

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 268**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2004 E 04253843 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 1491184**

54 Título: **Pastilla blanda que contiene celulósicos de peso molecular alto**

30 Prioridad:

**27.06.2003 US 607766**

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

**29.06.2015**

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)  
GRANDVIEW ROAD  
SKILLMAN, NEW JERSEY 08558, US**

72 Inventor/es:

**WYNN, DAVID y  
PARIKH, NICK**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 539 268 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**

Pastilla blanda que contiene celulósicos de peso molecular alto.

**5 Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a una pastilla masticable o desintegrable de inmediata liberación que comprende una mezcla de principio activo y celulósicos de alto peso molecular, que excepcionalmente tiene una buena sensación en la boca y estabilidad.

**Antecedentes de la invención**

15 Los medicamentos destinados a administración oral típicamente se proporcionan en formas de dosis sólidas tal como, por ejemplo, pastillas, cápsulas, píldoras, tabletas o gránulos. Las pastillas se tragan enteras, se mastican en la boca o se disuelven en la cavidad oral. Las pastillas masticables o desintegrables a menudos se emplean en la administración de medicamentos donde es poco práctico proporcionar una pastillas para que se trague entera, tal como, por ejemplo, con pacientes pediátricos o geriátricos.

20 Los trabajadores en el campo continúan intentando mejorar el sabor y la sensación en la boca de pastillas masticables y otros comestibles añadiendo agentes, tales como gomas, a los mismos. Véase, por ejemplo, patente de Estados Unidos N° 4.818.539 y WO 88/06893. Con el fin de enmascarar de manera efectiva la textura de tales formas de dosis es necesario mezclar un alto nivel de goma con el principio activo. De manera desventajosa, durante la masticación tales formas se vuelven pastosas e inicialmente provocan una significativa fase de secado en la boca.

25 Los agentes enmascaradores alternativos incluyen polialquilenglicoles. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.882.154 desvela formas de dosis masticables donde el principio activo esta pre-cubierto, por ejemplo, con un polialquilenglicol que tiene un peso molecular inferior a 3700. Además, WO 00/30617 desvela una partícula fármaco enmascaradora de sabor que tiene un núcleo interior activo, una capa de óxido de polietileno que cubre el núcleo y una capa exterior enmascaradora de sabor. Sin embargo, estos procesos para enmascarar textura requieren de manera desventajosa una o más etapas de recubrimiento, que no solamente los hace menos económicos sino que también aumentan el tiempo de ciclo de producción.

35 Otra técnica para enmascarar la textura de un agente incluye mezclar hidroxialquilcelulosa de baja viscosidad e hidroxialquilcelulosa de alta viscosidad con polvo de calcio, granulando después la mezcla en gránulos con el fin de mejorar la sensación en la boca de las formas de dosis resultantes que contienen calcio. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente japonesa 5[1993]-306229.

40 La patente de Estados Unidos N° 6.432.442 desvela el uso de una matriz de gelatina y un hidrocoloide opcional como otra técnica para proporcionar un sistema de administración blanda y masticable. Debido a que estos sistemas de "gominolas" o confitería también contienen agua en una cantidad de desde 10 a 30 por ciento por peso del producto final, poseen de manera desventajosa ciertas limitaciones con respecto a su vida útil, envase y condiciones de almacenamiento. Además, económicamente es más beneficios producir otras formas de dosis tales como, por ejemplo, pastillas comprimidas, debido a su simplicidad en el proceso.

45 US 2002/031552 A desvela una pastilla comprimida de liberación inmediata, capaz de masticarse, que comprende (i) una pluralidad de partículas de ibuprofeno enmascaradas por sabor que se han cubierto con una mezcla de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa y polisorbato 80, y (ii) una matriz que comprende celulosa microcristalina. El documento no se refiere al problema de enmascarar textura.

50 Sería deseable tener una forma de dosis masticable o desintegrable, enmascarada por textura y de liberación inmediata, y en particular una pastilla comprimida masticable o desintegrable, que sería adecuada para su uso con principios activos que tienen tamaños grandes de partícula, por ejemplo, aquellas en exceso de 100 micrones.

**Resumen de la invención**

60 La invención se refiere a la forma de dosis de pastilla comprimida de liberación inmediata de la reivindicación 1 capaz de masticarse o desintegrarse en la cavidad oral antes de ser tragada, que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en

a. una pluralidad de partículas que comprenden un ingrediente farmacéuticamente activo, teniendo dichas partículas un tamaño de partícula de 150 µm a 400 µm; y

65 b. una matriz que comprende, en base al peso total de la forma de dosis, desde 0,1 por ciento a 25 por ciento de hidroxialquilcelulosa que tiene un peso molecular medio de desde 60.000 a 5.000.000, y desde aproximadamente

3.000 mPa.S a aproximadamente 150.000 mPa.S en una solución acuosa 2%, donde el principio farmacéuticamente activo está cubierto por un recubrimiento enmascarador de sabor.

### Descripción detallada de la invención

5

Los términos “forma de dosis” se aplican a cualquier composición sólida, semi-sólida o líquida diseñada para contener una cantidad específica predeterminada o “dosis” de un cierto principio, por ejemplo, un principio activo como el definido más abajo. Las formas de dosis pueden incluir, aunque no se limitan a: a) sistemas farmacéuticos de entrega de fármaco, incluyendo aquellos para administración oral, administración bucal o entrega a través de la mucosa; o b) composiciones para entregar minerales, vitaminas y otros nutraceúticos, agentes para cuidado oral, saborizantes y similares. En una realización, la forma de dosis sólida es un sistema oralmente administrado para entregar un principio farmacéuticamente activo al tracto GI de un mamífero. La forma de dosis de la presente invención es una pastilla masticable u oralmente desintegrable.

10

15

Como aquí se usan, los términos “liberación inmediata” significarán que la disolución de la forma de dosis cumple las especificaciones USP para pastillas de liberación inmediata que contienen el principio activo particular empleado. Por ejemplo, para pastillas de acetaminofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato pH 5,8, usando aparato 2 (palas) USP a 50 rpm, al menos 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma después de 30 minutos después de dosificar, y para pastillas de ibuprofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato pH 7,2 usando aparato 2 (palas) USP a 50 rpm, al menos 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma después de 60 minutos después de dosificación. Véase USP 24, Versión 2000, 19-20 y 856 (1999). Los términos “buena sensación en la boca” significará que la forma de dosis se vuelve una masa resbaladiza, de tipo gel, capaz de suspender partículas arenosas durante la masticación.

20

25

Por “hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto” se entiende una hidroxialquilcelulosa que tiene A) peso molecular medio de entre 60.000 a 5.000.000, por ejemplo, desde 140.000 a 1.150.000.

30

La forma de dosis de la presente invención puede estar hecha de una composición que comprende una o más principios activos y, en base al peso total de la forma de dosis, desde 0,1 por ciento a 25,0 por ciento, desde 0,5 por ciento a 10,0 por ciento, de una hidroxialquilcelulosa que tiene un peso molecular medio alto en la matriz.

35

La frase “hidroxialquilcelulosa que tiene un peso molecular medio alto en la matriz”, como aquí se usa, se refiere a tal hidroxialquilcelulosa que está presente en la forma de dosis final pero no está contenida en el polvo de principio activo o en las partículas granuladas de principio activo o cristales per se. En una realización, las partículas granuladas de principio activo están sustancialmente libres de hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto. Como aquí se usa, “sustancialmente libre de hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto” significará que las partículas granuladas contienen, en base al peso total de las partículas, menos de aproximadamente 1%, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,1% o menos de aproximadamente 0,01% de hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto.

40

45

Los principios activos adecuados incluyen medicamentos, minerales, vitaminas, otros nutraceúticos y mezclas de los mismos. Los medicamentos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, 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 migraña, productos para el mareo, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, ayudas para dormir, agentes para el tracto urinario y mezclas de los mismos.

50

55

Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen laxantes estimulantes, tales como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, senna, fenolftaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico y ácido dehidrocólico y mezclas de los mismos; antagonistas de receptor H2 tales como famotadina, ranitidina, cimetadina; inhibidores de la bomba de protones; citoprotectores gastrointestinales, tales 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; glicopirrolato; antieméticos, tales como ondansetrón, analgésicos, tales como mesalamina.

60

En una realización, el principio activo puede seleccionarse de bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos y sales, ésteres, isómeros farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

65

En otra realización, el principio activo puede seleccionarse de acetaminofeno, ácido acetyl salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib y sales, ésteres, isómeros farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

En otra realización, el principio activo puede seleccionarse de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometofano, difenhidramina, astemizol, terfenadian, fexofenadian, loratadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales, ésteres, isómeros farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

5 Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados incluyen, aunque no se limitan a dimeticona y simeticona, y aquellos desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 4.906.478, N° 5.275.822 y N° 6.103.260. Como aquí se usa, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, que incluyen aunque sin limitar simeticona y dimeticona.

10 Los principios activos están presentes en la forma de dosis en una cantidad terapéuticamente efectiva, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada después de la administración oral y un experto en la técnica puede determinar fácilmente. Al determinar tales cantidades, es bien conocido en la técnica que deben considerarse varios factores que incluyen, aunque no se limitan a, el principio activo particular que se está administrando, las características de biodisponibilidad del principio activo, el régimen de dosis, y la edad y peso del paciente.

15 En una realización, la cantidad de principio activo contenido en la forma de dosis es, en base al peso total de la forma de dosis, desde 0,25 por ciento a 70 por ciento, por ejemplo, desde 0,5 por ciento a 25 por ciento o desde 10 por ciento a 50 por ciento.

20 El principio activo puede estar en forma de un polvo fino, gránulo, o cristal grande, y típicamente tiene un tamaño medio de particular de desde 20 micrones a 1000 micrones, por ejemplo, desde 50 micrones a 700 micrones o desde 1000 micrones, por ejemplo, desde 50 micrones a 700 micrones o desde 100 micrones a 500 micrones. En una realización, uno o más principios activos están contenidos en partículas que tienen un tamaño medio de 150 a 25 400 micrones. El principio activo puede estar en cualquier forma en las partículas, por ejemplo, como un polvo fino disperso por la matriz de principios activos, o en forma cristalina o amorfa, extendido en capas en una partícula semilla inerte.

30 Si el principio activo tiene un sabor desagradable, se emplea una partícula cubierta que contiene el principio activo cubierto con una gente enmascarador de sabor. La "partícula cubierta", como aquí se usa, se refiere a un principio activo sólido en forma de un cristal o partícula, un aglomerado de partículas individuales, o una partícula granulada, que se ha encapsulado con un agente enmascarador de sabor, bien mediante un método de recubrimiento con película conocido en la técnica o mediante otros procesos conocidos tales como coacervación. Por ejemplo, las partículas de acetaminofeno que se han encapsulado con etilcelulosa u otros polímeros por medio 35 de coacervación pueden usarse en la presente invención. Tal acetaminofeno encapsulado por coacervación puede comprarse en el mercado en Eurand America, Inc. Vandalia, Ohio, o en Circa Inc., Dayton, Ohio. También pueden usarse otros principios activos disponibles en el mercado para enmascarar sabor.

40 Los recubrimientos enmascaradores de sabor adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 6.471.991, N° 4.851.226 y N° 5.489.436.

45 Ejemplos de agentes enmasacaradores de sabor adecuados incluyen, aunque no se limitan a, acetato de celulosa, etilcelulosa, acrilato de polietilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilaminoetil metacrilato, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial, "EUDRAGRIT", hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y mezclas de los mismos.

50 En ciertas realizaciones, el agente enmascarador de sabor puede comprender una mezcla de a) al menos un polímero capaz de solubilizarse seleccionado del grupo consistente en polímeros entéricos, polimeros entéricos inversos, polímeros solubles en agua y copolímeros y mezclas de los mismos; y b) y al menos un polímero que forma una película insoluble, donde al menos uno de dichos polímeros que forman una película insoluble es acetato de celulosa. "Polímero capaz de solubilizarse" como aquí se usa, significará un polímero que aumenta o se disuelve en una cierto medio y puede dispersarse en el nivel molecular para formar una dispersión homogénea en el mismos. El medio puede parecerse a las condiciones que podrían existir en el tracto gastrointestinal de un humano. Por ejemplo, el polímero capaz de solubilizarse puede ser soluble en un medio de agua (por ejemplo, polímeros solubles 55 en agua). Alternativamente, el polímero capaz de solubilizarse en una medio acuoso que tiene un cierto rango pH, tal como un pH inferior a 5 (por ejemplo, polímeros entéricos inversos) o tal como en un pH de 5,5 o mayor (por ejemplo, polímeros entéricos).

60 El polímero entérico puede seleccionarse de cualquier de una variedad de polímeros entéricos conocidos, tales como goma laca, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato y polímeros basaos en polimetacrilato disponibles en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDRAGRIT S", y ácido polimetacrílico, metacrilato de metilo 1:1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDRAGRIT L". También pueden usarse combinaciones de polímeros entéricos. En una realización, el polímero entérico se 65 selecciona de compuestos no-acrilatos, específicamente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y ftalato de polivinilacetato. Los no-acrilatos son preferentes

porque los polímeros de acrilato tienden a hacerse pegajosos y aglomerarse a altas temperaturas. Los polímeros de celulosa son más estables al calor que los polímeros de acrilato. Además, los polímeros de acrilato son conocidos por tener un sabor característico ligeramente desagradable, mientras que los polímeros de celulosa tienen un perfil de sabor más neutral.

5 Ejemplos de polímeros entéricos inversos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, metilaminoetilmetacrilato y ésteres de ácido metacrílico neutral disponibles en Rohm Pharma GmbH, Alemania bajo el nombre comercial, "EUDRAGIT™ E 100".

10 Ejemplos de polímeros solubles en agua adecuados incluyen, aunque no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, alcoholes de polivinilo y carboximetilcelulosa de sodio.

15 El polímero que forma la película insoluble puede seleccionarse de un número de compuestos conocidos, incluyendo acetato de celulosa, acetato butirado de celulosa, triacetato de celulosa, etilcelulosa, copolímero de éster neutral de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGRIT NE", y acrilato de polietilo, metacrilato de etilo, cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato de 1:2:0,1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGRIT RS". Puede usarse uno o más de un polímero que forma una película insoluble. Preferentemente, el polímero que forma la película insoluble es impermeable y no crece en un medio acuoso. Al menos uno de dichos polímeros que forman una película insoluble es acetato de celulosa.

20 La proporción de peso de polímero capaz de solubilizarse y polímero que forma una película insoluble en el recubrimiento polimérico está preferentemente en el rango de 5:95 a 80:20, más preferentemente de 40:60 a 70:30.

25 Otros ejemplos de recubrimientos enmascaradores de sabor se proporcionan en la siguiente tabla:

SISTEMA DE POLÍMERO	NIVEL DE RECUBRIMIENTO <sup>1</sup>	PROPORCIÓN DE POLÍMERO <sup>1</sup>
Acetato de celulosa/PVP	5-60%	90/10 a 60/40
Acetato butirato de celulosa/PVP	5-60%	90/10 a 60/40
Acetato de celulosa /HPC	5-60%	90/10 a 50/50
Acetato de celulosa /HPMCP	5-60%	90/10 a 50/50
Acetato butirato de celulosa/HPC	5-60%	90/10 a 50/50
Acetato de celulosa/EUDRAGRIT E 100	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
Acetato butirato de celulosa/EUDRAGRIT E 100	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
Etilcelulosa/PVP	8-60%	90/10 a 60/40
Etilcelulosa/HPC	8-60%	90/10 a 50/50
Etilcelulosa/ EUDRAGRIT E 100	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
HPC	10-60%	ND
HEC	10-60%	ND
EUDRAGRIT E 100	10-60%	ND
HPMC	10-60%	ND
HEC/HPMC	10-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
HPC/HPMC	10-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
HEC/HPC	10-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
Co-polímero 2-vinilpiridina estireno	10-60%	ND
CA/2-vps	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
CAB/2-vps	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
Etilcelulosa/2-vps	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES
Triacetato de celulosa/PVP	8-60%	90/10 a 60/40
Triacetato de celulosa/HPC	8-60%	90/10 a 50/50
Triacetato de celulosa/EUDRAGRIT E 100	8-60%	TODAS LAS PROPORCIONES

60 <sup>1</sup> porcentaje por peso de partícula cubierta en un estado seco

<sup>2</sup> por peso

PVP = polivinilpirrolidona

HPC – hidroxipropilcelulosa

HEC – hidroxietilcelulosa

65 HPMC – hidroxipropilmetilcelulosa

AC – acetato de celulosa

ABC – acetato butirato de celulosa

2-vps-2 vinilpiridina estireno

HPMCP – ftalato de hipromelosa (también conocido como hidroxipropilmetilcelulosa)

5 EUDRAGRIT™ E 100 – metilaminoetil – ésteres de metacrilato y ácido metacrílico neutral disponibles en Rohm Pharma GmbH, Alemania.

10 Los polímeros enmascaradores de sabor pueden combinarse opcionalmente con un surfactantes. Los surfactantes adecuados incluyen materiales iónicos y no iónicos de origen sintético y natural, incluyendo aunque sin limitar lecitina, ésteres de glicerilo, ésteres de azúcar, polisorbatos, mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácido graso de sacarosa, derivados de polioxietileno de ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Ejemplos de polisorbatos útiles incluyen trioleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monolaureato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de glicerol, monoestearato de diglicerol, glicerol lactil-palmitato. Los derivados de ácido láctico incluyen estearoil lactilato de sodio y estearoil lactilato de calcio. Cuando un surfactante está presente en el recubrimiento enmascarador de sabor, el nivel de surfactante está presente en una cantidad, en base al peso total de la capa de recubrimiento enmascaradora de sabor, de desde 15 aproximadamente 2% a aproximadamente 10%.

20 En una realización, el recubrimiento seco enmasacarador de sabor comprende aproximadamente 53% de peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (“ftalato de hipromelosa”), aproximadamente 43% de peso de acetato de celulosa y aproximadamente 4% de polisorbato.

25 El recubrimiento enmascarador de sabor puede cubrirse directamente sobre el núcleo de principio activo puro o puede cubrirse sobre un núcleo de partícula granulada que contiene el principio activo, de tal manera que el núcleo está sustancialmente cubierto. Como aquí se usa, “sustancialmente cubierto” significará que al menos aproximadamente 95%, por ejemplo, aproximadamente 99% de la superficie exterior del núcleo está cubierta con el recubrimiento objeto.

30 El recubrimiento enmascarador de sabor se aplica preferentemente al principio activo, o una particular granulada que contiene el principio activo, en forma de una solución usando tecnología convencional de lecho fluidizado, tal como recubrimiento Wurster o recubrimiento con rotor. Estas operaciones de recubrimiento se describen con más detalle en Leibermean, et al., 3 Pharmaceutical Dosage Forms 138 – 150 (1990).

35 Puede usarse una amplia variedad de disolventes para preparar la solución del recubrimiento enmascarador de sabor. Los disolventes útiles incluyen cualquiera de los disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como acetona, metanol, etanol, isopropanol; disolventes acuosos tales como agua; y mezclas de los mismos. En general, la proporción del recubrimiento enmascarador de sabor en la solución disolvente estará en el rango de 5 a 20, por ejemplo de 8 a 15, por ciento de peso, dependiendo del disolvente y otras consideraciones similares. Una mezcla adecuada de disolvente incluyen acetona y agua en una proporción de desde 85:15 a 95:5.

40 Cuando se usa una operación de recubrimiento de lecho fluidizado, aire, que puede calentarse, pasa a través de un lecho de los sólidos del principio activo para fluidizarlos, y la solución de la composición enmasacaradora de sabor se pulveriza en el lecho fluidizado y por lo tanto cubre el activo. El aire que pasa a través del lecho seca el recubrimiento en el principio activo, de manera que se obtiene un gránulo cubierto seco.

45 El grosor del recubrimiento enmascarador de sabor del núcleo que contiene el principio activo es típicamente de desde 1 micrón a 20 micrones, por ejemplo, desde 2 micrones a 15 micrones o desde 4 a 9 micrones.

50 Las partículas cubiertas con un recubrimiento enmascarador de sabor, en un estado seco, generalmente contienen el recubrimiento enmascarador de sabor en una cantidad, en base al peso total de la particular y el recubrimiento enmascarador de sabor, de desde 1 por ciento a 50 por ciento, por ejemplo, desde 15 por ciento a 25 por ciento. Las proporciones exactas del recubrimiento con el principio activo pueden variar dependiendo, por ejemplo, del nivel requerido de enmascarado de sabor y de si se desea una liberación prolongada o inmediata del principio activo. Las cantidades mayores del recubrimiento enmascarador de sabor tienden a proporcionar un efecto de liberación prolongada y un mejor enmascaramiento del sabor.

55 En realizaciones que emplean una partícula granulada, tal como una partícula rotogranulada, el principio activo constituirá desde 5 a 90 por ciento de peso de la partícula, siendo el resto aglutinante o relleno. Los aglutinantes adecuados para las partículas granuladas incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y otros polímeros farmacéuticamente aceptables. Los rellenos adecuados para su uso en tales partículas granuladas incluyen lactosa, azúcar glas, manitol, dextrosa, fructosa, otros sacáridos farmacéuticamente aceptables y celulosa microcristalina.

60 De acuerdo con la forma de dosis de la presente invención, el principio activo puede combinarse con una matriz que comprende una hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto, donde la hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto está presente en la matriz en una cantidad, en base al peso total de la forma de dosis, de desde 0,1 por ciento a 25 por ciento, por ejemplo, desde 0,5 por ciento a 10 por ciento. El tamaño medio de partícula

65

de la hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto puede variar desde 1 micrón a 500 micrones, por ejemplo, desde 150 micrones a 400 micrones o desde 200 micrones a 300 micrones.

5 Para resultados óptimos de disolución, es preferible emplear hidroxialquilcelulosas que tengan pesos moleculares medios en el extremo inferior del rango de hidroxialquilcelulosas de "peso molecular medio alto" como aquí se define, así como emplear el nivel más bajo de tales hidroxialquilcelulosas que puedan producir la sensación en la boca deseado para el principio activo seleccionado.

10 "Hidroxialquilcelulosa" como aquí se usa significará derivados de celulosa que se sustituyen por un grupo hidroxialquilo, donde el grupo alquilo contiene desde 1 a 10 carbonos. Ejemplos de hidroxialquilcelulosas de peso molecular medio alto adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. En una realización, la hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa.

15 Ejemplos de hidroxipropilmetilcelulosas adecuadas incluyen aquellas disponibles en Dow Chemical Corporation bajo los nombres comerciales, "HPMC K4M", "HPMC K15M" y "HPMC K100M". Ejemplos de hidroxipropilcelulosas adecuadas incluyen aquellas disponibles en Hercules, Inc., bajo los nombres comerciales "Klucel<sup>®</sup> H" y "Klucel<sup>®</sup> M".

20 La matriz puede contener opcionalmente otros ingredientes auxiliares convencionales farmacéuticamente aceptables, tales como rellenos, aglutinantes secos convencionales, endulzantes, desintegrantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio y mezclas de los mismos.

25 Los rellenos adecuados incluyen carbohidratos compresibles desintegrables en agua tales como, por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, hidrolisatos de almidón y mezclas de los mismos. Ejemplos de azúcares adecuados incluyen, aunque no se limitan a, dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa. Ejemplos de alcoholes de azúcar adecuados incluyen, aunque no se limita a, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol y eritritol. Ejemplos de hidrolisatos de almidón adecuados incluyen, aunque no se limitan a, dextrinas y maltodextrinas.

30 En una realización, el carbohidrato compresible desintegrable en agua puede seleccionarse de monohidrato de dextrosa, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos. En realizaciones donde se emplea un carbohidrato compresible desintegrable en agua como un relleno, típicamente está en un nivel de, en base al peso total de la forma de dosis, de desde 40 a 90 por ciento, por ejemplo, desde 50 a 80 por ciento.

35 La matriz también puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, conservantes, sabores tales como, por ejemplo, naranja y/o vainilla, acidulantes, glidantes, surfactantes y agentes colorantes tales como, por ejemplo, amarillo FD&C. Sin embargo, la matriz preferentemente comprende no más de, en base al peso total de la forma de dosis, aproximadamente 25% de peso de tales ingredientes auxiliares opcionales.

40 La forma de dosis pueden hacerse de cualquier manera, y para formas de dosis en pastillas, una variedad de métodos para formar pastillas son conocidos en la técnica. Los métodos convencionales para producción de pastillas incluyen compresión directa ("mezcla seca"), granulación seca seguida de compresión y granulación húmeda seguida de secado y compresión. Otros métodos incluyen el uso de tecnología de compactación con rodillo tal como un chilsonator o rodillo de caída, o moldeado, fundición o tecnologías de extrusión. Todos estos métodos son bien conocidos en la técnica, y se describen con detalles en, por ejemplo, Lachman, et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Capítulo 11, 3ª Ed., 1986).

50 En el método de compresión directa para la formación de pastillas, una mezcla del principio activo, que puede estar opcionalmente cubierto con un recubrimiento enmascarador de sabor, hidroxialquilcelulosa, y cualquier ingrediente opcional apropiado se compactan directamente. Después de que todos los ingredientes se hayan mezclado, un volumen predeterminado de la mezcla se llena en una cavidad de troquel de una prensa rotatoria de pastillas, que continuamente rota como parte de una "pastilla de troquel" desde una posición de llenado a una posición de compactación. Las partículas se compactan entre una perforadora superior y una perforadora inferior hasta una posición de expulsión, en la que la pastilla resultante se empuja desde la cavidad de troquel por la perforada inferior y se guía a un conducto de expulsión por una barra estática de "despegue".

60 En una realización, el método de formación de pastillas se realiza de tal manera que la pastilla resultante sea relativamente blanda. La dureza de una pastilla "blanda" producida de acuerdo con la presente invención es hasta 15 kilopondios por centímetro cuadrado (kp/cm<sup>2</sup>), esto es, por ejemplo, desde 1 kp/cm<sup>2</sup> a 8 kp/cm<sup>2</sup> o desde 2 kp/cm<sup>2</sup> a 6 kp/cm<sup>2</sup>. La dureza es un término usado en la técnica para describir la dureza de rotura diametral como la medida por el equipo de pruebas convencionales de dureza farmacéutica, tal como un probador de dureza Schleuniger. Con el fin de comparar valores en pastillas de diferentes tamaños, la fuerza de rotura se normaliza para el área de la rotura (que puede ser aproximadamente como el grosor de veces de diámetro). Este valor normalizado, expresado en kp/cm<sup>2</sup>, algunas veces es referido en la técnica como "fuerza de tensión de pastilla". Una exposición

65

general de pruebas de dureza de pastilla se encuentra en Leiberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets, Volumen 2, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., 1990, páginas 213-217, 327-329.

5 La pastilla de la presente invención tiene ventajosamente una friabilidad aceptable. Los niveles de friabilidad son típicamente inferiores a 2%, por ejemplo, inferiores a aproximadamente 1% o inferiores a aproximadamente 0,5%. Se presenta una exposición sobre friabilidad de pastillas en USP 23 (1995) <1216> p. 1981.

10 La forma de dosis de la presente invención tiene típicamente un contenido de humedad no superior al 5 por ciento, como lo mide la pérdida de peso al secar a 105 °C en un analizador de humedad, tal como el disponible en Arizona Instruments bajo el nombre comercial "Computrac Max 2000".

15 De manera inesperada hemos descubierto que la adición de hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto a la matriz da como resultado una forma de dosis que proporciona una buena sensación en la boca a través de una construcción rápida de viscosidad sin una sensación inicial de secado intensa de la boca y sin una posterior sensación excesivamente babosa o pegajosa durante la masticación. Aunque el aumento de viscosidad dependerá de varios factores tales como, por ejemplo, la cantidad y peso molecular de tal hidroxialquilcelulosa usada y la cantidad y tipo de principio activo, generalmente el uso de 0,1 por ciento a 25,0 por ciento de una hidroxialquilcelulosa de 60.000 a 5.000.000 PM en base al peso total de la forma de dosis, dará como resultado una  
20 aumento de viscosidad durante la masticación de patilla que es similar a la obtenida usando gomas, pero sin la sensación de secado y sin la posterior sensación excesivamente babosa o pegajosa impartida al usar agentes convencionales.

25 Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran a modo de los siguientes ejemplos. Esta invención no se limita a las limitaciones específicas expuestas en estos ejemplos, sino al alcance de las reivindicaciones adjuntas. A menos que se establezca lo contrario, los porcentajes y proporciones dadas más abajo son por peso.

### 30 Ejemplos

#### Ejemplos 1: Preparación de solución para recubrimiento enmascarador de sabor

35 Se preparó una solución para recubrimiento dispersando acetato de celulosa, ftalato de hipromelosa (HPMCP-50) y polisorbato-80 en una disolvente que consistía en 90% acetona, y 10% agua bajo condiciones ambientes, para que la solución acabada contuviera 10% de los materiales de recubrimiento. Las cantidades relativas de materiales de recubrimiento, en base al porcentaje de peso total del recubrimiento final, fueron:

Acetato de celulosa	43%
HPMCP-50*	53%
Polisorbato-80	4%

40 \*disponible en Shin-Etsu Inc.

#### Ejemplo 2: Preparación de ingrediente activo cubierto

45 Preparación de pre-mezcla de ibuprofeno: Polvo USP de ibuprofeno se combinó con dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina para formar la siguiente pre-mezcla de ibuprofeno:

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje de peso*</u>
Dióxido de silicio coloidal	0,27%
Celulosa microcristalina**	1,04%
Ibuprofeno USP	98,71%

50 \*en base al peso total de pre-mezcla de ibuprofeno

\*\*disponible en FMC Biopolymer bajo el nombre comercial "Avicel"

55 Preparación de solución de granulación: una emulsión de simeticona disponible en Dow Corning Company bajo el nombre comercial "30% Simethicone Emulsion USP Q7-2587" se añadió a una solución acuosa 8% hidroxipropilmetilcelulosa de sólidos bajo condiciones ambientes para formar la siguiente solución de granulación:

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje de peso*</u>
Emulsión de simeticona	0,10%
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,90%
Agua	92,00%

60 \*en base al peso total de la solución de granulación

\*\*disponible en Dow Chemical Company bajo el nombre comercial "E 15".

65 Preparación de gránulos de ibuprofeno: la mezcla de ibuprofeno se granuló después a un tamaño más grande de partícula de aproximadamente 206 µm primero pulverizando la solución de granulación en ella a una velocidad de 1200 g/min bajo condiciones de temperatura de producto de 19 °C usando un granulador de lecho

## ES 2 539 268 T3

fluido modelo GRG 600 disponible en Glatt, Inc. y después secando posteriormente el ibuprofeno pulverizado a una temperatura de producto de 23 °C.

Los gránulos de ibuprofeno secos finales tuvieron la siguiente formulación:

Componente	Porcentaje de peso*
Ibuprofeno	95,7%
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,01%
Dióxido de silicio coloidal	0,25%
Celulosa microcristalina	1,00%
Emulsión de simeticona	0,04

Los gránulos de ibuprofeno resultantes se cubrieron con la solución enmascaradora de sabor descrita en el Ejemplo 1 a una velocidad de aproximadamente 375 g/min en una unidad de recubrimiento de lecho fluido Wurster bajo condiciones de temperatura de producto de aproximadamente 29 °C. Los gránulos de ibuprofeno recubiertos resultantes contenían, en base al peso total en seco de los gránulos de ibuprofeno y el recubrimiento enmascarador de sabor, aproximadamente 25% del recubrimiento enmascarador de sabor.

### Ejemplo 3: Producción de pastilla de hidroximetilcelulosa y evaluación de sensación en la boca de la misma

Se hizo un lote de pastillas que tenían la formulación expuesta en la Tabla A más abajo y después se analizó el sabor para la sensación en la boca durante la masticación

Tabla A

Ingrediente	Nombre comercial	Proveedor	Mg/pastilla	%/lote
Sabor			10,64	1,33
Celulosa microcristalina	Avicel		40,00	5,00
Manitol			417,81	52,23
Sucralosa		McNEIL – PPC, Inc.	2,64	0,33
Crospovidona-NF	Polyplasdone	ISP Corp.	8,00	1,00
Colorante			1,36	0,17
72% ibuprofeno cubierto*			278,55	34,82
Lubricante - estearato de magnesio			5,00	0,63
Acidulante – ácido cítrico			4,00	0,50
Hidroxipropilmetilcelulosa de PM alto	HPMC K4M	Dow Chemical Corp.	32,00	4,00
TOTAL			800,00	100,00

\* Partícula de ibuprofeno cubierta con acetato de celulosa/ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa/Polisorbato-80 como se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2

#### Preparación de pastillas:

En un recipiente, el colorante, sabor, sucralosa NF, acidulante, hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular alto y crospovidona NF se tamizaron a través de una malla 40 para formar la mezcla excipiente.

El manitol después se tamizó a través de una malla 40 y se añadió a la mezcla.

El ibuprofeno cubierto después se tamizó a través de una malla 20 y se añadió a la mezcla.

La mezcla resultante después se mezcló manualmente en una mezcladora de plástico hasta que la mezcla fue homogénea.

El lubricante después se tamizó a través de una malla 40, se añadió al total de la mezcla resultante, y se mezcló manualmente hasta que la mezcla final fue homogénea. La mezcla final después se comprimó a pastillas masticables de 800 mg usando una herramienta con cara plana de ½" de diámetro a un grosor de 0,219" pulgadas y una dureza de 5,2 kp bajo condiciones ambientales.

Este procedimiento se repitió pero con la omisión del ingrediente de hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular alto.

Un comité de laboratorio evaluó las muestras de las pastillas resultantes en un estudio ciego para aspereza durante la masticación. Los resultados de la evaluación demostraron que las pastillas que contenían

hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto tenían de manera significativa menos sensación de aspereza en la boca en comparación con aquellas pastillas que carecían de hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio alto.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis de pastilla comprimida de liberación inmediata capaz de masticarse y desintegrarse en la cavidad oral antes de ser tragada, que comprende:
- 5 a. una pluralidad de partículas que comprenden un principio farmacéuticamente activo; teniendo dicha partículas un tamaño medio de 150 micrómetros a 400 micrómetros y
- b. una matriz que comprende, en base al peso total de la forma de dosis, desde 0,1 por ciento a 25 por ciento de una hidroxialquilcelulosa que tiene un peso molecular medio de desde 60.000 a 5.000.000,
- 10 donde el principio farmacéuticamente activo está cubierto por una recubrimiento enmascarador de sabor formado por una primer polímero que es acetato de celulosa, donde la dureza de la pastilla es hasta  $150 \text{ N/cm}^2$  (15 kilopondios por centímetro cuadrado).
2. La forma de dosis de la reivindicación 1, donde la hidroxialquilcelulosa es una hidroxialquilcelulosa que tiene un peso molecular medio de desde 14.00 a 1.150.000.
- 15 3. La forma de dosis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la matriz comprende además un carbohidrato compresible desintegrable en agua que es monohidrato de dextrosa, manitol, sorbitol, xilitol o una mezcla de los mismos.
- 20 4. La forma de dosis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el principio farmacéuticamente activo es pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometofano, difenhidramina, astemizol, terfenadian, fexofenadian, loratadina, cetirizina, una mezcla de los mismos o una sal, éster, isómero farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.
- 25 5. La forma de dosis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la forma de dosis comprende, en base al peso total de la forma de dosis,
- a. desde más de 0,25 por ciento y menos de 70 por ciento de las partículas cubiertas que comprenden el principio farmacéuticamente activo, comprendiendo dichas partículas cubiertas, en base al peso total de las partículas cubiertas, desde más de 1 por ciento y menos de 50 por ciento del recubrimiento enmascarador de sabor; y
- 30 b. desde más de 0,5 por ciento y menos de 10 por ciento de la hidroxialquilcelulosa en la matriz.
6. La forma de dosis de la reivindicación 5, donde el recubrimiento enmascarador de sabor comprende:
- a) al menos un polímero capaz de solubilizarse; y
- 35 b) al menos un polímero que forma una película insoluble, donde al menos uno de dichos polimeros que forman una película insoluble es acetato de celulosa.
7. La forma de dosis de la reivindicación 6, donde el recubrimiento enmascarador de sabor comprende: un segundo polímero que es un polímero entérico, polímero entérico inverso, polímero soluble en agua o una mezcla o copolímero de los mismos,
- 40 donde la proporción de peso del segundo polímero con el primer polímero está dentro del rango de 5:95 a 80:20.
8. La forma de dosis de la reivindicación 6, donde la hidroxialquilcelulosa es hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de las mismas.
- 45 9. La forma de dosis de la reivindicación 8, donde la hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa.
10. La forma de dosis de la reivindicación 6, que tiene un contenido de humedad no superior a 5 por ciento como lo mide la pérdida de peso al secarse a 105 grados Celsius.
- 50 11. La forma de dosis de la reivindicación 1, donde la pluralidad de partículas cubiertas comprenden, en base al peso total de la forma de dosis, desde más de 12 por ciento y menos de 40 por ciento de un principio farmacéuticamente activo que es acetaminofeno, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celcoxib o una sal, éter isómero farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos, comprendiendo además dichas partículas cubiertas, en base al peso total de la partículas cubiertas, desde más de 5 por ciento y menos de 30 por ciento de un recubrimiento enmascarador de sabor formado por acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polisorbato-80 en una proporción de 43:53:4, donde el recubrimiento enmascarador de sabor cubre sustancialmente el principio activo; y donde la matriz comprende, en base al peso total de la forma de dosis, desde 0,5 por ciento a
- 55 10,0 por ciento de hidroxipropilmetilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de desde 60.000 a 5.000.000.
- 60