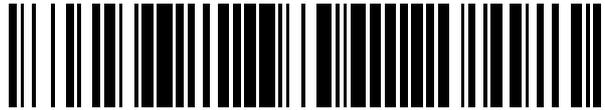


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 797**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2008 E 08771808 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2170275**

54 Título: **Forma farmacéutica en pastilla con dos partes**

30 Prioridad:

29.06.2007 US 947004 P
23.06.2008 US 143916

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2013

73 Titular/es:

MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
199 GRANDVIEW ROAD
SKILLMAN, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

BUNICK, FRANK;
LUBER, JOSEPH;
WIET, STEPHAN, G.;
MCNALLY, GERARD y
WYNN, DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 797 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

Forma farmacéutica en pastilla con dos partes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que incluye a la vez una parte del comprimido para desintegración y una parte de caramelo dura, y el uso de la misma.

Antecedente de la invención

10 Los compuestos farmacéuticos previstos para administración oral se proporcionan de forma típica en forma sólida como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas o gránulos. Los comprimidos de desintegración rápida se usan con frecuencia para la administración de compuestos farmacéuticos cuando no es posible proporcionar un comprimido para tragar entero, por ejemplo en pacientes pediátricos. Algunos trabajadores del campo han explorado los comprimidos de desintegración rápida (por ej. las patentes de los Estados Unidos números 6.106.861 y 6.024.981 y la solicitud PCT N° WO 99/47126).

Otra técnica anterior relevante incluye el documento WO 2006061700 y el documento

US 2007092553.

15 La invención de los solicitantes se refiere a una forma farmacéutica en dos partes que combina el uso de un comprimido de desintegración rápida que contiene un principio activo farmacéutico con un caramelo duro de desintegración más lenta (por ej., una pastilla). De este modo, la forma farmacéutica proporciona tanto los beneficios de la liberación rápida del principio activo farmacéutico contenido en el comprimido de desintegración rápida con la ventaja de la parte del caramelo duro con degradación más lenta, que puede contener un segundo principio activo farmacéutico.

Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que incluye tanto una parte del comprimido para desintegración y una parte de caramelo duro, en la que: (i) la parte del comprimido para desintegración incluye al menos un principio activo farmacéutico, y (ii) la parte de caramelo dura cubre al menos el 20 % de la superficie de la parte del comprimido para desintegración, y en el que el tiempo de desintegración de la parte de caramelo dura es al menos cinco veces (tal como al menos diez veces) más largo que el tiempo de desintegración de la parte del comprimido para desintegración. Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

30 Se espera que el experto en la técnica, basándose en la descripción del presente documento, use la presente invención en su máxima extensión.

35 Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende habitualmente alguien experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Igualmente, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, y resto de referencias mencionadas en el presente documento se han incorporado por referencia. Tal como se usa en el presente documento, todos los porcentajes son en peso salvo que se especifique de otra forma.

Parte del comprimido para desintegración

40 La forma farmacéutica de la presente invención incluye un parte del comprimido para desintegración. La parte del comprimido para desintegración incluye uno o más principio activo farmacéuticos y opcionalmente incluye uno o más excipientes compresibles, excipientes hinchables con agua, pares efervescentes, y otros ingredientes.

45 En una realización, la parte del comprimido para desintegración tiene una dureza inferior a aproximadamente 15 kp/cm² (98 N/cm²), tal como menos de 10 kp/cm² (98 N/cm²), tal como menos de 5 kp/cm² (49 N/cm²). En una realización se aplica una cantidad de energía suficiente a la parte del comprimido para desintegración durante un plazo suficiente de tiempo para disminuir su dureza. En una realización, se aplica energía a la parte del comprimido para desintegración en forma de calor o radiación electromagnética, como microondas. Dependiendo de la composición de la parte del comprimido para desintegración, en una realización, el calentamiento se puede llevar a cabo a una temperatura generalmente comprendida en el intervalo desde temperatura ambiente hasta 100 °C o más durante un tiempo suficiente para conseguir un efecto de ablandado.

50 En una realización, la parte del comprimido para desintegración tiene una friabilidad inferior a aproximadamente 2 % (tal como menos de aproximadamente 1 %, tal como menos de aproximadamente 0,5 %) antes de la aplicación de energía a la parte del comprimido para desintegración, que es la segunda etapa del procedimiento. En USP 23 (1995) 1216, p. 1981 se presenta una discusión sobre la friabilidad de la parte del comprimido para desintegración.

En una realización la parte del comprimido para desintegración está diseñada para disolverse en la boca cuando se pone sobre la lengua en menos de aproximadamente 60 segundos, por ej., menos de aproximadamente 45 segundos, por ej., menos de aproximadamente 30 segundos, por ej., menos de aproximadamente 15 segundos.

Excipiente compresible

- 5 En una realización, la parte del comprimido para desintegración incluye uno o más excipientes compresibles. Lo que se entiende por excipiente compresible es un ingrediente que se puede comprimir en forma de comprimido sin adición de otros agentes aglutinantes. En una realización, el excipiente compresible está en la forma de un hidrato, y se puede seleccionar entre compuestos orgánicos, como dextrosa monohidrato, maltodextrina, lactosa monohidrato, y dextrina, así como entre compuestos inorgánicos incluyendo fosfato de calcio dibásico dihidrato, fosfato de sodio dibásico dihidrato, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, fosfato de sodio dibásico dodecahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, y fosfato de sodio monobásico dihidrato. En una realización, la parte del comprimido para desintegración incluye un excipiente compresible seleccionado entre el grupo constituido por isomalta, dextrosa monohidrato, maltodextrina, lactosa monohidrato, dextrina, manitol, lactitol, sorbitol, xilitol, eritritol, sacarosa, y lactosa.
- 10
- 15 En una realización, el(los) excipiente(s) compresible(s) están en forma de partículas que tienen un diámetro promedio de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 75 a aproximadamente 400 micrómetros.

- En una realización, la parte del comprimido para desintegración incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 por ciento, tal como de aproximadamente 15 a aproximadamente 75 por ciento, en peso de uno o más excipientes compresibles. En una realización, la parte del comprimido para desintegración incluye al menos un 40 por ciento en peso de los uno o más excipientes compresibles, basado en el peso total de la parte del comprimido para desintegración.
- 20

Excipiente hinchable en agua

- 25 En una realización, la parte del comprimido para desintegración incluye además uno o más excipiente(s) hinchable(s) con agua. Lo que se entiende por excipiente hinchable con agua es un material que está diseñado parara hincharse o para absorber un líquido tras entrar en contacto con un medio líquido y ayudar a la desintegración del comprimido. El excipiente hinchable con agua se puede seleccionar entre superdesintegrantes tales como crospovidona, croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, compuestos de celulosa tales como celulosa microcristalina, almidones, ácido algínico y arcillas inorgánicas tales como bentonita, atapulgita y silicato de aluminio y magnesio. En una realización, el excipiente hinchable con agua se hidrata al menos parcialmente y se selecciona entre el grupo constituido por glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidones, hidroxipropilcelulosa y ácido algínico.
- 30

- En una realización, la cantidad de excipiente(s) hinchable(s) con agua en la parte del comprimido para desintegración es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso, tal como de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso total de la parte del comprimido para desintegración.
- 35

- En una realización, el excipiente(s) compresible(s) está en mayor cantidad que el excipiente(s) hinchable(s) con agua. En una realización, la relación entre el excipiente(s) compresible(s) y el excipiente(s) hinchable(s) con agua es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 150:1, tal como de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1, tal como de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 75:1.
- 40

Par efervescente

- En una realización, la parte del comprimido para desintegración incluye además uno o más pares efervescentes. En una realización, el par efervescente incluye un miembro del grupo constituido por bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio, y un miembro seleccionado del grupo constituido por ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido fosfórico y ácido algínico.
- 45

- En una realización, la cantidad combinada del (de los) par(es) efervescente(s) en la parte del comprimido para desintegración es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 por ciento en peso, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la parte del comprimido para desintegración.

50 *Otros ingredientes*

- La parte del comprimido para desintegración puede incluir otros ingredientes convencionales, incluyendo otras cargas, que pueden incluir carbohidratos compresibles solubles en agua tal como dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa, y sus mezclas; otros aglutinantes secos convencionales como polivinilpirrolidona y similares; endulzantes como aspartame, acesulfame potasio, sucralosa, y sacarina; lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras; conservantes, aromatizantes; desintegrantes, antioxidantes;
- 55

acidulantes, tal como pero sin limitarse a ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido fumárico; y agentes colorantes

Fabricación

5 La parte del comprimido para desintegración puede realizarse mediante una variedad de procedimientos de compresión. Los procedimientos convencionales de producción de comprimidos incluyen la compresión directa ("mezclado en seco"), granulación en seco seguida por compresión y granulación en húmedo seguida por secado y compresión. Otros procedimientos incluyen el uso de tecnologías de rodillos de compactación como un Chilsonator o de rodillos cortadores, o tecnologías de moldeo, colada o extrusión. Todos estos procedimientos son bien conocidos en la técnica, y se han descrito con detalle, en, por ejemplo, Lachman, y col., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Capítulo 11, (3ª Ed. 1986).

15 En una realización, las partes del comprimido para desintegración están formadas mediante el procedimiento de compresión directa, que implica compactar directamente una mezcla del principio activo farmacéutico, el excipiente compresible, el excipiente hinchable con agua, y el resto de ingredientes opcionales adecuados. Después de mezclar, un volumen predeterminado de partículas se introduce en la cavidad de un molde de una prensa de compresión rotatoria, que gira continuamente como parte de una "plataforma elevadora" desde la posición de llenado a la posición de compactación. Las partículas se compactan entre un troquel superior y un troquel inferior hasta una posición de eyección, en que la parte del comprimido para desintegración resultante se expulsa de la cavidad del molde por el troquel inferior y se guía hasta una pendiente de salida de eyección mediante una barra estacionaria "de salida".

20 *Múltiples capas*

En una realización, la parte del comprimido para desintegración tiene múltiples capas incluyendo al menos un ingrediente diferente. En una realización, la parte del comprimido para desintegración contiene dos capas, en la que la primera capa incluye el principio activo farmacéutico y una segunda capa incluye un segundo principio activo farmacéutico que es diferente del principio activo farmacéutico incluido en la primera capa. En una realización, la parte del comprimido para desintegración contiene dos capas, en la que tanto la primera capa como la segunda capa incluyen el mismo principio activo farmacéutico y además en las que el principio activo farmacéutico contenido en la segunda capa está recubierto con un revestimiento de liberación controlada, o está en forma de una matriz que se disuelve con una liberación modificada en su forma. En una realización la segunda capa incluye partículas del principio activo que están sustancialmente recubiertas con un revestimiento de liberación modificada. Tal como se usa en el presente documento, el término "recubre sustancialmente" significa que el recubrimiento por lo general recubre toda la superficie (por ej., del principio activo, núcleo o capa subyacente) de forma que poco o nada del principio activo, núcleo o capa subyacente quede expuesta. Tal como se usa en el presente documento, "recubierta sustancialmente" deberá indicar que menos de aproximadamente el 20 %, por ej., menos de aproximadamente el 15 %, o menos de aproximadamente el 1,0 % del área superficial queda expuesta, por ej., no recubierta con un recubrimiento deseado.

En una realización, tanto la primera capa como la segunda capa están expuestas en la superficie de la forma farmacéutica.

En una realización una capa de la parte del comprimido para desintegración bicapa incluye un aroma y la segunda capa incluye un aroma diferente para proporcionar secuencialmente un perfil de aroma.

40 En una realización, la primera capa de la parte del comprimido para desintegración bicapa incluye un ingrediente activo de liberación inmediata y la segunda capa incluye un ingrediente activo que es el mismo o es diferente del primer ingrediente activo y que se administra en una forma de liberación modificada.

En una realización el perímetro de un comprimido para desintegración bicapa comprimido está rodeado por la parte de pastilla, y la cara de la primera capa del comprimido para desintegración está expuesta sobre la parte superior de la forma farmacéutica y la cara de la segunda capa del comprimido para desintegración está expuesta sobre la parte inferior de la forma farmacéutica.

Parte de caramelo duro

50 La forma farmacéutica de la presente invención incluye una parte de caramelo dura. En una realización, la parte de caramelo dura es un caramelo duro de azúcar molido formado enfriando caramelo de azúcar hervido. En otra realización, la parte de caramelo dura es caramelo de azúcar comprimido fabricado por compresión, con una dureza de al menos 15 kilopondios, tal como al menos 20 kilopondios.

En una realización, la parte de caramelo dura incluye uno o más azúcares seleccionados del grupo constituido por isomalta, sacarosa, lactosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol y liscina. En una realización, la parte de caramelo dura incluye al menos un 50 % (75 %, tal como al menos un 90 %) en peso de dicho(s) azúcar(es). En una realización, la parte de caramelo dura está sustancialmente exenta de sacarosa (por ej., la parte del caramelo contiene isomalta o lactosa).

En una realización, la parte de caramelo dura tiene una dureza superior a aproximadamente 15 kp/cm².

En una realización, la parte de caramelo dura incluye un principio activo farmacéutico. En una realización, la parte de caramelo dura incluye un principio activo farmacéutico que es diferente del principio activo farmacéutico incluido en la parte del comprimido para desintegración.

- 5 La parte de caramelo duro de azúcar molido se puede fabricar mediante diferentes procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, amasado y extendido y posterior cortado y estampación de la masa así como deposición en moldes. Estos moldes pueden estar hechos de metal, caucho, resina o plástico.

10 Las pastillas de azúcar comprimido se realizan mediante técnicas de compresión y fabricación de comprimidos conocidas en la técnica para preparar comprimidos, aunque se comprimen a niveles de dureza superiores a los usados tradicionalmente en comprimidos masticables, que se pueden desintegrar o tragar, es decir, por encima de 15 kilopondios, y están diseñados para disolverse lentamente en la cavidad oral.

Principio activo farmacéutico

15 La forma farmacéutica de la presente invención incluye al menos un principio activo farmacéutico. Lo que se entiende por "principio activo farmacéutico" es un agente (por ej., un compuesto) que está permitido o autorizado por el organismo federal estadounidense responsable de fármacos y alimentos (FDA), la Agencia Europea del Medicamento, o cualquier entidad sucesora de los anteriores, para el tratamiento oral de una dolencia o enfermedad. Los principios activos farmacéuticos incluyen, pero sin limitación, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihistamínicos, antibióticos (por ej. agentes antibacterianos, antivíricos y antifúngicos), antidepressivos, antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes para tratar cardiopatías (por ej., estatinas), agentes para tratar el sistema nervioso central, supresores de la tos, descongestivos, diuréticos, expectorantes, agentes para tratar el sistema gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes para tratar la osteoporosis, estimulantes, nicotina y sedantes.

25 Los ejemplos de agentes adecuados para tratar el sistema gastrointestinal incluyen, pero sin limitación: antiácidos tales como ingredientes activos que contienen aluminio (por ej., carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, dihidroxicarbonato de aluminio y sodio, y fosfato de aluminio), ingredientes activos que contienen bicarbonato de sodio, ingredientes activos que contienen bismuto (por ej., aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, y subnitrito de bismuto) ingredientes activos que contienen calcio (por ej., carbonato de calcio), glicina, ingredientes activos que contienen magnesio (por ej., magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), ingredientes activos que contienen fosfato (por ej., fosfato de aluminio y fosfato de calcio), ingredientes activos que contienen potasio (por ej., bicarbonato de potasio), ingredientes activos que contienen sodio (por ej., bicarbonato de sodio), y silicatos; laxantes tales como ablandadores de las heces (por ej., docusato) y laxantes estimulantes (por ej., bisacodilo); antagonistas del receptor de H₂, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina, y nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucalopride; antibióticos para H. pylori, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina, y metronidazol; anti-diarréicos, tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; analgésicos, tales como mesalamina; antieméticos tales como ondansetrón, ciclizina, difenilhidroamina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, e hidroxizina; bacterias probióticas incluyendo pero sin limitarse a los lactobacilos; lactasa; racecadotril; y antifatulentos tales como polidimetilsiloxanos (por ej., dimeticona y simeticona, incluyendo los descritos en las patentes de los Estados Unidos con números 4.906.478, 5.275.822, y 6.103.260); sus isómeros; y las sales y profármacos (por ej., ésteres) farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los ejemplos de los analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos adecuados incluyen, pero sin limitación, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ej., ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, y suprofeno) e inhibidores COX tales como celecoxib; acetaminofeno; ácido acetilsalicílico; derivados de ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindaco, y tolmetina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefanámico, ácido meclofenámico, y ácido flufenámico; derivados de ácido bifenilcarbodiílico tales como diflunisal y flufenisal; y oxicams tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y meloxicam; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Los ejemplos de antihistamínicos y descongestivos incluyen, pero sin limitación, bromofeniramina, clorciclizina, dexbromfeniramina, bromhexana, fenindamina, feniramina, pirilamina, tonzilamina, pripolidina, efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, nafazolina, oximetazolina, montelukast, propilhexadrina, triprolidina, clemastina, acrivastina, prometazina, oxomemazina, mequitazina, buclizina, bromhexina, ketotifeno, terfenadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolina, loratadina, desloratadina, y cetirizina; sus isómeros; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de supresores de la tos y expectorantes incluyen, pero sin limitación, difenhidramina, dextrometorfano,

noscapina, clofedianol, mentol, benzonatato, etilmorfona, codeína, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guaiacol, ambroxol, y guaifenesina; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los ejemplos de relajantes musculares incluyen, pero sin limitación, ciclobenzaprina y clorzoxazona metaxalona, y orfenadrina, metocarbamol; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de estimulantes incluyen, pero sin limitación, cafeína.

Los ejemplos de sedantes incluyen, pero sin limitación auxiliares para dormir tales como antihistaminas (por ej., difenhidramina), eszopiclona, y zolpidem; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los ejemplos de supresores del apetito incluyen, pero sin limitación, fenilpropanolamina, fentermina, y dietilcatinona; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de anestésicos (por ej., para el tratamiento de la irritación de garganta) incluyen, pero sin limitación dicloneno, benzocaína, y pectina; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los ejemplos de estatinas adecuadas incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En una realización, el principio activo farmacéutico incluido en la parte del comprimido para desintegración se ha seleccionado entre fenilefrina, dextrometorfano, ambroxol, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, simeticona y mentol; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En una realización, el principio activo farmacéutico incluido en la parte de caramelo dura se ha seleccionado entre fenilefrina, dextrometorfano, ambroxol, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarbomal, clofedianol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina, y benzocaína; sus isómeros; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Tal como se ha descrito anteriormente, los principios activos farmacéuticos de la presente invención pueden también estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen y no están limitadas a acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen y no están limitadas a aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina potasio, procaína, sodio y cinc.

40 Tal como se ha descrito anteriormente, los principios activos farmacéuticos de la presente invención pueden también estar presentes en forma de profármacos de los principios activos farmacéuticos. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales del principio activo farmacéutico, que se puedan convertir in vivo en el principio activo farmacéutico requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados profármacos adecuados se han descrito, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la presente invención proporciona los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivatizadas de los compuestos descritos.

45 Cuando los principios activos farmacéuticos de acuerdo con la presente invención contienen al menos un centro quiral, pueden según esto existir en forma de enantiómeros. Cuando los principios activos farmacéuticos contienen dos o más centros quirales, pueden además existir en forma de diastereómeros. Se debe entender que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están comprendidos en el alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas activas de principios activos farmacéuticos pueden existir como polimorfos, y de este modo está prevista su inclusión en la presente invención. Además, algunos de los principios activos farmacéuticos pueden formar solvatos con agua (por ej., hidratos) o con solventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos queden comprendidos en el alcance de la presente invención.

55 En una realización, el principio o principios activos farmacéuticos están presentes en la forma farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es la cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y el experto en la técnica puede determinarla con facilidad. Al determinar dichas cantidades, se deberán tener en cuenta el principio activo farmacéutico concreto que se administra, las propiedades de biodisponibilidad del principio activo farmacéutico, la pauta terapéutica, la edad y el peso del paciente, y otros

factores, como es sabido en la técnica.

El principio activo farmacéutico puede estar presente de distintas maneras. Por ejemplo el principio activo farmacéutico puede estar disperso a nivel molecular, por ej., fundido, dentro de la forma farmacéutica, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Si el principio activo farmacéutico está en forma de partículas, las partículas (tanto recubiertas como no recubiertas) tienen de forma típica un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 micrómetros (por ej., de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micrómetros). En una realización, dichas partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización, las partículas son gránulos o aglomerados que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 micrómetros, tales como de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrómetros, tales como de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 micrómetros.

Si el principio activo farmacéutico tiene un sabor cuestionable, el principio activo farmacéutico puede recubrirse con un recubrimiento enmascarador del sabor, como es conocido en la técnica. Los ejemplos de recubrimientos enmascaradores del sabor adecuados se han descrito en la patente de los Estados Unidos N° 4.851.226, la patente de los Estados Unidos N° 5.075.114, y la patente de los Estados Unidos N° 5.489.436. También se pueden emplear principios activos farmacéuticos con el sabor enmascarado. Por ejemplo, se pueden usar en la presente invención partículas de acetaminofeno que están encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación. El acetaminofeno encapsulado mediante coacervación puede adquirirse comercialmente de Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o de Circa Inc. (Dayton, Ohio).

El principio activo farmacéutico puede estar presente en forma de cristal puro o en forma granulada antes de la adición del recubrimiento (por ej., recubrimiento de liberación modificada o enmascarador del sabor). Se pueden usar técnicas de granulación para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula del principio activo farmacéutico para hacerlo más adecuado para la compresión o recubrimiento posterior. Los aglutinantes adecuados para realizar la granulación incluyen, pero no se limitan a, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen principio(s) activo(s) farmacéutico(s) se pueden fabricar mediante granulación simultánea del(de los) principio(s) activo(s) farmacéutico(s) con partículas de sustrato adecuadas mediante cualquiera de los procedimientos de granulación conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichos procedimientos de granulación incluyen, pero sin limitación, granulación en húmedo con alta cizalladura, y granulación en lecho fluidizado tales como granulación en lecho fluidizado rotatorio, cuyos detalles se han descrito en "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª edición", Capítulo 11, Lachman, Leon y col, 1986.

En una realización, el principio activo farmacéutico está recubierto con una combinación de un polímero formador de película insoluble en agua (tal como pero sin limitarse a acetato de celulosa o etilcelulosa) y un polímero soluble en agua (tal como pero sin limitarse a povidona, copolímeros de ácido polimetacrílico tales como los comercializados con el nombre comercial Eudragit E-100 de Rohm America, e hidroxipropilcelulosa). En esta realización, la relación de polímero formador de película insoluble en agua al polímero soluble en agua es de aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por ciento del polímero insoluble en agua y de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble en agua, y el porcentaje en peso del recubrimiento en peso de la partícula recubierta de sabor enmascarado es de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento.

En una realización uno o más ingredientes activos o una porción del ingrediente activo farmacéutico pueden estar unidos a una resina de intercambio iónico en la parte del comprimido para desintegración o la parte de la pastilla con el fin de enmascarar el sabor del ingrediente activo farmacéutico o suministrar el principio activo en una forma de liberación modificada.

En una realización, el principio activo farmacéutico es capaz de disolverse tras entrar en contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal, o similar. En una realización, las características de disolución del principio activo farmacéutico incluido en la parte del comprimido para desintegración cumplen las especificaciones de la USP para los comprimidos de liberación inmediata incluyendo el principio activo farmacéutico. Por ejemplo, para los comprimidos de acetaminofeno, la norma USP 24 especifica que en un tampón fosfato de pH 5,8, usando el equipo USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos el 80 % del acetaminofeno contenido en la forma farmacéutica se libera de la misma en los 30 minutos siguientes a la dosificación, y para los comprimidos de ibuprofeno, la norma USP 24 especifica que en un tampón fosfato de pH 7,2 usando el equipo USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en la forma farmacéutica se libera de la misma en los 60 minutos siguientes a la dosificación. Véase la norma USP 24, Versión del 2000, 19-20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del principio activo farmacéutico se han modificado: por ej., una liberación controlada, continuada, extendida, retardada, prolongada, retrasada, y similares.

Agente inductor de salivación

En una realización la parte del comprimido para desintegración, la parte de pastilla o ambas incluyen uno o más agentes inductores de la salivación. Los ejemplos de agentes inductores de la salivación adecuados incluyen, pero sin limitación, agonistas del receptor muscarínico de acetilcolina (tales como pilocarpina y un agente de succulencia,

comercializado por IFF con el nombre comercial SN12011), aglutinantes sigma tales como arilalquilaminas (por ej., fenilalquilaminas N,N-disustituídas en las que el alquilo tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono), 2-fenilciclopropilaminas N,N-disustituídas, espirooxatolano-quinuclidina, raíces de *Heliopsis longipes* (chilcuán), e inhibidores de la colinesterasa. En una realización, la parte del comprimido para desintegración y/o la parte de pastilla incluyen un agente inductor de la salivación en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la parte del comprimido para desintegración.

Formas farmacéuticas en dos partes

En una realización, la relación ponderal entre la parte del comprimido para desintegración y una parte de caramelo duro es de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 60:40. En una realización, la parte de caramelo dura cubre al menos el 20 por ciento del área superficial de la parte del comprimido para desintegración (por ej., al menos un 50 por ciento o al menos un 75 por ciento o cubre sustancialmente toda el área superficial de la parte del comprimido para desintegración). En una realización, la parte de caramelo dura incluye una pluralidad de aberturas que exponen el área superficial de la parte del comprimido para desintegración. En una realización, la parte de caramelo dura cubre sustancialmente toda el área superficial de la parte del comprimido para desintegración y en el que la parte de caramelo dura incluye además una pluralidad de indentaciones que, tras entrar en contacto con los fluidos de la cavidad oral, están adaptadas para disolver y exponer el área superficial de la parte del comprimido para desintegración.

En una realización, la parte de caramelo dura incluye un principio activo farmacéutico diferente del principio activo farmacéutico incluido en la parte del comprimido para desintegración.

En una realización, la forma farmacéutica tiene una estructura multicapa, en la que la parte del comprimido para desintegración es una capa y la parte de caramelo dura es la otra capa. En una realización, la cara de la primera capa es de forma convexa y la cara de la segunda capa es de forma cóncava. En una realización adicional, la forma farmacéutica incluye además una tercera capa situada entre una cara de la primera capa y una cara de la segunda capa, en la que la tercera capa incluye un material de tipo adhesivo comestible. En una realización, el material de tipo adhesivo comestible incluye un ingrediente seleccionado del grupo constituido por polietilenglicol, óxido de polietileno, policaprolactona, cera de carnauba, cera microcristalina, opanol, cera de xelac, y cera de abeja.

En una realización, el adhesivo comestible está profundido a entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 100 °C y se añade a una cara de la parte de la pastilla o a una cara de la parte del comprimido para desintegración, y se deja enfriar y endurecer a temperatura ambiente (por ej., aproximadamente 25 °C).

En otra realización, el adhesivo se agrega en forma de polvo entre la parte del comprimido para desintegración y la parte de la pastilla y se calienta en una etapa separada durante al menos 2 segundos a entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 120 °C, y se dejó enfriar y endurecer a temperatura ambiente.

En otra realización, el adhesivo se aplica preparando en primer lugar un azúcar y/o un polímero (tales como, pero sin limitarse a, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, y polivinil pirrolidona) en solución acuosa, y poniendo a continuación aproximadamente de 0,1 ml a aproximadamente 5 ml de la solución (por ej., preparada con un contenido de sólidos de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 50 por ciento) en una cara de la pastilla, y añadiendo a continuación la parte del comprimido para desintegración a dicha cara de la pastilla, y dejando secar a continuación la forma farmacéutica.

El adhesivo comestible se puede añadir a la forma farmacéutica de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 40 por ciento, por ej., de aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

En una realización, el principio activo farmacéutico incluido en la parte del comprimido para desintegración se selecciona entre el grupo constituido por fenilefrina, dextrometorfano, ambroxol, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, simeticona, y mentol, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo.

En una realización, el principio activo farmacéutico incluido en la parte de caramelo dura se selecciona entre el grupo constituido por fenilefrina, dextrometorfano, ambroxol, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarbomal, clofedianol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina, y benzocaína, y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ensayo de desintegración

El tiempo de desintegración de la parte de caramelo dura de la forma farmacéutica es al menos diez veces, tal como al menos 50 veces o al menos 100 veces, más largo que el tiempo de desintegración de la parte del comprimido para desintegración. Para determinar la desintegración para la parte de caramelo dura y la parte del comprimido para desintegración, se debe usar el ensayo de desintegración para "comprimidos sin recubrimiento" de acuerdo con la norma USP30-NF25 (usando agua como fluido de inmersión). En resumen, se coloca una dosis unitaria en cada uno de los seis tubos de la gradilla y se usa agua (mantenida a 37 ± 2 °C) como fluido de inmersión. El tiempo de

desintegración se determina calculando el promedio de diez medidas del periodo de tiempo necesario para desintegrar totalmente la correspondiente parte del comprimido. En una realización, el tiempo de desintegración de la parte del comprimido para desintegración es inferior a aproximadamente 30 s, tal como menos de aproximadamente 15 s.

5 Ensayo de dureza

Dureza es un término usado en la técnica para describir la resistencia diametral a la rotura medida en un equipo medidor de dureza Schleuniger, según se describe en Leiberman y col., Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Volumen 2, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213 - 217, 327 - 329. Para realizar el ensayo de dureza, un único comprimido se coloca en la cámara de acero dentro del equipo medidor de dureza, y el pistón de acero presiona la forma farmacéutica hasta que la rompe, midiendo la fuerza aplicada en forma de medición de dureza. Por lo general, se ensayan 5 comprimidos de cualquier muestra individual para proporcionar un valor medio de dureza en kilopondios.

Dulzor

15 Tal como se usa en el presente documento, el "índice de dulzor" es un término usado para describir el nivel de dulzor de la parte del comprimido para desintegración, la parte de pastilla o la totalidad de la forma farmacéutica en lo que respecta a la sacarosa. La sacarosa, definida como patrón, tiene un índice de dureza de 1. Por ejemplo, los índices de dulzor de algunos compuestos endulzantes preferidos se listan a continuación:

Sorbitol	0,54 - 0,7
Dextrosa	0,6
Manitol	0,7
Sacarosa	1,0
Jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa (55 %)	1,0
Xilitol	1,0
Fructosa	1,2 - 1,7
Ciclamato	30
Aspartame	180
Acesulfame K	200
Sacarina	300
Sucralosa	600
Talín	2000 - 3000

20 En una realización, la parte del comprimido para desintegración y/o pastilla de la forma farmacéutica de la presente invención tiene un índice de dulzor inferior a aproximadamente 0,6. Si se desea mayor dulzor, la adición de un agente endulzante puede aumentar el dulzor de la forma farmacéutica a al menos aproximadamente 0,9, por ej., a al menos aproximadamente 1,0, al menos un aproximadamente 1,5, o al menos a aproximadamente 2.0.

Uso de la forma farmacéutica

25 En una realización, la presente invención presenta un procedimiento para tratar una afección, incluyendo el procedimiento administrar oralmente la forma farmacéutica anteriormente descrita en el que la forma farmacéutica incluye una cantidad del principio activo farmacéutico eficaz para tratar la afección. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen, pero sin limitación, dolor (tal como dolores de cabeza, migrañas, irritación de garganta, calambres, dolores de espalda y dolores musculares), fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias superiores (tales como tos y congestión), infecciones (tales como infecciones bacterianas y víricas), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (tales como colesterol, triglicéridos y presión sanguínea elevados), 30 trastornos gastrointestinales (tales como náusea, diarrea, síndrome del colon irritable y gas), trastornos del sueño, osteoporosis, y dependencia de la nicotina.

35 En una realización, el procedimiento es para el tratamiento de un trastorno de las vías respiratorias superiores, en el que el principio activo farmacéutico se ha seleccionado del grupo de fenilefrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedanol, y pseudoefedrina, y la parte de caramelo dura incluye un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo de mentol, diclonina, pectina, y benzocaína.

Ejemplos

Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de la parte del comprimido para desintegración que contiene dextrometorfano

Parte A: Preparación del dextrometorfano en capas

En primer lugar, se preparó una solución acuosa que contenía los tres siguientes ingredientes: dextrometorfano bromhidrato (20 % en peso); polivinilpirrolidona (1 % en peso); y agua desionizada (79 % en peso).

5 A continuación, se introdujeron 1,96 kg de celulosa microcristalina (Avicel Calidad PH 200, comercializado por FMC Corporation, Filadelfia, PA) en un aparato de revestimiento por lecho fluidizado (Glatt Modelo GPCG 5/9, comercializado por Glatt Air Techniques, Binzen, Alemania) equipado con una conexión para rotor (pulverización tangencial). La celulosa microcristalina se fluidiza con un caudal de aire a 36 °C, y la solución anterior de dextrometorfano bromhidrato se pulveriza sobre la celulosa microcristalina a una tasa de 80 g/minuto hasta que la
10 celulosa microcristalina contiene, en peso de las partículas en capas, aproximadamente un 40 % en peso de dextrometorfano bromhidrato.

Parte B: Preparación del dextrometorfano en capas recubierto

15 Se preparó una solución de recubrimiento que contenía acetato de celulosa 398-10 (comercializado por Eastman Chemical, Kingsport, TN) y Eudragit E-100 (comercializado por Rohm America, Piscataway, NJ) a un nivel de contenido de sólidos de aproximadamente del 12 % de acetato de celulosa:Eudragit (80:20) en acetona (peso total de la solución igual a 10,7 kg).

20 Una porción de 3 kg de las partículas anteriormente preparadas en la Parte A se introdujo a continuación en el aparato de revestimiento por lecho fluidizado provisto de rotor (Glatt Modelo GPCG 5/9). A continuación, las partículas se fluidizaron con un caudal de aire a 36 °C, y a continuación la solución de recubrimiento se pulverizó sobre las partículas a una tasa de 40 g/minuto hasta que las partículas de fármaco contienen aproximadamente un 20 %, en peso, del recubrimiento.

Ejemplo 2: Preparación de la parte del comprimido para desintegración que contiene dextrometorfano*Parte A: Preparación de la mezcla de la parte del comprimido para desintegración*

25 Todos los materiales que se muestran en la Tabla 1 siguiente (excepto el dextrometorfano recubierto) se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 1,5 kg de la mezcla resultante y el dextrometorfano recubierto del Ejemplo 1 se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 4 cuartos, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 1: Componentes de la mezcla base del comprimido

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg por comprimido
Dextrometorfano recubierto (32 %)*	13,7	90,45
Crospovidona	0,75	4,95
Celulosa microcristalina (Avicel PH100)	5	33
Dextrosa monohidrato	78,8	520,05
Acido cítrico USP	0,5	3,3
Aroma de menta	0,5	3,3
Estearato de magnesio	0,75	4,95
TOTAL	100,0	660,0

* Equivalente a una dosis de 30 mg de dextrometorfano HBr. Partículas de dextrometorfano recubierto producidas de acuerdo con el Ejemplo 1.

Parte B: Preparación de la parte cóncava del comprimido para desintegración

30 400 g de la mezcla resultante de la Parte A anterior se retiraron del mezclador y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria a 60 rpm usando una empastilladora convexa con una profundidad adicional de 7/16 de pulgada (1,11 cm) para producir comprimidos de forma cóncava con un peso de 660 mg, un intervalo de dureza de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,31 pulgadas (0,76 a 0,78 cm).

Parte C: Preparación de la parte plana del del comprimido para desintegración

35 400 g de la mezcla resultante de la Parte A anterior se retiraron del mezclador y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria a 60 rpm usando una empastilladora plana con una profundidad adicional de 7/16 de pulgada (1,11 cm) para producir comprimidos con un peso de 660 mg, un intervalo de dureza de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,26 pulgadas (0,63 a 0,66 cm).

Parte D: Preparación de la parte convexa del comprimido para desintegración

400 g de la mezcla resultante de la Parte A anterior se retiraron del mezclador y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria a 60 rpm usando una empastilladora cóncava con una profundidad adicional de 7/16 de pulgada (1,11 cm) para producir comprimidos de forma convexa con un peso de 660 mg, un intervalo de dureza de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,3 a 0,31 pulgadas (0,76 a 0,78 cm).

Ejemplo 3: Preparación de una forma farmacéutica que contiene una parte de caramelo duro de azúcar hervido y un núcleo de una parte del comprimido para desintegración

Se preparó una solución de la parte de caramelo duro de azúcar que contiene mentol con los materiales detallados a continuación:

Tabla 2: Componentes de la parte de caramelo duro de azúcar hervido

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	por parte de caramelo duro
Azúcar isomalta	97,54	975,4
Mentol USP	1,2	12
Tinte colorante rojo #40	0,01	0,1
Sucralosa	0,25	2,5
Ácido cítrico USP	0,5	5
Aroma de cereza	0,5	5
Agua desionizada	---	---
TOTAL	100	1000

500 g de azúcar isomalta y 75 g de agua desionizada se mezclaron en un recipiente de acero inoxidable y se calentaron a 170 °C hasta que el agua se evaporó. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 140 °C y se añadieron a continuación el colorante rojo, el ácido cítrico, la sucralosa, el mentol y el aroma de cereza, y se mezclaron.

A continuación, los comprimidos del Ejemplo 2, Parte B se colocaron en un molde de acero inoxidable, que cubre las caras cóncavas de los comprimidos. El molde contiene también puertos de inyección que permiten que la mezcla fluida anterior de la parte de caramelo duro rodee el perímetro del comprimido en la cintura del comprimido, pero no en las caras cóncavas del comprimido. La mezcla de la parte del comprimido, que sigue estando calentada a 140 °C, se introdujo en una jeringa de plástico y se inyectó manualmente en el molde, tras lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las formas farmacéuticas comprimidas con núcleo de caramelo duro se retiraron del molde a continuación. Las formas farmacéuticas resultantes proporcionan una administración sistémica de dextrometorfano con el sabor enmascarado (supresión de la tos) y la administración local de un supresor de la tos independiente (mentol).

Ejemplo 4: Preparación de una forma farmacéutica de doble capa que contiene una capa con la parte de caramelo duro de azúcar hervido y la capa con la porción del comprimido para desintegrar

La parte de la mezcla de caramelo dura del Ejemplo 3 se preparó como se ha indicado en dicho ejemplo. Durante su estado fluido, la parte de la mezcla de caramelo dura se depositó usando una jeringa de plástico de 10 cc en moldes circulares de acero inoxidable con dos caras planas. Las partes resultantes de caramelo duro se dejaron enfriar y endurecer a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. La parte de caramelo dura se coloca a continuación en un molde de caucho. Unos 30 miligramos de polietilenglicol (PEG) 3350 en polvo se dispersaron uniformemente sobre la superficie de la parte de caramelo dura.

El comprimido de cara plana del Ejemplo 2, Parte C se colocó a continuación en la parte superior de la parte de caramelo dura, y la forma farmacéutica resultante se colocó en un horno programado a 80 °C durante 30 minutos de forma que el PEG 3350 se funde y crea una adhesión entre las capas del comprimido y la parte de caramelo duro. La forma farmacéutica resultante de doble capa se dejó enfriar a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo del molde de caucho.

Ejemplo 5: Preparación de una forma farmacéutica de doble capa que contiene una capa con la parte de caramelo duro de azúcar hervido y la capa con la porción del comprimido para desintegrar que tiene una interface cóncavo-convexa

La parte de la mezcla de caramelo duro del Ejemplo 3 se preparó como se ha indicado en dicho ejemplo. Durante su estado fluido, la parte de caramelo dura se depositó en moldes circulares de acero inoxidable con caras convexas (formadas a su vez por la parte de caramelo duro de caras cóncavas). Las partes de caramelo duro se dejaron enfriar y endurecer a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. La parte de caramelo dura se colocó a continuación en un molde de caucho con la cara cóncava hacia arriba. Unos 30 miligramos de

5 polietilenglicol (PEG) 3350 en polvo (previamente fundidos a 80 °C en un recipiente de acero inoxidable de 50 ml) se colocaron sobre la superficie de la parte de caramelo dura. El comprimido de cara convexa del Ejemplo 2, Parte D se colocó a continuación sobre la parte superior de la parte de caramelo dura, de forma que el PEG se pueda desplazar en la totalidad de la interfase y crear una adhesión entre las capas del comprimido y la parte de caramelo duro. La forma farmacéutica de doble capa se dejó enfriar a continuación a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo del molde de caucho.

Ejemplo 6 : Preparación de una capa de la parte de caramelo duro comprimido

10 Todos los materiales que se muestran en la Tabla 3 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 1,5 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 4 cuartos, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 3: Componentes de la mezcla de la parte de caramelo duro

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg/parte de caramelo duro
Sorbitol	5,00	50,0
Sacarosa compresible*	92,75	927,5
Mentol	1,00	10,0
Aroma de menta	0,50	5,0
Estearato de magnesio	0,75	7,5
TOTAL	100,0	1000,0
* Comercializado por Domino Specialty Ingredients, Baltimore, MD		

15 400 g de la mezcla resultante se retiraron a continuación del mezclador y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria a 60 rpm usando una empastilladora de caras planas con borde biselado (FFBE) de 5/8 de pulgada (1,60 cm) para conseguir comprimidos de caras planas con un peso de 1000 mg y un intervalo de dureza no inferior a 15 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,20 pulgadas (0,51 cm).

Ejemplo 7: Preparación de una forma farmacéutica de doble capa que contiene una capa con la parte de caramelo duro de azúcar comprimido y una capa con la parte del comprimido para desintegración

20 La parte de caramelo duro comprimida del Ejemplo 6 se preparó como se ha indicado en dicho ejemplo. Unos 30 miligramos de polietilenglicol (PEG) 3350 fundido a 80 °C en un recipiente de acero inoxidable de 50 ml se colocaron sobre la superficie de la parte de caramelo dura. El comprimido de cara plana del Ejemplo 2, Parte C se colocó a continuación sobre la parte superior de la parte de caramelo dura, de forma que el PEG se pueda desplazar por la interfase y crear una adhesión entre las capas del comprimido y la parte de caramelo duro. La forma farmacéutica de doble capa se dejó enfriar a continuación a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo del molde de caucho. Esta forma farmacéutica proporciona una administración sistémica de dextrometorfano (un supresor de la tos) con el sabor enmascarado y la administración local de un supresor de la tos independiente (mentol).

Ejemplo 7: Preparación de una forma farmacéutica de doble capa que contiene una capa con la parte del comprimido para desintegración comprimido y una parte de caramelo duro de azúcar comprimido

30 Todos los materiales que se muestran en la Tabla 4 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 1,0 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 4 cuartos, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 4: Componentes de la mezcla de la capa de caramelo duro comprimido

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Isomalta compresible*	630	899,6
Aroma de menta	11	15,7
Sucralosa NF	1	1,4
Carbonato de sodio anhidro	20	28,6
Hidrogenocarbonato de sodio	10	14,3
Complejo de resina con nicotina (nicotina al 20 %)	20	28,6
Laca D&C Red #7 Ca	0,3	0,4
Estearato de magnesio NF	8	11,4
Capa de pastilla TOTAL	700,3	1000
* Comercializado por Palatinit, Mannheim, Alemania		

Todos los materiales que se muestran en la Tabla 5 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 0,32 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 1 cuarto, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 5: Componentes de la mezcla de la capa comprimida para desintegración

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Sucralosa NF	1,5	2,1
Aroma de canela	4,5	6,3
Crospovidona NF	15	21,1
Dextrosa monohidrato	200	281,9
Estearato de magnesio NF	6	8,5
Capa comprimida para desintegración TOTAL	227	320

- 5 Las mezclas resultantes se retiraron a continuación de los mezcladores y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria de doble capa a 40 rpm usando una empastilladora de comprimidos gruesos con diámetro de ½ pulgada (1,27 cm) para conseguir comprimidos de doble capa con un peso de aproximadamente 927,2 mg y un intervalo de dureza no inferior a 15 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,3 pulgadas (0,76 cm).

10 **Ejemplo 8: Preparación de una forma farmacéutica de doble capa que contiene una parte del comprimido para desintegración comprimido y una parte de caramelo duro de azúcar comprimido**

Todos los materiales que se muestran en la Tabla 6 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 1,0 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 4 cuartos, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 6: Componentes de la mezcla de la capa de caramelo duro comprimido

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Isomalta compresible*	839	559,3
Aroma de menta	12	8,0
Aroma de vainilla	1	0,7
Sucralosa NF	1	0,7
CaCO ₃ para granulación **	631,6	421,1
Laca FD&C Blue #1 HT AI	0,4	0,3
Estearato de magnesio NF	15	10,0
Capa de pastilla TOTAL	1500	1000
* Comercializado por Palatinit, Mannheim, Alemania		
** Comercializado por Particle Dynamics Inc., St. Louis, MO		

- 15 Todos los materiales que se muestran en la Tabla 7 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 0,10 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 1 cuarto, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 7: Componentes de la capa de mezcla comprimida para desintegración

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Sucralosa NF	2	0,6
Aroma de vainilla	2,5	0,8
Óxido de polietileno NF	5	1,6
Crospovidona NF	20	6,3
Famotidina con el sabor enmascarado para granulación	86,55	27,2
Dextrosa monohidrato- Cerelose Calidad 2033	200	62,8
Estearato de magnesio NF (Calidad 2257 Origen Veg)	2,5	0,8
Capa del comprimido para desintegración TOTAL	318,55	100
* Comercializado por McNeil CHC, Fort Washington, PA		

Las mezclas resultantes se retiraron a continuación de los mezcladores y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria de doble capa a 40 rpm usando una empastilladora de comprimidos gruesos con diámetro de 5/8 de pulgada (0,50 cm) para conseguir comprimidos de doble capa con un peso de aproximadamente 1818,55 mg y un intervalo de dureza no inferior a 15 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,35 pulgadas (0,89 cm).

5 **Ejemplo 9: Preparación de una forma farmacéutica de doble capa que contiene una parte del comprimido para desintegración comprimido y una parte de caramelo duro de azúcar comprimido**

Todos los materiales que se muestran en la Tabla 8 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 1,0 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 4 cuartos, y se mezclaron durante 5 minutos.

10 Tabla 8: Componentes de la mezcla de la capa de caramelo duro comprimido

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Isomalta compresible*	1363,6	906,0
Aroma de menta	15	10,0
Sucralosa NF	1	6,6
Ibuprofeno USP	100	66,5
Benzocaína	5	3,3
Laca FD&C Blue # 1 HT Al	0,4	0,27
Estearato de magnesio NF	20	13,3
Capa de pastilla TOTAL	1505	1000
* Comercializado por Palatinit, Mannheim, Alemania		

Todos los materiales que se muestran en la Tabla 9 siguiente se tamizaron manualmente a través de un tamiz de malla 30. 0,10 kg de la mezcla resultante se introdujeron a continuación en un Mezclador en V de 1 cuarto, y se mezclaron durante 5 minutos.

Tabla 9: Componentes de la capa de mezcla comprimida para desintegración

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Sucralosa NF	2	0,84
Aroma de vainilla	2,5	1,04
Óxido de polietileno NF	2,5	1,04
Crospovidona NF	20	8,35
Benzocaína USP	10	4,18
Dextrosa monohidrato	200	83,51
Estearato de magnesio NF	2,5	1,04
Capa del comprimido para desintegración TOTAL	239,5	100

15 Las mezclas resultantes se retiraron a continuación de los mezcladores y se comprimieron en una prensa de mesa rotatoria de doble capa a 40 rpm usando una empastilladora de comprimidos gruesos con diámetro de 5/8 de pulgada (0,50 cm) para conseguir comprimidos de doble capa con un peso de aproximadamente 927,2 mg y un intervalo de dureza no inferior a 15 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,30 pulgadas (0,76 cm).

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que comprende una parte del comprimido para desintegración rápida y una parte de caramelo dura, en la que:
- 5 (i) la parte del comprimido para desintegración rápida comprende al menos un principio activo farmacéutico, y
(ii) la parte de caramelo dura cubre al menos un 20 % de la superficie de la parte del comprimido para desintegración, y
- en la que el tiempo de desintegración de la parte de caramelo dura es al menos diez veces más prolongado que el tiempo de desintegración de la parte del comprimido para desintegración rápida; y
- 10 en la que si la parte de caramelo dura cubre todo el área superficial de la parte del comprimido para desintegración rápida, entonces la parte de caramelo dura comprende además una pluralidad de indentaciones que, tras entrar en contacto con los fluidos de la cavidad oral están adaptadas para disolver y exponer el área superficial de la parte del comprimido para desintegración rápida.
2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la parte del comprimido para desintegración rápida tiene una dureza inferior a 147 N/cm^2 (15 kp/cm^2), y la parte de caramelo dura tiene una dureza superior a 147 N/cm^2 (15 kp/cm^2).
- 15 3. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el principio activo farmacéutico comprendido en la parte del comprimido para desintegración rápida se selecciona entre el grupo constituido por fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, simeticona y mentol, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el principio activo farmacéutico está en la forma de partículas que están recubiertas adicionalmente con un polímero enmascarador del sabor en el que el diámetro promedio de partícula para las partículas es de $50 \mu\text{m}$ (micrómetros) a $1000 \mu\text{m}$ (micrómetros).
5. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la parte de comprimido dura comprende un principio activo farmacéutico diferente del principio activo farmacéutico comprendido dentro de la parte del comprimido para desintegración rápida.
- 25 6. La forma farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el principio activo farmacéutico comprendido dentro de la parte de caramelo dura se selecciona entre el grupo constituido por fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarbomal, clofedanol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina y benzocaína, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 7. Una forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la parte de caramelo dura comprende al menos un 50 %, en peso de un azúcar seleccionado entre el grupo constituido por isomalt, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol y licasina, y sus mezclas.
8. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la parte del comprimido para desintegración rápida comprende al menos un 40 por ciento en peso de un excipiente compresible seleccionado entre el grupo constituido
- 35 isomalt, dextrosa monohidrato, maltodextrina, lactosa monohidrato, dextrina, manitol, lactitol, sorbitol, xilitol, eritritol, sacarosa y lactosa, y sus mezclas.
9. La forma farmacéutica de la reivindicación 8 en la que el excipiente compresible está en forma de partículas con un diámetro promedio de partícula de 75 a $400 \mu\text{m}$ (micrómetros).
10. Una forma farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la parte del comprimido para desintegración rápida comprende además un excipiente hinchable en agua seleccionado entre el grupo constituido por almidón glicolato de sodio, crospovidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidón, hidroxipropilcelulosa y ácido algínico.
- 40 11. La forma farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la relación ponderal de excipiente compresible a excipiente hinchable en agua es de 10:1 a 100:1.
12. Una forma farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la parte del comprimido para desintegración rápida comprende además un par efervescente que comprende un miembro seleccionado entre el grupo constituido por bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de sodio y un miembro seleccionado entre el grupo constituido por ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido algínico.
- 45 13. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación ponderal entre la parte del comprimido para desintegración rápida y la parte de caramelo dura es de 10:90 a 60:40.
- 50 14. Una forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la parte de caramelo dura cubre al menos un 50 por ciento del área superficial de la parte del comprimido para desintegración rápida.

15. Una porción de dosificación de la reivindicación 14, en la que la parte de caramelo dura comprende una pluralidad de aberturas que exponen el área superficial de la parte del comprimido para desintegración rápida.
- 5 16. La forma farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la parte de caramelo dura cubre la totalidad del área superficial de la parte del comprimido para desintegración rápida y en la que la parte de caramelo dura comprende además una pluralidad de indentaciones que, tras entrar en contacto con los fluidos de la cavidad oral, están adaptadas para disolverse y exponen el área superficial de la parte del comprimido para desintegración rápida.
17. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la parte del comprimido para desintegración rápida tiene múltiples capas que comprenden al menos un ingrediente diferente.
- 10 18. La forma farmacéutica de la reivindicación 17, en la que dicha parte del comprimido para desintegración rápida comprende dos capas, en la que la primera capa comprende el principio activo farmacéutico y una segunda capa comprende un segundo principio activo farmacéutico que puede ser diferente del principio activo farmacéutico comprendido dentro de la primera capa.
- 15 19. La forma farmacéutica de la reivindicación 17, en la que dicha parte del comprimido para desintegración rápida comprende dos capas, en la que tanto la primera capa como la segunda capa comprenden el principio activo farmacéutico y además en la que principio activo farmacéutico contenido dentro de la segunda capa está recubierto con un recubrimiento de liberación continua.
20. La forma farmacéutica de la reivindicación 17, en la que tanto la primera capa como la segunda capa están expuestas en la superficie de la forma farmacéutica.
- 20 21. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica tiene una estructura en múltiples capas, en la que la parte del comprimido para desintegración rápida es una primera capa y la parte de caramelo dura es una segunda capa.
22. La forma farmacéutica de la reivindicación 21, en la que la cara de una capa tiene una forma convexa y la cara de la otra capa tiene una forma cóncava.
- 25 23. La forma farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende además una tercera capa colocada entre una cara de la primera capa y una cara de la segunda capa, en la que la tercera capa comprende un material de tipo adhesivo comestible.
24. La forma farmacéutica de la reivindicación 23, en la que el material de tipo adhesivo comestible comprende un ingrediente seleccionado entre el grupo constituido por polietilenglicol, óxido de polietileno, policaprolactona, cera de carnauba, cera microcristalina, opanol, cera de xelac y cera de abeja.
- 30 25. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 para uso en terapia.
26. La forma farmacéutica de la reivindicación 25, en la que la parte del comprimido para desintegración rápida comprende al menos un principio activo farmacéutico seleccionado entre el grupo constituido por fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniuramina, clofenidanol y pseudoefedrina y la parte de caramelo dura comprende al menos un principio activo farmacéutico seleccionado entre el grupo constituido por mentol, nicotina, diclonina, pectina y benzocaína.
- 35 27. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 para uso en un procedimiento para tratar una afección seleccionada entre dolor, fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias superiores, infecciones, depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, trastornos del sueño, osteoporosis y dependencia de la nicotina, comprendiendo el procedimiento administrar oralmente la forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la forma farmacéutica comprende una cantidad del principio activo farmacéutico eficaz para tratar la afección.
- 40