

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 198**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/26**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2006 E 06804271 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1940362**

54 Título: **Composición oral que contiene un agente inductor de salivación**

30 Prioridad:

**30.09.2005 US 239974**

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

**08.04.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROBINSON, RONNI y  
WYNN, DAVID, W.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 400 198 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición oral que contiene un agente inductor de salivación.

**5 Campo de la invención**

[0001] Esta invención se refiere a composiciones orales que contienen un ingrediente activo y un agente inductor de salivación. Estas composiciones se pueden usar para hacer formas de dosificación que se pueden administrar de manera conveniente sin agua.

10

**Antecedentes de la invención**

[0002] Los productos farmacéuticos destinados a administración oral se proporcionan habitualmente en forma sólida como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas, o gránulos. Los comprimidos deben tragarse enteros, se mastican en la boca, o se disuelven en la cavidad oral. Los comprimidos masticables habitualmente se hacen a partir de una mezcla que incluye partículas del fármaco activo, y otros ingredientes inactivos (excipientes), y se emplean a menudo para la administración de productos farmacéuticos en los que es poco práctico proporcionar un comprimido para tragarlo entero. Con los comprimidos masticables, el acto de masticar ayuda a romper las partículas de la tableta ya que el comprimido se desintegra y puede aumentar la tasa de absorción por el tracto digestivo. Los comprimidos masticables se utilizan a menudo para mejorar la administración del fármaco en pacientes pediátricos y geriátricos.

15

20

[0003] Se han realizado varios intentos para mejorar la textura de partículas de fármaco con el objetivo de prevenir su adhesión a la mucosa oral tras la ingestión. Por ejemplo, WO88/06893 describe una composición oral compuesta por una sustancia activa y un agente de hinchamiento o gelificante capaz de formar un medio viscoso alrededor de las partículas en un vehículo acuoso. De manera no ventajosa, dichas composiciones deben desintegrarse en el agua para formar una suspensión líquida antes de la ingestión con fines de facilitar la facilidad de tragar rápidamente la composición sin masticar. La Patente de Estados Unidos N° 6.709.678 ha superado la necesidad de suspender la formulación en un vehículo acuoso antes de la administración por recubrimiento de sus partículas con un polímero hidratable y un agente de promoción de la salivación.

25

30

[0004] US 2004/247675 A1 y US 2002/068088 A1 describen comprimidos bucodispersables que contienen partículas recubiertas con agentes inductores de la salivación que tienen sabor. Sin embargo los comprimidos no están destinados a ser masticadas: Otros agentes inductores de la salivación presentes no están descritos.

35

[0005] Sería deseable tener una forma de dosificación oral que aumenta efectivamente la producción de saliva durante la ingestión, que de ese modo evita la necesidad de consumo de agua y por lo tanto mejora la facilidad para ingerir tales formas de dosificación.

40

**Resumen de la invención**

[0006] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas según se describe en las reivindicaciones.

45

[0007] De acuerdo con esta invención, las diversas formas de formulaciones farmacéuticas que tienen un perfil de liberación inmediata pueden prepararse usando un agente inductor de salivación. La iniciación de una mayor cantidad de saliva no sólo facilita la ingestión de la forma de dosificación, sino que también proporciona la ingestión conveniente sin la necesidad de agua.

50

**Descripción detallada de la invención**

[0008] Se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción de este documento, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno.

55

[0009] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto normal en la técnica a la que pertenece la invención. Del mismo modo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, y otras referencias mencionadas aquí se incorporan por referencia. Como se usa aquí, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

60

[0010] A menos que se defina lo contrario, todos los rangos proporcionados en este documento también incluyen explícitamente todas las combinaciones de rango que pueden formarse por todos los números dentro de los extremos de la gama.

65

[0011] Como se usa en la presente memoria, por "moldeo por inyección" se entenderá un proceso de formación de una forma de dosificación en una forma deseada y el tamaño en el que un material capaz de fluir, que está en forma

de estado líquido o fluido, entra en un molde, entonces se solidifica en el molde a través de un cambio en la temperatura (ya sea positivo o negativo) antes de ser retirado del mismo. Por el contrario, por "compresión", como se usa aquí, se entiende un proceso de formación de una forma de dosificación en una forma deseada y el tamaño en el que un material es compactado en un comprimido entre las superficies de los punzones a través de un aumento de la presión antes de ser retirado del mismo

**[0012]** Como se usa en la presente memoria, una "superficie exterior" de una parte es una superficie que incluye parte de la superficie exterior de la forma de dosificación terminada.

**[0013]** Tal como se utiliza aquí, el término "cubre sustancialmente" o "sustancialmente continuo" significa que el recubrimiento es generalmente continuo y cubre toda la superficie del núcleo o capa subyacente, de modo que poco o nada del ingrediente activo o capa subyacente está expuesto.

**[0014]** Tal como se utiliza aquí, el término "agente inductor de salivación" significa un compuesto insípido que tiene un valor de inducción de salivación de al menos aproximadamente un 10%, por ejemplo, al menos aproximadamente un 12%, por lo menos aproximadamente un 16% o al menos aproximadamente un 18%, y que sustancialmente excluye los siguientes componentes solubles en agua: a) ácidos solubles en agua tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, y ácido ascórbico; b) sales solubles en agua tales como cloruro de sodio o de potasio, hidrogeno tartrato de sodio o de potasio, hidrógeno citrato de sodio o ascorbato de sodio, y c) sustancias solubles en agua que tienen una acción osmótica tales como glucosa, fructosa, sacarosa, xilitol, manitol; sorbitol maltitol, y mezclas de los mismos. Por "sustancialmente excluye", se entiende que la formulación resultante contiene menos de aproximadamente 0,1 por ciento, por ejemplo menos de aproximadamente 0,5 por ciento, menos de aproximadamente 0,01 por ciento o menos de 0,001 por ciento de tales componentes solubles en agua.

**[0015]** Los agentes inductores adecuados de la salivación se seleccionan del grupo que consiste en los receptores de acetilcolina agonistas muscarínicos sin sabor tales como pilocarpina y el compuesto que está comercialmente disponible de IFF con el nombre comercial, "SN12011;" aglutinantes sigma tales como arilalquilaminas en el que el grupo alquilo tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, es decir, por ejemplo, N, N-disustituidas fenilalquilaminas en el que el alquilo tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono y N, N-disustituidas-2-fenilciclopropilaminas; espirooxatolano-quinnuclidina; raíz de longipes Heliopsis; inhibidores de la colinesterasa, y mezclas de los mismos.

**[0016]** Como se usa aquí, "sin sabor", significará la ausencia sustancial o no sustancial que contribuye a una sensación de sabor, dulzor, sabor salado, amargo o agrio.

**[0017]** Como se usa en la presente memoria, "valor de inducción de salivación" es la cantidad de saliva adicional, expresada en términos de porcentaje, secretada en la boca de un usuario que consume una forma de dosificación que contiene un compuesto que puede ser un agente inductor de salivación de acuerdo con el método de ensayo de conjunto que se expone en el Ejemplo 3, con relación a la cantidad de saliva secretada en la boca de un usuario que consume de manera similar un comprimido que contiene los mismos ingredientes pero sin que el compuesto, después de un período de aproximadamente 30 segundos, por ejemplo, después de aproximadamente 1 minuto, 3 minutos o 5 minutos, tras tragar el comprimido o eliminarlo de la boca del usuario.

**[0018]** Como se usa en la presente memoria, "índice de dulzura " es un término usado para describir el nivel de dulzor de la forma de dosificación con relación a la sacarosa. La sacarosa, definida como el estándar, tiene un índice de dulzor de 1. Por ejemplo, los índices de dulzor de varios compuestos edulcorantes conocidos son los siguientes:

Sorbitol	0,54 a 0,7
Dextrosa	0,6
Manitol	0,7
Sacarosa	1,0
Jarabe de maíz de alta fructosa 55%	1,0
Xilitol 1,0	1,0
Fructosa	1.2-1.7
Ciclamato	30
Aspartamo	180
Acesulfamo K	200
Sacarina	300
Sucralosa	600
Talin	2000 - 3000

**[0019]** En una realización, la forma de dosificación de la presente invención puede estar provista de un índice de dulzor menor que aproximadamente 0,6. La adición del agente edulcorante puede aumentar la dulzura de la forma de dosificación hasta al menos aproximadamente 0,9, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,0, al menos aproximadamente 1,5, o al menos aproximadamente 2,0.

5 **[0020]** Tal como se utiliza aquí, el término "forma de dosificación" se aplica a las formas ingeribles que están diseñadas para ser masticadas o permanecer en la boca de un usuario, en oposición a las formas que están diseñadas para ser tragadas inmediatamente después de la ingestión. Una forma ingerible adecuada es un comprimido masticable que incluye partículas revestidas recubiertas con el agente inductor de salivación. En una realización, las formas de dosificación están diseñadas para contener una cantidad específica predeterminada (es decir, dosis) de un cierto ingrediente, por ejemplo, un ingrediente activo como se define a continuación. Las formas adecuadas de dosificación pueden ser sistemas farmacéuticos de administración de fármacos, incluyendo aquellos para administración oral, bucal, o de liberación por la mucosa.

10 **[0021]** En otra realización, la forma de dosificación es un sistema administrado por vía oral para suministrar un ingrediente activo farmacéutico en el tracto gastro-intestinal de un ser humano. En otra realización adicional, la forma de dosificación es un sistema de "placebo" administrado por vía oral que contiene ingredientes farmacéuticamente inactivos, y la forma de dosificación está diseñada para tener el mismo aspecto que una forma de dosificación particular farmacéuticamente activa, tal como se puede usar para fines de control en estudios clínicos de comprobación, por ejemplo, la seguridad y eficacia de un determinado ingrediente farmacéuticamente activo. "Ingredientes activos", como se usa aquí, incluyen, por ejemplo, productos farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado bucal, aromatizantes y mezclas de los mismos. Los productos farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes anti-inflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, agentes anti-infecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiinflamatorios, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para la migraña, productos para el mareo, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, somníferos, agentes del tracto urinario y mezclas de los mismos. Los agentes de cuidado oral incluyen refrescantes del aliento, blanqueadores dentales, agentes antimicrobianos, mineralizadores de dientes, inhibidores de caries en los dientes, anestésicos tópicos, mucoprotectores y similares. Los aromatizantes adecuados incluyen mentol, menta, sabores de menta, sabores de frutas, chocolate, vainilla, sabores de goma de mascar, sabores de café, sabores de licor, combinaciones y similares. Los ejemplos de agentes gastrointestinales incluyen antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, dihidroxialuminio de carbonato de sodio; laxantes estimulantes, tales como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, senna, fenolftaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico, y ácido deshidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, tales como famotadine, ranitidina, cimetidina, nizatidina, inhibidores de bomba de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, tales como prucaloprida, antibióticos para *H. pylori*, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, tales como difenoxilato y loperamida; glucopirrolato; antieméticos, tales como ondansetron, analgésicos, tales como mesalamina. En una realización de la invención, el ingrediente activo puede ser seleccionado entre bisacodilo, famotadine, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos, y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos. En otra realización, el ingrediente activo puede ser seleccionado entre analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, por ejemplo: fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo derivados del ácido propiónico: por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y similares; derivados del ácido acético: por ejemplo, indometacina, diclofenac, sulindac, tolmetina, y similares; derivados del ácido fenámico: por ejemplo ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, y similares; derivados del ácido bifenilcarbodílico: por ejemplo, difunisal, flufenisal, y similares, y oxicams: por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam, y similares. En una realización, el ingrediente activo se selecciona entre un derivado de ácido propiónico NSAID: por ejemplo sales de ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, y derivados y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables. En otra realización de la invención, el ingrediente activo se puede seleccionar de acetaminofeno, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenac, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

55 **[0022]** En otra realización de la invención, el ingrediente activo puede ser seleccionado de pseudoefedrina, fenileferina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, guaifenesina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratidina, doxilamina, norastemizol, cetirizina, benzocaína, y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

60 **[0023]** En otra realización, el ingrediente activo puede ser metilfenidato, modafinilo y otros agentes activos adecuados para el trastorno de hiperactividad por déficit de atención o trastorno de déficit de atención; oxibutinina; sildenafil, y ciclobenzaprina.

65 **[0024]** Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen, pero no están limitados a dimeticona y simeticona, son los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.906.478, 5.275.822, y 6.103.260, Los contenidos de cada uno se incorporan expresamente aquí por referencia. Tal como se utiliza aquí, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, incluyendo sin limitarse a simeticona y dimeticona.

5 [0025] El ingrediente o ingredientes activos están presentes en las formas de dosificación de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En la determinación de tales cantidades, el ingrediente activo particular que se administra, las características de biodisponibilidad del ingrediente activo, el régimen de dosificación, la edad y el peso del paciente, y otros factores deben ser considerados, como se conoce en la técnica. En una realización, la forma de dosificación comprende al menos aproximadamente 85 por ciento en peso del ingrediente activo. El ingrediente o ingredientes activos están presentes en la forma de dosificación en forma de partículas, que a su vez están recubiertas. Las partículas tienen habitualmente un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2000 micrómetros. En una realización, dichas partículas son cristales que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización adicional, las partículas son gránulos o bolitas que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 2000 micrómetros, por ejemplo, desde aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros o de alrededor de 100 micras a aproximadamente 800 micras.

10 [0026] En ciertas realizaciones en las que se desea la liberación modificada del principio activo, el ingrediente activo puede estar opcionalmente recubierto con un conocido recubrimiento modificador de liberación. Esto proporciona de manera ventajosa un instrumento adicional para modificar el perfil de liberación del ingrediente activo desde la forma de dosificación. Por ejemplo, la forma de dosificación puede contener partículas recubiertas de uno o más ingredientes activos, en la que el recubrimiento de la partícula confiere una función modificadora de liberación, como es bien conocida en la técnica. Ejemplos de recubrimientos modificadores de la liberación adecuados para partículas se describen en las Patentes U.S. N° 4.173.626; 4.863.742; 4.980.170; 4.984.240; 5.286.497; 5.912.013; 6.270.805; y 6.322.819. También se pueden emplear ingredientes activos de liberación modificados comercialmente disponibles. Por ejemplo, las partículas de acetaminofeno, que están encapsuladas con polímeros modificadores de la liberación por un proceso de coacervación, se pueden usar en la presente invención. Tal acetaminofeno encapsulado por coacervación está comercialmente disponible en, por ejemplo, Eurand America, Inc. o Circa Inc.

15 [0027] Si el ingrediente activo tiene un sabor desagradable, y la forma de dosificación está destinada a ser masticada o desintegrada en la boca antes de tragarse, el ingrediente activo puede estar recubierto con un recubrimiento enmascarador del sabor, como es conocido en la técnica. Los ejemplos de recubrimientos de enmascaramiento del sabor se describen en, por ejemplo, Patente U.S. N° 4.851.226; 5.075.114; y 5.489.436. Los procesos adecuados para la aplicación de recubrimientos de sabor enmascarado para formas de dosificación son conocidos en la técnica, e incluyen pero no se limitan a, recubrimiento en lecho fluido, coacervación, coacervación compleja, secado por pulverización y congelación por pulverización. También pueden emplearse ingredientes activos enmascaradores de sabores disponibles comercialmente. Por ejemplo, partículas de acetaminofeno, que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros por un proceso de coacervación, se puede usar en la presente invención. Tal acetaminofeno encapsulado por coacervación está disponible comercialmente en Eurand America, Inc. o Circa Inc.

20 [0028] El ingrediente o ingredientes activos son habitualmente capaces de diluirse tras el contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución del ingrediente activo cumplen las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo. En realizaciones en las que se desea que el ingrediente activo se absorba en la circulación sistémica de un animal, el ingrediente o ingredientes activos deben ser capaces de diluirse tras el contacto con un fluido tal como agua, fluido gástrico, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución del ingrediente activo cumplen las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 5,8, utilizando un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación se libera en los 30 minutos posteriores a la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato pH 7,2, utilizando un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera en los 60 minutos posteriores a la dosificación. Ver USP 24, Versión 2000, 19-20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del ingrediente activo pueden modificarse: por ejemplo, controlada, sostenida, extendida, retardada, prolongada, o con retraso.

25 [0029] El agente de salivación se encuentra en una o más capas aplicadas al núcleo de la forma de dosificación.

30 [0030] Además del ingrediente activo y el agente inductor de salivación, la forma de dosificación pueden contener otros ingredientes opcionales que incluyen, pero no se limitan a, cargas, incluyendo carbohidratos compresibles solubles en agua tales como sacarosa, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, eritritol, lactosa, isomalt, lactitol, dextrosa, polidextrosa, monohidrato de dextrosa, fructosa, maltosa y mezclas de los mismos; aglutinantes secos convencionales incluyendo celulosa, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado, maltodextrina, y mezclas de los mismos, y especialmente celulosa microcristalina, maltodextrina, y almidón; edulcorantes incluyendo aspartamo, acesulfamo potásico, sucralosa y sacarina; disgregantes tales como celulosa microcristalina, almidón, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada; conservantes, aromatizantes, acidulantes, antioxidantes, agentes de deslizamiento, agentes tensioactivos, y agentes colorantes.

5 [0031] Las formas de dosificación de la presente invención pueden realizarse por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, los métodos convencionales para la producción de comprimidos incluyen compresión directa ("mezclado en seco"), granulación en seco seguida de compresión y granulación en húmedo seguida de secado y compresión. Otros métodos incluyen el uso de tecnología de rodillos de compactación tal como un Chilsonator o rodillo de gota, o tecnologías de moldeo, colada, o extrusión. Todos estos métodos son bien conocidos en la técnica, y se describen con detalle en, por ejemplo, Lachman, et al., "Teoría y Práctica de la Farmacia Industrial", capítulo 11, (3<sup>a</sup> ed. 1986).

10 [0032] En realizaciones en las que los comprimidos se forman por el método de compresión directa, la mezcla deseada de ingredientes activos, el agente inductor de salivación, y los ingredientes opcionales se mezclan, a continuación, un volumen predeterminado de partículas se llena en una cavidad de troquel de una prensa de comprimidos giratoria, que gira continuamente como parte de una "mesa de estampas" desde la posición de llenado a una posición de compactación. Las partículas se compactan entre un punzón superior y un punzón inferior a una posición de expulsión, en la que se empuja la pastilla resultante de la cavidad de la matriz por la matriz inferior y es conducida a una tolva de expulsión por una barra estacionaria de "despegue".

15 [0033] La presente invención está dirigida a una forma de dosificación que tiene un núcleo sustancialmente cubierto por un revestimiento, en el que el recubrimiento está compuesto por, basado en el peso total del recubrimiento, de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 15 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 5 por ciento de un agente inductor de salivación. Los ingredientes adecuados para recubrimientos y métodos para aplicar tales recubrimientos a núcleos de comprimidos, tales como, por ejemplo, a través de recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, o moldeo por inyección, se conocen en la técnica y se describen en, por ejemplo, Publicaciones de Estados Unidos N°. 20030072729, 0072731, y 0070584, y Patentes de Estados Unidos N° 4.820.524, 5.228.916; y 6.837.696.

20 [0034] Otra realización de la presente invención está dirigida a una forma de dosificación masticable que tiene partículas de agentes activos que están opcionalmente cubiertas con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor y/o enmascarado de textura. Ejemplos de agentes de enmascaramiento del sabor y/o enmascaramiento de textura adecuados son conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N°. 4.851.226, 5.260.072 y 5.755.114. En esta forma de realización, el agente inductor de salivación está presente en el recubrimiento aplicado a las partículas en una cantidad, basada en el peso seco total de la partícula recubierta, de aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente el 25 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento. En realizaciones en las que el agente inductor de salivación se aplica a una partícula de un ingrediente activo que ha sido previamente recubierto con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor inicial y/o recubrimiento de enmascarado de textura, la forma de dosificación contiene, basada en el peso seco total de la partícula recubierta con un revestimiento inicial, así como en un recubrimiento agente inductor de salivación, de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 25 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 15 por ciento de un agente inductor de salivación. Los ingredientes adicionales adecuados para formas de dosificación masticables y métodos para su fabricación son bien conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N°. 6.277.409, 6.270.790, y 6.258.381. Por ejemplo, la forma de dosificación masticable puede contener un ingrediente activo, un agente inductor de salivación, un edulcorante tal como sacarosa, y cualquiera de los hidratos de carbono comprimibles anteriormente mencionado que incluye, pero sin limitarse a, dextrosa, monohidrato, lactosa, manitol y xilitol.

25 [0035] Para un comprimido masticable, el grado de compactación de partículas se controla de manera que los comprimidos resultantes son relativamente blandos, es decir, tienen una dureza de hasta aproximadamente 15 kilopondios por centímetro cuadrado ( $\text{kp}/\text{cm}^2$ ), por ejemplo, de aproximadamente  $1 \text{ kp}/\text{cm}^2$  a aproximadamente  $10 \text{ kp}/\text{cm}^2$  o de aproximadamente  $2 \text{ kp}/\text{cm}^2$  a aproximadamente  $6 \text{ kp}/\text{cm}^2$ . "Dureza" es un término usado en la técnica para describir la resistencia a la rotura diametral medida por equipos convencionales de ensayo de dureza farmacéutica, tales como un medidor de dureza Schleuniger. Con el fin de comparar valores a través de comprimidos de diferente tamaño, la resistencia a la rotura se normaliza para el área de la rotura (que puede ser aproximada ya que el diámetro del comprimido mide el espesor). Este valor normalizado, expresado en  $\text{kp}/\text{cm}^2$ , a veces hace referencia a la técnica como resistencia extensible del comprimido. Una discusión general de las pruebas de dureza del comprimido se encuentra en Lieberman et al, Formas de Dosificación Farmacéuticas-. Comprimidos., Volumen 2, 2<sup>a</sup> ed, Marcel Dekker Inc., 1990, pp 213 a 217, 327 a 329 (En lo sucesivo "Lieberman").

30 [0036] Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. Esta invención no se limita a las limitaciones específicas expuestas en estos ejemplos, sino más bien al alcance de las reivindicaciones adjuntas. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes y proporciones dados a continuación son en peso.

Ejemplos**Ejemplo 1: Preparación del Comprimido Masticable Sin agente Inductor Salival de la presente reivindicación 1 (Comparativo)**

[0037] Una mezcla para comprimidos masticables se preparó usando los materiales descritos en la Tabla 1.

**Tabla 1: Formulación de comprimido masticable**

<u>Ingredientes</u>	<u>Nombre Comercial</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Mg/ Comprimido</u>
Sucralosa en polvo NF		Tate y Lyle	10,0
Monohidrato de dextrosa NF			957,3
Crospovidona NF	Poliplasdon XL-10	International Products Specialty	16,7
Estearato de magnesio NF			8,0
Aroma de menta		International Flavors and Fragrances	8,0
Total			1000,0

[0038] La dextrosa monohidrato se tamizó a través de un tamiz de malla 20, entonces aproximadamente la mitad se añadió a una botella de plástico. El polvo de sucralosa, aroma de menta, y la crospovidona se tamizaron a través de un tamiz de malla 50, después se añadió a la botella de plástico. La mitad de la porción restante de dextrosa monohidrato se tamizó a través del tamiz de malla 50, después se añadió a la botella de plástico. Toda la dextrosa monohidrato tamizada restante se añadió después a la botella de plástico. Los componentes se mezclaron de extremo a extremo en la botella de plástico durante 3 minutos.

[0039] El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla 50 y se añadió a la botella. La botella se mezcló extremo sobre extremo durante un minuto adicional, después se comprimió hasta una dureza de aproximadamente 6,3 kilopondios sobre una prensa de comprimidos giratoria equipada con un utillaje de borde biselado redondo de cara plana de 5/8 pulgadas.

**Ejemplo 2: Preparación de tableta masticable que contiene agente inductor salival**

[0040] Una mezcla para tabletas masticables que contiene un agente inductor de saliva preparado usando los materiales descritos en la Tabla 2 a continuación:

**Tabla 2: Formulación de comprimido masticable**

<u>Ingredientes</u>	<u>Nombre Comercial</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Mg/ Comprimido</u>
Sucralosa en polvo NF		Tate & Lyle	10,0
Monohidrato de Dextrosa NF			956,3
Crospovidona NF	Poliplasdon XL-10	International Products Specialty	16,7
Estearato de magnesio NF			8.0
Aroma de menta		International Flavors and Fragrances	8.0
Agente inductor salival	Succulence SN061022	International Flavors and Fragrances	1,0
Total			1000.0

5 [0041] La dextrosa monohidrato se tamizó a través de un tamiz de malla 20, entonces aproximadamente la mitad se añadió a una botella de plástico. El polvo de sucralosa, aroma de menta, crospovidona, y agente inductor salival fueron seleccionados luego a través de un tamiz de malla 50 y se añadieron a la botella de plástico. La mitad de la porción restante de monohidrato de dextrosa se tamizó a través del tamiz de malla 50, después se añadió a la botella. Después todo el monohidrato de dextrosa restante se añadió a la botella de plástico, y los componentes se mezclaron de extremo a extremo en la botella de plástico durante 3 minutos. Después de que el estearato de magnesio se tamizara a través de un tamiz de malla 50, se añadió a la botella, que se mezcló extremo sobre extremo durante un minuto adicional. La mezcla se comprimió luego en comprimidos con una dureza de aproximadamente 6,3 kilopondios sobre una prensa de comprimidos giratoria equipada con un utillaje de borde biselado redondo de cara plana de 5/8 pulgadas.

**Ejemplo 3 Método para determinar el agente inductor de salivación**

15 [0042] Un panelista recibió un comprimido, que se produjo de acuerdo con el Ejemplo 1, y se le instruyó para masticar la pastilla y expectorar (en lugar de tragar) su saliva en un cilindro graduado mientras lentamente ingería el comprimido. A intervalos de 30 segundos, dos, tres, y cinco minutos después de que la tableta fuese ingerida, la cantidad de saliva expectorada se midió. El panelista espera cuatro horas, después repitió el procedimiento con un segundo comprimido, el cual fue producido de acuerdo con el Ejemplo 2.

20 [0043] Diez panelistas independientes adicionales, repitieron este procedimiento. Los resultados se exponen a continuación en las Tablas 3 y 4.

**Tabla: 3 Cantidad de Saliva expectorada**

Panelista Nº	30 Segundos		2 Minutos		3 Minutos		5 Minutos	
	1 <sup>er</sup> Comprimido (ml)	2 <sup>o</sup> Comprimido (ml)	1 <sup>er</sup> Comprimido (ml)	2 <sup>o</sup> Comprimido (ml)	1 <sup>er</sup> Comprimido (ml)	2 <sup>o</sup> Comprimido (ml)	1 <sup>er</sup> Comprimido (ml)	2 <sup>o</sup> Comprimido (ml)
1	0,5	0,5	1,5	1,4	2,0	2,0	3,0	3,5
2	1,1	1,3	2,6	3,6	3,3	4,4	4,4	7,3
3	0,2	1,0	1,6	2,1	2,6	2,4	3,5	2,9
4	0,6	0,8	1,0	1,2	0,3	1,0	1,0	1,5
5	1,4	1,8	1,8	3,7	3,8	4,8	5,6	8,4
6	0,4	0,9	1,3	2,5	2,2	3,0	4,4	4,8
7	0,3	0,5	0,5	0,9	0,8	1,0	0,9	1,0
8	0,5	0	2,0	2,3	2,5	2,7	3,5	3,5
9	0,8	1,0	1,8	1,9	2,1	2,8	3,0	3,5
10	1,5	1,0	3,5	2,5	4,7	4,2	7,2	7,0
11	12,0	<1	2,5	2,5	3,0	3,1	3,9	4,1

**Tabla 4: Diferencias en la producción de saliva**

Panelista	<i>Diferencia en la producción de saliva por segundo comprimido relativo a la cantidad de saliva producida por primer comprimido (%)</i>			
	<b>30 segundos</b>	<b>1 minuto</b>	<b>3 minutos</b>	<b>5 minutos</b>
1	0	-7,1	0	14,3
2	15	27,8	25,0	39,7
3	80	23,8	-8,3	-20,7
4	25	16,7	70,0	33,3
5	22	51,4	20,8	33,3
6	56	48,0	26,7	8,3
7	40	44,4	20,0	10,0
8	0	13,0	7,4	0
9	20	5,3	25,0	14,3
10	-50	-40,0	-11,9	-2,9
11	0	0,0	3,2	4,9
<b>Promedio</b>	<b>18,92</b>	<b>16,66</b>	<b>16,17</b>	<b>12,24</b>

[0044] Este ejemplo mostró que 8 de los 11 panelistas habían aumentado la generación de saliva con el segundo comprimido, que contenía un agente inductor de salivación, en relación al primero que no lo incluía.

[0045] Este ejemplo también mostró que el segundo comprimido, que contenía el agente inductor de salivación, generó por un promedio de exceso de saliva de 18 por ciento más que la cantidad generada por el primer comprimido, cuando la saliva generada a partir de cada comprimido se midió 30 segundos después de ingerir cada comprimido respectivo.

[0046] Para formas de dosificación que están diseñadas para permanecer en la boca de un usuario, tal como una pastilla, esta prueba puede ser modificada de modo que el usuario quite tal forma de dosificación de la boca 30 segundos después de colocarla en la misma. La cantidad de saliva producida se puede medir para cualquier intervalo después de que la forma de dosificación se retire.

**Ejemplo 4: Producción de la Forma de Fosificación de Película Fina que contiene Agente Inductor Salival**  
(para referencia)

[0047]

**Tabla 5 - Preparación de la Base de película fina**

<b>Ingredientes</b>	<b>Por ciento (w/w)</b>	<b>mg/tira</b>
Acetaminofeno	26,67	80,00
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 5)	62,68	188,04
Carragenina	1,00	3,00
Propilenglicol	7,00	21,00
Adición Cítrica USP (anhidro)	0,75	2,25
Benzoato de Sodio NF	0,30	0,90
Sabor NF	1,00	3,00
Sucralosa en polvo NF	0,50	1,50
Agente inductor salival	0,10	0,30
Agua desionizada (DI) *	0,00	---
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>3000</b>

\* Agua desionizada eliminada tras el secado.

5 [0048] Los materiales en la tabla anterior se procesan en una película fina mediante el siguiente procedimiento.

10 [0049] Para cada 10,0 gramos de materiales totales de la mezcla de película fina en la Tabla A, 90,0 gramos de agua DI se requieren para crear una dispersión que contiene sólidos en aproximadamente un 10%. El agua se calienta primero hasta 58 °C. Para preparar la forma de dosificación de película fina, el benzoato de sodio, sabor, sucralosa, agente inductor de saliva y el ácido cítrico se añaden al agua DI hasta que se disuelve usando una mezcladora a escala de laboratorio a 500 RPM. La HPMC y la carragenina se añaden entonces mientras se mezcla a 500 RPM. El acetaminofeno se añade después y se dispersa mientras se mezcla.

15 [0050] La mezcla se vierte manualmente en moldes preformados diseñados para producir las formas de dosificación de película fina que tienen un espesor de aproximadamente 70 micras y un peso en seco de aproximadamente 300,0 mg bajo una temperatura constante de 10 °C. Las formas de dosificación de película fina se retiran de los moldes y se secan a 50 °C y humedad relativa de 40% hasta que el agua se elimina sustancialmente.

20 **Ejemplo 5: Preparación de Solución de Recubrimiento con el Agente Inductor de Salivación**

25 [0051] Una solución de recubrimiento de película se prepara por adición a un vaso de precipitados que contiene etanol y agua purificada en una relación en peso 50:50 de los siguientes ingredientes sólidos en orden y bajo condiciones ambientales: hidroxipropilmetilcelulosa (5 grado centipoises); polietilenglicol 8000, y talco. La solución de acabado contiene 10,0% de sólidos, con respecto al peso total de la solución de revestimiento.

30 [0052] El agente inductor salival después se añadió a la misma y se mezcló a 500 rpm durante 1 hora en condiciones ambientales. La solución se dejó desgasificar durante un mínimo de 2 horas antes de su uso. La solución de recubrimiento final contiene los ingredientes que se exponen a continuación en la Tabla 6 en cantidades basadas en el porcentaje en peso de la solución de recubrimiento final:

**Tabla 6: Composición de la solución de recubrimiento**

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en Peso</u>
Polietilenglicol 8000	[60] ..... 57,6%
Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	[40] ..... 38,4%
Talco	2,0%
Agente Inductor Salival	2,0%
Agua	
Etanol	

50 **Ejemplo 6: Preparación de Gránulos de Carbonato de Calcio que contienen Recubrimiento de Agente Inductor Salival**

55 [0053] La solución de recubrimiento en el Ejemplo 5 se aplica a 500,0 g de gránulos de carbonato de calcio usando una unidad de recubrimiento en lecho fluido Glatt GPC-3 Wurster a una velocidad de pulverización de aproximadamente 10-15 g/min, una presión de aire de atomización de alrededor de 2-2.5 bar, una temperatura del producto de aproximadamente 28-35 °C, y una temperatura de entrada de aproximadamente 45 °C hasta que los gránulos se revistieron con una ganancia de peso de 10,0% de la solución de revestimiento. Los gránulos recubiertos resultantes contienen, basado en el peso seco total de los gránulos recubiertos, 0,2% del agente inductor salival.

60 [0054] Los gránulos se forman entonces en comprimidos mediante compresión hasta una dureza de aproximadamente 6,3 kilopondios sobre una prensa de comprimidos giratoria equipada con un utillaje de borde biselado redondo de cara plana de 5/8 pulgadas.

Ejemplo 7: *Pastilla que Contiene el Agente Inductor de la Saliva* (para referencia)

[0055] Una formulación para pastillas que contienen un agente inductor de saliva se prepara usando los materiales descritos en la Tabla 7.

5

**Tabla 7: Formulación para pastillas**

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Nombre Comercial</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Mg/ Unidad</u>
Jarabe de maíz NF			400,0
Sacarosa NF		Domino Sugar Inc.	600,0
Colorante Rojo # 40 NF			0,5
Acido Cítrico en Polvo NF		,	3,0
Sabor de cereza		International Flavors and Fragrances	1,0
Agente inductor salival	Suculencia	International Flavors and Fragrances	1,0
Total			1005.5

15

20

25

[0056] Por cada 1000,0 g de mezcla pesada de la Tabla 7, 100,0 g de agua desionizada tendrá que añadirse para procesar las pastillas.

30

[0057] El jarabe de maíz, sacarosa y agua se añaden a un bote, luego se calientan a una temperatura de aproximadamente 140 °C con mezcla. El ácido cítrico y el colorante se añaden a la misma con mezcla, a continuación, la solución resultante se calienta con agitación hasta que alcanza 155 °C. Después la mezcla se retira del calor y se deja enfriar a 120 °C, momento en el que el sabor y el agente inductor salival se añaden a la misma con mezcla.

35

[0058] La mezcla resultante se vierte manualmente en moldes preformados para formar pastillas y se sacan de los mismos después de alcanzar la temperatura ambiente.

40

Ejemplo 8: *Comprimido Antiácido Masticable que contiene Agente Inductor Salival*

[0059] Una mezcla para comprimidos antiácidos masticables que contienen un agente inductor de saliva se prepara usando los materiales descritos en la Tabla 8.

45

**Tabla 8: Formulación de comprimido masticable**

50

<u>Ingredientes</u>	<u>Nombre Comercial</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Mg/ Comprimido</u>
Sucralosa en polvo NF		Tate & Lyle	10,0
Monohidrato de Dextrosa NF			556,3
Carbonato de Calcio USP			400,0
Crospovidona NF	Polyplasdone XL-10	International Specialty Products	16,7
Estearato de magnesio NF			8.0
Aroma de menta		International Flavors and Fragrances	8.0
Agente inductor salival	Succulence SN541850	International Flavors and Fragrances	1,0
Total			1000.0

55

60

65

5 [0060] El monohidrato de dextrosa y carbonato de calcio se tamizan a través de un tamiz de malla 20, entonces aproximadamente la mitad se añade a una botella de plástico. El polvo de sucralosa, aroma de menta, crospovidona, y agente inductor salival se tamizan a través de un tamiz de malla 50 y se añaden a la botella de plástico. La mitad de la porción restante de monohidrato de dextrosa se tamiza entonces a través del tamiz de malla 50. Todo el monohidrato de dextrosa y carbonato de calcio restante se añade a continuación a la botella de plástico. Los componentes se mezclan extremo sobre extremo en la botella de plástico durante 3 minutos. El estearato de magnesio se tamiza entonces a través de un tamiz de malla 50 y se añade a la botella, y se mezcla extremo sobre extremo durante 1 minuto.

10 [0061] La mezcla resultante se comprime en comprimidos con una dureza de aproximadamente 6,2 kilopondios sobre una prensa de comprimidos giratoria equipada con un utillaje de borde biselado redondo de cara plana de 5/8 pulgadas.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un comprimido masticable compuesto de partículas, incluyendo dichas partículas, basado en el peso seco total de la partícula:
- a) un núcleo que contiene un ingrediente activo; y
  - b) un recubrimiento que cubre sustancialmente el núcleo, dicho recubrimiento incluyendo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% de un agente inductor de salivación;
- 10 en el que el agente inductor de salivación se selecciona del grupo que consiste en receptores agonistas muscarínicos de acetilcolina sin sabor, N,N-disustituidas fenilalquilaminas en el que el alquilo tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; espirooxatiolano-quinuclidina; raíz de *Heliopsis longipes*; inhibidores de la colinesterasa, y mezclas de los mismos
- 15 **2.** El comprimido masticable de la reivindicación 1, en el que el agente inductor de salivación se selecciona del grupo que consiste en pilocarpina, N, N-disustituido-2-fenilciclopropilaminas; espirooxatiolano-quinuclidina; raíz de *Heliopsis longipes*; inhibidores de la colinesterasa, y mezclas de los mismos.
- 20 **3.** La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es un fármaco anti-inflamatorio, acetaminofeno, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, oxibutinina, metilfenidato, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, metabolitos de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 25 **4.** La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que las partículas son gránulos o bolitas que tienen un tamaño medio de partícula de 50 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros.
- 30 **5.** La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el núcleo que contiene el agente activo está sustancialmente cubierto con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.
- 6.** La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que las partículas que incluyen el agente activo cumplen las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo.