 al 80% en peso, preferentemente del 6 al 70% en peso, preferentemente del 20 al 60% en peso, lo más preferentemente del 25 al 50% en peso; siendo esta la cantidad acumulada cuando hay más de uno de tales compuestos; y basándose en el peso total de la composición.

30 Las composiciones de la presente invención comprenden también un bicarbonato y carbonato. Ejemplos de bicarbonatos son bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato sódico y potásico y bicarbonatos alcalinotérreos. Pueden utilizarse uno o dos o más bicarbonatos diferentes. Ejemplos de carbonatos son carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico y potásico y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato cálcico y magnésico. Ejemplos adicionales son el carbonato de aluminio y carbonatos de metales alcalinos mixtos tales como carbonato de glicina sódica. Pueden utilizarse uno o dos o más carbonatos diferentes. Además pueden utilizarse uno o más bicarbonatos con uno o más carbonatos. Resultan especialmente preferentes las combinaciones de bicarbonato sódico y/o potásico y carbonato cálcico.

35 El carbonato y bicarbonato se encuentran presentes en cantidades tales que proporcionan un volumen adecuado de gas (dióxido de carbono) para hacer flotar el gel o la "masa" producida cuando el alginato y/o ácido alginico entra en contacto con el ácido gástrico del estómago. La rigidez y el espesor de la masa dependerán, por ejemplo, de las cantidades relativas de carbonato y/o bicarbonato y de la calidad del alginato y/o ácido alginico.

- 40 El bicarbonato se encuentra presente convenientemente en las composiciones de la presente invención en una cantidad del 1 al 60% en peso, preferentemente del 2 al 50% en peso, preferentemente del 5 al 40%, y lo más preferentemente del 10 al 35% en peso; siendo esta la cantidad acumulada cuando hay más de un bicarbonato presente; y basándose en el peso total de los componentes a, b, c y d.

- 45 El bicarbonato se encuentra presente convenientemente en las composiciones de la presente invención en una cantidad del 1 al 5% en peso, preferentemente del 1,5 al 40% en peso, preferentemente del 4 al 30%, y lo más preferentemente del 8 a 25% en peso; siendo esta la cantidad acumulada cuando hay más de un bicarbonato presente; y basándose en el peso total de la composición.

50 El carbonato se encuentra presente convenientemente en las composiciones de la presente invención en una cantidad del 1 al 60% en peso, preferentemente del 2 al 50% en peso, preferentemente del 10 al 40% en peso, y lo más preferentemente del 5 al 30% en peso, y lo más preferentemente del 10 al 25% en peso; siendo esta la cantidad acumulada cuando hay más de un carbonato presente; y basándose en el peso total de los componentes a, b, c y d.

55 El carbonato se encuentra presente convenientemente en las composiciones de la presente invención en una cantidad del 1 al 5% en peso, preferentemente del 1,5 al 40% en peso, preferentemente del 4 al 30%, y lo más preferentemente del 6 al 20% en peso; siendo esta la cantidad acumulada cuando hay más de un bicarbonato presente; y basándose en el peso total de la composición.

Ambos bicarbonato y carbonato se encuentran presentes, preferentemente en una cantidad acumulada del 2 al 70% en peso, preferentemente del 10 al 60% en peso, y preferentemente del 20 al 50% en peso, en base al peso total de los componentes a, b, c y d.

5 Ambos bicarbonato y carbonato se encuentran presentes, preferentemente en una cantidad acumulada del 1 al 60% en peso, preferentemente del 5 a 50% en peso, y preferentemente del 15 a 40% en peso, en base al peso total de la composición.

10 Pueden estar presentes en la composición cantidades aproximadamente iguales de bicarbonato y carbonato. De manera alternativa, la composición puede comprender más bicarbonato que carbonato. La relación en peso de bicarbonato respecto a carbonato en la composición puede ser convenientemente de 1:1 a 3:1, preferentemente de 1:1 a 2:1.

Preferentemente, el ácido orgánico es un ácido carboxílico. Lo más preferentemente es un ácido policarboxílico. Preferentemente tiene 2-5 grupos de ácido carboxílico, más preferentemente 3-4 grupos de ácido carboxílico, especialmente 3. Ejemplos de ácidos orgánicos preferentes incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido adípico y ácido fumárico.

15 La relación molar ácido(s) orgánico(s): bicarbonato y/o carbonato (peso combinado cuando ambos se encuentran presentes) es preferentemente:

1 (ácido): por lo menos 1 (bicarbonato/carbonato); más preferentemente 1: superior a 1 ;

20 más preferentemente 1: por lo menos 1,5;  
 más preferentemente 1: por lo menos 2;  
 más preferentemente 1: por lo menos 4;  
 más preferentemente 1: por lo menos 5;  
 y lo más preferentemente 1: por lo menos 6.

25 Preferentemente, la composición particulada contiene por lo menos el 0,5% en peso de ácido orgánico, más preferentemente por lo menos el 2% en peso, más preferentemente por lo menos el 5% en peso, y lo más preferentemente por lo menos el 8% en peso. Preferentemente contiene hasta el 30% en peso de ácido orgánico, más preferentemente hasta el 20% en peso, lo más preferentemente hasta el 15% en peso. Estos valores indican la cantidad acumulada cuando hay más de un ácido orgánico presente; y se basan en el peso total de los componentes a, b, c y d.

30 Preferentemente, la composición particulada contiene por lo menos el 0,3% en peso de ácido orgánico, más preferentemente por lo menos el 1% en peso, más preferentemente por lo menos el 3% en peso, y lo más preferentemente por lo menos el 5% en peso. Preferentemente contiene hasta el 25% en peso de ácido orgánico, más preferentemente hasta el 18% en peso, lo más preferentemente hasta el 12% en peso. Estos valores indican la cantidad acumulada cuando hay más de un ácido orgánico presente; y se basan en el peso total de la composición.

35 En la presente invención resultan preferentes las formas líquidas de aglomerante; que incluyen sólidos que pueden ser licuados, por ejemplo por calor, para su incorporación a la composición. Preferentemente, el aglomerante es un líquido para parte o la totalidad del intervalo de temperaturas de 20 a 60°C, a presión atmosférica. Lo más preferentemente, es un líquido a 20°C, a presión atmosférica.

40 Convenientemente, el aglomerante es un compuesto polimérico u oligomérico; preferentemente un compuesto polimérico u oligomérico con un peso molecular de hasta 4.000 daltons. Preferentemente, el peso molecular del aglomerante no es superior a 2.800, más preferentemente a 2.500, más preferentemente a 2.000, más preferentemente a 1.500, más preferentemente a 1.000 daltons. Lo más preferentemente su peso molecular no es superior a 600 daltons.

Las composiciones preferentes de la invención no contienen una polivinil pirrolidona, o goma arábica o un ácido poliacrílico reticulado.

45 Preferentemente su peso molecular es de por lo menos 200, más preferentemente de por lo menos 300 daltons.

Lo más preferentemente su peso molecular es de aproximadamente 400 daltons.

Los valores de peso molecular indicados en el presente documento son los valores medios cuando el aglomerante comprende una serie de compuestos relacionados que representan un intervalo de longitudes de cadena.

50 El aglomerante puede ser convenientemente un tensioactivo hidrófilo con un valor de HLB en el intervalo de 8-20, preferentemente de 10-18.

El aglomerante comprende preferentemente una cadena de polioxialquileo, preferentemente una cadena de polioxietileno.

Un aglomerante adecuado puede ser un copolímero de bloque en base a óxido de etileno y óxido de propileno. Estos están disponibles bajo la marca comercial PLURONIC.

Otro material adecuado como aglomerante es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbato).

5 En el presente documento, resulta preferente como aglomerante un alcohol polivalente, por ejemplo un alcohol monomérico polihídrico o un alcohol polimérico polihídrico.

Un aglomerante preferente del primer tipo es un poliol C<sub>2-5</sub>. Un aglomerante preferente del segundo tipo es un poli(alquilenglicol C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), más preferentemente polipropilenglicol, polietileno/polipropilenglicol o, especialmente, polietilenglicol.

En la presente invención, resulta especialmente preferente como aglomerante PEG 400.

10 Otros aglomerantes adecuados pueden incluir lecitina, aceites y polioles C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, por ejemplo glicerol y propilenglicol.

15 El aglomerante se encuentra presente preferentemente en las composiciones de la presente invención en una cantidad de por lo menos el 0,01% en peso, más preferentemente por lo menos el 0,05% en peso, más preferentemente por lo menos el 0,1% en peso, y lo más preferentemente por lo menos el 0,2% en peso. El aglomerante se encuentra presente preferentemente en una cantidad de hasta el 5% en peso, preferentemente de hasta el 2% en peso, preferentemente de hasta el 1% en peso, lo más preferentemente de hasta el 0,5% en peso. En cada caso estas definiciones indican la cantidad acumulada cuando hay más de un aglomerante presente; y se basan en la cantidad total de los componentes a, b, c y d.

20 El aglomerante se encuentra presente en las composiciones de la presente invención en una cantidad de por lo menos el 0,005% en peso, preferentemente por lo menos el 0,02% en peso, más preferentemente por lo menos el 0,05% en peso, y lo más preferentemente por lo menos el 0,1% en peso. El aglomerante se encuentra presente en una cantidad de hasta el 4% en peso, preferentemente de hasta el 1% en peso, preferentemente de hasta el 0,6% en peso, lo más preferentemente de hasta el 0,4% en peso. En cada caso estas definiciones indican la cantidad acumulada cuando hay más de un aglomerante presente; y se basan en el peso total de la composición.

25 Cuando el aglomerante es un líquido a temperatura ambiente, como resulta preferente, su límite superior es preferentemente la cantidad más allá de la cual la composición particulada dejaría de fluir libremente por gravedad.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender otros componentes adicionales opcionales.

30 Por ejemplo, las composiciones de la presente invención comprenden preferentemente una fuente de iones metálicos divalentes y/o trivalentes. Tales iones refuerzan la masa formada en el estómago. Los iones metálicos adecuados son calcio y aluminio. Los iones pueden proporcionarse como parte del bicarbonato y/o carbonato, pero también pueden comprender otros aniones, si se desea. Por ejemplo, fuentes adecuadas de iones cálcico son el carbonato cálcico, lactato, cloruro, gluconato, fosfato, fosfato de hidrógeno, sulfato, tartrato o citrato, y fuentes adecuadas de iones de aluminio son el carbonato de aluminio, lactato, glicinato o fosfato, hidróxido, magaldrato o carbonato de aluminio y magnesio, hidróxido carbonato de aluminio y sodio o silicato de aluminio y sodio. Si se utilizan, los iones de calcio se encuentran presentes preferentemente en una cantidad de 8 a 800 partes, y los iones de aluminio se encuentran presentes preferentemente en una cantidad de 2 a 500 partes, por cada 500 partes en peso de alginato. Resultan preferentes las sales insolubles.

40 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender uno o varios colorantes, edulcorantes, saporíferos, ingredientes de ajuste del pH y cargas. Cuando las composiciones de la presente invención están destinadas para su uso como composiciones de liberación sostenida también comprenden por lo menos un principio activo adecuado para la administración específica al estómago, tal como un fármaco. Ejemplos de fármacos adecuados son los analgésicos (por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketoprofeno, salicilato de colina, bencidamina, buprenorfina, hidrocortisona, betametasona, codeína, aspirina); descongostivos (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, mentol, xilometazolina); antitusivos (por ejemplo, dextrometorfano, codeína, folocodina); expectorantes (por ejemplo, guaifenesina, n-acetilcisteína, carbocisteína, bromhexina, ambroxol); antisépticos (por ejemplo, triclosán, cloroxilenol, amilmetacresol, hexilresorcinol, alcohol diclorobencílico, alcohol bencílico, cloruro de decalinio, cloruro de cetilpiridinio); agentes cardiovasculares (por ejemplo, trinitrato de glicerilo); anestésicos locales (por ejemplo, benzocaína, lidocaína); agentes antiácido (por ejemplo, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, magaldrato); agentes antiulcerosos y/o inhibidores de la bomba de protones (IBP) (por ejemplo, carbenoxolona, sucralfato, cimetidina, ranitidina, nizatidina, famotidina, omeprazol, lansoprazol, esomeparazol, rabeprazol, pantoprazol); antihistamínicos (por ejemplo, loratadina, terfenadina, difenhidramina, clorfenhidramina, triprolidina, acrivastina); agentes contra las náuseas (por ejemplo, proclorperazina, sumatriptán), agentes reguladores intestinales (por ejemplo, difenoxilato, loperamida, senósidos); agentes antifúngicos (por ejemplo, clotrimazol); agentes antimicrobianos y antibióticos (por ejemplo, fusafungina, tirotricina).

Las composiciones de la invención no contienen colestiramina.

Los principios activos podrían proporcionarse con recubrimientos que los protegen de la interacción perjudicial con otros componentes y/o que dan lugar a la liberación de los principios activos en un sitio deseado en el tracto gastrointestinal.

5 Preferentemente, por supuesto, todos los componentes de la invención pueden ingerirse, y son considerados aceptables por las autoridades reguladoras.

Las composiciones particuladas podrían formarse en comprimidos, por ejemplo, por compresión, o por encapsulación dentro de, por ejemplo, recubrimientos de gelatina o celulósicos (por ejemplo, HPMC).

10 Preferentemente, las composiciones no contienen estearato de magnesio. Más preferentemente no contienen ningún estearato o grasa hidrogenada. Preferentemente no contienen ningún coadyuvante de prensado, lubricante o agente de liberación del molde. Preferentemente no contienen ningún coadyuvante para la formación de comprimidos. Preferentemente no contienen apatita, que incluye apatita carbonatada.

15 Aunque la motivación detrás de la presente invención es producir una composición particulada que pueda administrarse directamente en la boca de un paciente, no queda excluida la consolidación de una composición particulada de este tipo en un comprimido, o su incorporación en una cápsula; de hecho, resultaría una característica adicional deseable. El uso de una composición particulada de la presente invención para la producción de comprimidos, y tales comprimidos en sí mismos, representan aspectos adicionales de la presente invención.

20 De esta manera, las composiciones preferentes de la presente invención permanecen en una forma que puede fluir, que les permite ser dispensadas directamente en la boca, por ejemplo con una cuchara o mediante vertido. Preferentemente están en forma de polvo y/o de gránulos. Preferentemente pueden considerarse como una mezcla de polvo y gránulos. Incluso si comprenden polvo, prácticamente no liberan polvo residual en el aire. De esta manera, no son propensos a provocar tos o ahogo debido a su inhalación.

25 Preferentemente, el tamaño medio de partícula de la composición como se determina utilizando los procedimientos de tamizado no es superior a 1,0 mm, y preferentemente no es superior a 0,5 mm. Preferentemente es de por lo menos 0,1 mm. Preferentemente, la composición particulada utilizada en la presente invención carece prácticamente partículas que no pasen a través de un tamiz convencional de 1 mm.

30 En un aspecto adicional la composición del primer aspecto consiste esencialmente en los componentes definidos a, b, c y d. Es decir, cualquiera de los componentes adicionales es insignificante en lo que a propiedades de la composición se refiere. Cualquiera de los componentes adicionales puede ser impurezas pero en cualquier caso (si los componentes adicionales son impurezas o adiciones menores deliberadas) ningún componente adicional individual se encuentra presente en una cantidad superior al 1% en peso, preferentemente superior al 0,5% en peso, o al 0,1% en peso; y preferentemente en el caso de existir una pluralidad de tales componentes, su cantidad acumulada es preferentemente no superior al 8% en peso, preferentemente no superior al 5% en peso, más preferentemente no superior al 3% en peso.

35 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un forma farmacéutica en envase individual (que de otro modo puede llamarse envase de dosificación unitaria) que contiene una dosis única de una composición de acuerdo con el primer o el segundo aspecto de la presente invención. Una forma farmacéutica en envase individual podría ser una ampolla o puede proporcionarse mediante una cavidad de un blíster, pero es preferentemente un sobrecito.

40 Preferentemente una forma farmacéutica en envase individual para su uso en la presente invención contiene de 0,5 a 5 gramos de la composición, más preferentemente de 1 a 2 gramos.

45 Lo más preferentemente, la forma farmacéutica en envase individual se adapta para dispensar su contenido a un punto o una pequeña zona en el interior de la boca, preferentemente en la lengua, en lugar de a una zona amplia. Por lo tanto, resulta preferente un envase que también puede denominarse un envase con orificio de salida dirigido. Puede, por ejemplo, ser una ampolla tubular, pero es preferentemente un sobrecito con forma de bastón. Los sobrecitos con forma de bastón se encuentran disponibles para productos alimentarios, por ejemplo, salsas y gránulos de café soluble. Un sobrecito con forma de bastón comprende, básicamente, un tubo o una envoltura delgada, formada preferentemente de material flexible, y sellada en sus extremos. El usuario retira un extremo (por ejemplo, rasgándolo), que a continuación puede dispensar su contenido a través del extremo abierto mediante, por ejemplo, una acción de vertido. Preferentemente, un sobrecito con forma de bastón "stick-pack" adecuado tiene una relación de aspecto de por lo menos 2, más preferentemente por lo menos 3, y lo más preferentemente por lo menos 5 (mientras que un sobrecito convencional puede tener una relación de aspecto de, por lo general, 1,3). La relación de aspecto se define con para los fines de la presente memoria descriptiva como la relación entre la longitud del sobrecito y la anchura máxima en su zona central (alejada de los extremos sellados) medida cuando el sobrecito con forma de bastón "stick-pack" está cargado con su dosis única prevista de la composición de la invención (es decir, el diámetro, cuando el sobrecito con forma de bastón tipo "stick-pack" tiene una forma cilíndrica).

55 De manera alternativa, la composición podría proporcionarse en un envase a granel que contiene una composición de la invención junto con medios o información de dosificación (por ejemplo, una cucharada o un cacillo dosificador).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un envase con orificio de salida dirigido que deposita necesariamente la composición sobre una pequeña zona en el interior de la boca, y que contiene una dosis única de una composición particulada que puede ingerirse de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

- 5 El envase con orificio de salida dirigido puede definirse de acuerdo con los párrafos anteriores, y es preferentemente un sobrecito con forma de bastón "stick-pack".

La composición dentro del envase con orificio de salida dirigido puede ser tal como se define con respecto a los aspectos primero o segundo o tercero.

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición de la invención tal como se define en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 15 Por lo tanto, una composición de la presente invención puede utilizarse en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, especialmente el uso en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, la gastritis, la dispepsia, la úlcera péptica o la afección por reflujo gastroesofágico o para su uso como una composición de administración dirigida o de liberación sostenida.

La composición de la presente invención puede utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esofagitis por reflujo, la gastritis, la dispepsia, la úlcera péptica o la afección por reflujo gastroesofágico o para su uso como una composición de administración dirigida o de liberación sostenida.

- 20 La composición de la presente invención puede utilizarse en un procedimiento de tratamiento de la esofagitis por reflujo, la gastritis, la dispepsia, la úlcera péptica o la afección por reflujo gastroesofágico o para la liberación sostenida o la administración dirigida de una composición, que comprende la administración oral a un sujeto que la necesite o que pueda necesitar una cantidad eficaz de la composición.

La composición se administra generalmente en una cantidad de 100 a 5.000, preferentemente de 200 a 2.000 mg de sal de alginato o ácido algínico, por dosis.

- 25 La composición de la presente invención es preferentemente que puede fluir, prácticamente no se aglutina, y no libera prácticamente materiales pulverulentos que podrían inducir la tos. Cualquier tendencia a volverse demasiado pegajoso en la boca parece reducirse por el hecho de que no es pulverulento, y por el hecho de que el ácido y/o la efervescencia que provoca estimulan la liberación de saliva, y favorece la dispersión por agitación, evitando la aglutinación. Además, los inventores ofrecen la opinión provisional de que la producción de efervescencia en la boca proporciona al paciente una cierta distracción agradable, que favorece el proceso de administración de una manera sutil. En la forma de realización de la invención que emplea un artículo con forma de bastón "stick-pack", u otro medio para dirigir la composición particulada sobre una zona concreta de la lengua, existe un beneficio adicional; la administración del material particulado sobre zonas grandes de las superficies de la boca resulta perjudicial en cuanto a la percepción del usuario de lo agradable de la experiencia: una gran parte de la boca puede volverse de ese modo gomosa.
- 30
- 35

- Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mezclando los ingredientes. Resulta especialmente preferente mezclar determinados componentes conjuntamente en forma de partículas y a continuación granularlos utilizando un agente de granulación adecuado tal como agua, un alcohol C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> tal como etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos, antes de añadir el resto de los componentes. Pueden utilizarse otros agentes de granulación, por ejemplo derivados de celulosa y povidona tales como HPMC y pasta de almidón. Una pasta de almidón preferente utiliza agua como disolvente de granulación, y la povidona se utiliza generalmente con un disolvente etanol o isopropanol. También pueden utilizarse como agentes de granulación polioles C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o calidades de polialquilenglicol, pero esta función es distinta de la posible utilización de las calidades de polioles C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o las calidades de polialquilenglicol como aglomerantes. Las calidades de agente de granulación tienen convenientemente mayor peso molecular que las calidades de aglomerante. Preferentemente los primeros son sólidos. Preferentemente tienen un peso molecular superior a 6.000 daltons, preferentemente superior a 8.000, lo más preferentemente en el intervalo comprendido entre 10.000-30.000 daltons, lo más preferentemente 15.000-25.000 daltons. Los inventores han descubierto sorprendentemente que cuando se lleva a cabo una granulación por vía húmeda, la cantidad de agente de granulación puede reducirse manteniendo al mismo tiempo una sensación agradable al paladar. Un procedimiento de granulación normal puede necesitar una relación en peso entre agente de granulación y alginato o ácido algínico de hasta aproximadamente 1:1. Sin embargo, el uso de un procedimiento de granulación por vía húmeda permite reducir la relación en peso entre agente de granulación y alginato a menos de 0,25:1, especialmente menos de 0,15:1, al tiempo que conservan las propiedades satisfactorias.
- 40
- 45
- 50

- 55 Los componentes que se granulan convenientemente de esta manera son el alginato y/o ácido algínico, y el bicarbonato y/o carbonato.

El aglomerante se añade preferentemente después de la granulación, y se dispersa mediante mezclado. En algunas formas de realización, el ácido orgánico puede añadirse al mismo tiempo, pero preferentemente se añade más tarde.

Pueden añadirse componentes adicionales al mismo tiempo que el aglomerante, o al mismo tiempo que el ácido orgánico (si se añade más tarde) o, lo más preferentemente, después de haber mezclado el aglomerante pero antes de haberse añadido el ácido orgánico.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de una composición de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, para el tratamiento de un paciente mediante la administración de la composición en la boca del paciente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de una composición de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en la fabricación de una composición particulada adecuada para su deposición en la boca de un paciente.

- 10 La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes Ejemplos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Se generó una formulación particulada de alginato como sigue:

- 15 Se generaron gránulos de alginato a partir de alginato sódico de calidad LFR5/60 de FMC BioPolymer, Noruega (500 g); bicarbonato sódico (267 g) Granular Medio; carbonato cálcico (Sturcal L) (160 g) y PEG 20.000 (60 g), como agente de granulación; todos en forma de polvo. Estos compuestos se mezclaron en un recipiente del granulador, en seco, durante 5 minutos a 270 r.p.m. A continuación se bombeó, como fluido de granulación, agua purificada (220 g - suficiente para dar una buena consistencia), durante más de 2 minutos. La masa húmeda se mezcló y cortó simultáneamente en pequeños trozos con una cuchilla cortadora. La masa húmeda se secó a una
- 20 temperatura de 50°C en un secador de lecho fluido durante 35 minutos, hasta alcanzar un contenido de humedad inferior al 5% p/p. Los gránulos secos se trituraron utilizando un tamiz "Conidur" de 1,00 mm, que funcionaba a 3.000 r.p.m., y se mezclaron para su homogeneización.

- 25 A continuación se colocaron los gránulos en un mezclador de cintas (Kemutec, 3 litros). El mezclador se fijó en 120 r.p.m. Se añadió, gota a gota, PEG 400 (3,4 g) de una jeringa, como aglomerante. Cuando se terminó de añadir el PEG 400, se mezcló la composición a 300 r.p.m. durante 20 minutos. A continuación se añadieron los siguientes ingredientes auxiliares y se mezclaron durante otros 10 minutos a 300 r.p.m.

Xilitol (edulcorante a granel)	280 g
Saporífero (menta)	20 g
Aspartamo (edulcorante intenso)	10 g
Acesulfamo K	10 g
Dióxido de silicio (eliminador de humedad)	3 g

A continuación se añadió ácido cítrico anhidro fino (130 g) y se mezcló durante 5 minutos.

- 30 La composición particulada resultante se envasó en sobrecitos con forma de bastón tipo "stick-pack" que contenían cada uno 1.445 g de la composición particulada. La composición particulada era una formulación en gránulos/polvo fluida, prácticamente libre de polvo residual. Además de buenas propiedades de flujo y de no generación de polvo residual, se descubrió que tiene buenas propiedades de sensación al paladar y que es fácil de ingerir sin dejar desagradables residuos pegajosos en la boca.

#### Ejemplo 2

- 35 Los gránulos de alginato/bicarbonato/carbonato se formaron como se describe en el Ejemplo 1. A continuación se mezcló PEG 400 (6 g). No se añadieron "ingredientes auxiliares" como se describe en el Ejemplo 1; no resultaba necesario para los fines de ensayo. Como en el Ejemplo 1, la adición final fue de ácido cítrico (232 g).

La composición particulada resultante compartía todas las propiedades beneficiosas demostradas por la composición del ejemplo 1.

#### Ejemplo 3

- 40 Se repitió el Ejemplo 2 excepto porque:

se sustituyeron los 6 g de PEG 400 por 4 g de Polisorbato 80;  
se sustituyeron los 232 g de ácido cítrico por 200 g de ácido tartárico; y se añadieron 280 g de xilitol.

Se logró de nuevo un excelente resultado en el trabajo experimental preliminar.

#### Ejemplo 4

- 45 Se repitió el Ejemplo 2 excepto porque:

se sustituyó el bicarbonato sódico (267 g) por bicarbonato potásico (100 g); y se redujo el carbonato cálcico de 160 g a 100 g.

De nuevo, se logran resultados excelentes.

### Ejemplos comparativos A-C

- 5 Los Ejemplos 1 a 4 lograron excelentes resultados y el trabajo experimental adicional trató de examinar los factores importantes. El trabajo puede resumirse como sigue.

Ejemplo Comparativo A. Esta correspondía al Ejemplo 2, pero sin el ácido orgánico y sin el PEG 400, o cualquier otro aglomerante. Esta produjo, en la boca, unas bolas viscosas de mal sabor, que algunos especialistas en ensayos clínicos no pudieron deglutir, sino que tuvieron que escupir. La composición formaba polvo residual.

- 10 Ejemplo Comparativo B. Esta correspondía al Ejemplo 2, pero sin el aglomerante. Esta produjo un producto con propiedades de flujo razonables, pero tenía propiedades de formación de polvo residual, demasiada formación de espuma, y mal gusto.

Ejemplo comparativo C. Esta correspondía al Ejemplo 2, pero sin el ácido cítrico. Esta tenía mal gusto y una mala sensación al paladar. De hecho, algunos especialistas en ensayos clínicos la escupieron.

### 15 Ejemplo 5

Se generó la siguiente composición como una composición particulada fluida, mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

<b>Ingrediente</b>	<b>(g)</b>
Alginato sódico LFR 5/60	500
Bicarbonato sódico	267
Carbonato cálcico	160
PEG 20.000	60
-----	
PEG 400	3,4
-----	
Clorhidrato de ranitidina	75
Aspartamo	10
Acesulfamo K	10
Xilitol CM 170	282
Sabor de menta	20
Dióxido de silicio (Syloid A1-1P)	3
-----	
Ácido cítrico anhidro fino	130
<b>Total</b>	<b>1.520,4 (g)</b>

Esta puede ser dividida en 1.000 dosis unitarias individuales cada una de 1,52 g.

- 20 De nuevo, el alginato, bicarbonato, carbonato y PEG 20.000 se granularon conjuntamente. Se añadió el PEG 400 y se mezcló minuciosamente, seguido de los demás ingredientes, excepto el ácido cítrico. Este se mezcló en la última etapa.

La composición resultante tenía todos los atributos positivos de la composición del Ejemplo 1, pero además contenía el agente activo hidrócloruro de ranitidina, un medicamento antiulceroso.

### Ejemplo 6

- 25 Se generó una composición particulada fluida mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Esta se mezcló con gránulos con recubrimiento entérico de omeprazol, para tratar disfunciones gástricas, y se hizo como sigue:

#### (1) Gránulos de omeprazol

Omeprazol magnésico	10 g
Lactosa anhidra	200 g
Povidona K30	15 g
Agua	Coadyuvante del procedimiento eliminado en el procedimiento

(2) Capa de separación

Gránulos de omeprazol, del punto (1)	225 g
Hidroxipropil metil celulosa	25 g
Talco	20 g
Estearato de magnesio	2 g
Agua	Coadyuvante del procedimiento eliminado en el procedimiento

(3) Capa de recubrimiento entérico

Gránulos de omeprazol, del punto (2)	272g
Copolímero ácido metacrílico (suspensión al 30%)	544g
Trietilcitrato	54g
Mono y di – glicéridos (calidad NF)	10g
Polisorbato 80	1g
Agua	Coadyuvante del procedimiento eliminado en el procedimiento

El procedimiento fue como sigue a continuación.

5 Etapa 1 - fabricación de gránulos de omeprazol.

1. Preparar los gránulos mezclando los polvos secos y añadir agua con agitación en un granulador-mezclador de alta velocidad.
2. Secar los gránulos en un secador de lecho fluido.
3. Tamizar a través de un tamiz de 1.000 µm.

10 Etapa 2 - separación del recubrimiento de la capa.

1. Preparar una solución de los ingredientes de recubrimiento en agua (es decir, todos ellos excepto los gránulos de la etapa 1).
2. Colocar los gránulos de la etapa 1 en un secador de lecho fluido y fluidificar.
3. Rociar los ingredientes de recubrimiento ajustando el flujo de aire y la temperatura para lograr un recubrimiento sin aglomeración.
4. Continuar secando en el secador de lecho fluido.

Etapa 3 - recubrimiento de la capa entérica.

1. Preparar una solución de los ingredientes de recubrimiento en agua (es decir, todos ellos excepto los gránulos de la etapa 2).
2. Colocar los gránulos de la etapa 2 en un secador de lecho fluido y fluidificar.
3. Rociar los ingredientes de recubrimiento ajustando el flujo de aire y la temperatura para lograr un recubrimiento sin aglomeración.
4. Continuar secando en el secador de lecho fluido.

Etapa 4 - incorporación a la base del producto final.

1. Preparar los gránulos de alginato como se describe en el Ejemplo 1.
2. Añadir PEG 400 y a continuación otros ingredientes (excepto los gránulos de omeprazol) como otros ejemplos y mezclar.
3. Añadir los gránulos de omeprazol y mezclar.
4. Rellenar en sobrecitos y sellar.

30 La composición mezclada final es como sigue a continuación:

Ingrediente	
Alginato sódico LFR 5/60	500
Bicarbonato sódico	267
Carbonato cálcico	160
PEG 20.000	60
PEG 400	3,4

# ES 2 388 699 T3

(continuación)

<b>Ingrediente</b>	
gránulos entéricos de omeprazol	881
Aspartamo	10
Acesulfamo K	10
xilitol	282
Ácido cítrico anhidro fino	130
PEG 20.000	60
PEG 400	3,4
Sabor de menta	20
Dióxido de silicio	3
<b>Total</b>	<b>2.389,8</b>

## REIVINDICACIONES

1. Una composición particulada que puede ingerirse que comprende:
  - a. un alginato y/o ácido algínico;
  - b. un bicarbonato y un carbonato;
  - 5 c. un ácido orgánico; y
  - d. del 0,005 al 4% en peso de un aglomerante que es un compuesto que permite que la composición particulada fluya pero que prácticamente no libere partículas finas en el aire, que es un líquido entre 20 y 60°C a presión atmosférica y que se selecciona del grupo que consiste en un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB en el intervalo comprendido entre 8-20, un compuesto que comprende una cadena de polioxialquileo, un copolímero de bloque en base a óxido de etileno y óxido de propileno, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, un poliol C<sub>2-5</sub>, un poli(alquilenglicol C<sub>2-C<sub>5</sub></sub>) o lecitina;
  - 10 y en el que las composiciones no contienen colestiramina en la que los componentes a y b se granulan conjuntamente y el componente d se añade posteriormente.
2. Una composición según la reivindicación 1 en la que el componente a comprende alginato sódico.
- 15 3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2 en la que el bicarbonato comprende bicarbonato sódico o potásico.
4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el carbonato comprende carbonato cálcico.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene del 0,5-20% en peso del ácido orgánico.
- 20 6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el ácido orgánico comprende un ácido policarboxílico.
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el aglomerante es un líquido para parte o la totalidad del intervalo de temperaturas entre 20-60°C, a presión atmosférica.
- 25 8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el aglomerante comprende un compuesto polimérico u oligomérico con un peso molecular de hasta 4.000.
9. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el aglomerante comprende un poli(alquilenglicol C<sub>2-C<sub>5</sub></sub>) y/o un compuesto que tiene una cadena polioxialquileo.
10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el aglomerante es polietilenglicol (PEG), preferentemente PEG 400.
- 30 11. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consiste en los componentes a, b, c y d.
12. Una composición particulada que puede ingerirse según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición particulada que puede ingerirse es efervescente en la boca de un paciente pero no forma mucha espuma.
- 35 13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia; especialmente para su uso en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, la gastritis, la dispepsia o la úlcera péptica.
14. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, conformada en un comprimido.
- 40 15. Un forma farmacéutica en envase individual que contiene una dosis única de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, siendo la forma farmacéutica en envase individual un envase con orificio de salida dirigido que deposita necesariamente la composición sobre una pequeña zona en el interior de la boca.
16. Una forma farmacéutica en envase individual según la reivindicación 15, que es un sobrecito con forma de bastón.
- 45 17. Un envase a granel que contiene una fuente de suministro a granel de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 junto con medios de dosificación o información de dosificación.
18. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esofagitis por reflujo, la gastritis, la dispepsia o la úlcera péptica o las afecciones por reflujo gastroesofágico o para su uso como una composición de administración dirigida o de liberación sostenida.
- 50 19. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de una composición particulada adecuada para ser vertida en la boca de un paciente.

20. Un procedimiento para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende granular conjuntamente el alginato y el bicarbonato y/o carbonato, seguido de mezclado en el aglomerante, seguido de mezclado en el ácido.

5 21. Un envase con orificio de salida dirigido que contiene una dosis única de una composición particulada que puede fluir que puede ingerirse, estando adaptado el envase con orificio de salida dirigido para depositar la composición sobre una pequeña zona en el interior de la boca, comprendiendo la composición:

una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.