

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 861**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06831450 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1968552**

54 Título: **Envase tipo blíster**

30 Prioridad:

04.01.2006 GB 0600075

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

29.09.2015

73 Titular/es:

**ALLIANCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**Avonbridge House, 2 Bath Road
Chippenham, Wiltshire SN15 2BB, GB**

72 Inventor/es:

**CAIRNS, GRAHAM;
HYDE, NEIL;
KNOWLES, ANDREW y
MILLER, KERRY ANNE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 546 861 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

Envase tipo blíster

5 Esta invención se refiere a un envase de comprimidos medicinales, en particular a un envase de comprimidos medicinales que contienen maleato de proclorperazina como ingrediente activo.

BUCCASTEM (marca comercial) es un producto existente que contiene maleato de proclorperazina, un producto vendido para combatir náuseas, vómitos, vértigo y migraña.

10 Hemos descubierto inesperadamente que en un envase tipo blíster tradicional de PVC/PVdC que tiene comprimidos conteniendo maleato de proclorperazina como el ingrediente activo, la humedad puede afectar a los comprimidos almacenados.

15 PVC/PVdC es un laminado de cloruro de polivinilo/cloruro de polivinilideno. Se acepta en general que es una buena barrera para el oxígeno y la humedad, adecuado para el envasado de muchos productos medicinales.

Sin embargo, como una consecuencia de nuestro hallazgo, pensamos que para comprimidos de maleato de proclorperazina es aconsejable usar un material de barrera mejor.

20 El artículo de internet "Buccastem", del Compendio de Medicina electrónico (<http://emc.medicines.org.uk>), describe comprimidos bucales de 3 mg de maleato de proclorperazina. Estos comprimidos se contienen en envases tipo blister de lámina de aluminio PVC de 250 micrómetros o en envases de plástico.

25 El documento US 2005/0061705 describe un envase tipo blíster farmacéutico con permeabilidad reducida al vapor de agua y gas. Describe blísteres convencionales en los que la base y/o lámina de cubierta se revisten con una capa funcional adicional conteniendo óxido de silicio y carbono, para proteger los comprimidos.

30 La presente invención proporciona un envase tipo blíster conteniendo comprimidos medicinales, formado de un material metálico, que comprende una parte basal que contiene cavidades para los comprimidos formada de una lámina formada en frío que comprende una capa metálica laminada sobre una capa de PVC, siendo la capa de PVC la superficie de contacto con el producto, sobre el que se coloca una lámina metálica rompible por comprimido, en el que los comprimidos comprenden de 3 a 10 mg de maleato de proclorperazina, y en el que los comprimidos en el envase se protegen del daño por agua.

35 El derivado de fenotiazina en el envase de la presente invención es maleato de proclorperazina.

Cada comprimido comprende de 3 a 10 mg del derivado de fenotiazina.

40 En realizaciones especialmente preferentes cada comprimido contiene hasta 8 mg de derivado de fenotiazina, especialmente hasta 6 mg.

Más preferiblemente los comprimidos contienen 3 mg a 6 mg de derivado de fenotiazina, más preferiblemente 3 mg o, especialmente, 6 mg.

45 Preferiblemente los comprimidos comprenden al menos un monosacárido o disacárido o una mezcla de los mismos. Preferiblemente los comprimidos comprenden una mezcla de goma de xantano y goma algarrofin, preferiblemente en una proporción de peso de 3:1 a 1:1.

50 Preferiblemente el peso total de los monosacáridos y/o disacáridos con respecto al peso combinado de la goma de xantano y la goma algarrofin (cuando todos estos componentes están presentes) está en la proporción de 20:1 a 5:1, más preferiblemente 16:1 a 7,5:1.

55 Cuando un monosacárido está presente se selecciona preferiblemente de entre glucosa, galactosa, fructosa, manosa, manitol y sorbitol.

Cuando un disacárido está presente se selecciona preferiblemente entre maltosa, lactosa y sacarosa.

60 De acuerdo con la presente invención, el envase es un blíster, envase.

Un envase de la presente invención es un envase plano flexible, de un material estanco al agua. El envase es un envase tipo blíster y tiene una pared estanca al agua o un elemento de barrera y un cierre, tapa u otro tipo de sello estanco al agua. Por material estanco al agua, nos referimos a un material que preferiblemente tiene un mayor grado de oclusividad de agua en condiciones de ensayo, 40 °C y Humedad Relativa (HR) al 75 %, que un material tradicional de PVC/PVdC.

65

ES 2 546 861 T3

Un envase tipo blíster de la presente invención comprende o se forma de un material metálico, por ejemplo aluminio o una aleación de aluminio. De acuerdo con la presente invención la parte basal, que contiene las cavidades para comprimidos, es de una lámina formable en frío, comprendiendo una capa metálica, sobre la que se coloca una lámina metálica rompible por comprimido, para cerrar el envase. La lámina formable en frío comprende una capa de un material metálico, por ejemplo aluminio o aleación de aluminio, laminada sobre una capa de PVC. La capa de un material metálico también puede ser laminada sobre una capa de poliamida alifática. Se prefiere especialmente una lámina que tenga una capa de poliamida alifática, de un espesor de 10-40 μm , después una capa metálica, de un espesor de 30-60 μm , después una capa de PVC, de un espesor de 40-80 μm , siendo esta última la superficie de contacto con el producto.

Preferiblemente un envase tipo blíster de la presente invención contiene al menos 6 comprimidos, más preferiblemente al menos 8 comprimidos.

Preferiblemente un envase tipo blíster de la presente invención contiene hasta 14 comprimidos, especialmente hasta 12 comprimidos.

Preferiblemente el envase de la presente invención tiene una fecha de caducidad de al menos 6 meses después de su fecha de envasado; más preferiblemente de al menos 9 meses. La fecha de caducidad puede registrarse en el mismo envase o en un envasado secundario del mismo.

La presente invención también proporciona un envase tipo blíster que contiene comprimidos medicinales, de acuerdo con la presente invención, para su uso en un método para proporcionar y/o administrar comprimidos de maleato de proclorperazina.

La invención se describirá a continuación más ampliamente, por medio de ejemplo, con referencia al siguiente ejemplo.

Se hicieron los comprimidos de medicamento, conteniendo los siguientes ingredientes.

Componente	Cantidad/comprimido (mg)	Función
Maleato de proclorperazina	6,00	Ingrediente activo
Azúcar compresible	46,32	Agente de relleno/extensor
Povidona K30	3,00	Aglutinante
Goma algarrofin	1,50	Agente gelificante
Goma de xantano	1,50	Agente gelificante
Talco, esterilizado	1,00	Antiapelmazante (ayuda de compresión)
Estearato de magnesio	0,50	Lubricante (ayuda de compresión)
B-caroteno al 1 % SAF	0,18	Agente colorante
TOTAL	60,00	

Los comprimidos se prepararon del siguiente modo.

Los ingredientes sólidos, excluyendo el estearato de magnesio y el talco, se granularon en un sistema de solvente mixto alcohol/agua. Con este fin, el ingrediente activo se suspendió en alcohol, y el colorante se disolvió en agua. Estos dos componentes se mezclaron juntos para formar una suspensión uniforme alcohol/agua que se añadió a la mezcla de polvo seco durante el proceso de granulado. Los gránulos se secaron en una secadora de bandeja a una temperatura elevada moderada durante aproximadamente 2 horas, se tamizaron, y después se mezclaron con el estearato de magnesio y el talco, usando un mezclador giratorio. La mezcla precomprimidos resultante fue comprimida después en una prensa rotatoria de comprimidos para producir comprimidos redondos, biconvexos, de un diámetro de 5,6 mm, con un peso de comprimido de 60 mg.

Los comprimidos resultantes se envasaron en dos tipos de envase tipo blíster: uno de acuerdo con la presente invención, que tenía una bandeja de lámina de aluminio formada en frío, sellada por calor con una tapa de lámina de aluminio rompible; la otra una bandeja de PVC/PVdC de "250/60" (PVC de espesor de 250 μm , PVdC de espesor de 60 μm), con una tapa de lámina de aluminio rompible. Los envases tipo blíster contenían diez comprimidos. El envasado se realizó en aire seco. Cada cavidad de comprimido se selló individualmente, por la tapa de lámina de aluminio rompible. Los comprimidos se envasaron en las bandejas de los blísters y se sellaron inmediatamente después de su fabricación.

La bandeja de lámina de aluminio formada en frío era un laminado de poliamida alifática de espesor de 25 μm , de aluminio de un espesor de 46 μm y de PVC de un espesor de 60 μm (el material de contacto con los comprimidos).

ES 2 546 861 T3

La tapa de lámina de aluminio rompible era una lámina de recubrimiento de 50 g/m² de una laca de PET de 12 µm/aluminio de 25 µm/PVC/PVA de 6-8 g/m² (superficie de contacto con el producto).

- 5 Los comprimidos se almacenaron después en condiciones constantes de temperatura a 40 °C, Humedad Relativa al 75 % (HR). Las muestras se estudiaron después de seis, doce, veintiséis y treinta y nueve semanas en estas condiciones, por apariencia visual, contenido de agua y contenido de maleato de proclorperazina (PCP). Los resultados se presentan a continuación:

Tiempo	Apariencia visual PVC/PVdC	Apariencia visual Alu/Alu	Contenido de agua (% p/p) PVC/PVdC	Contenido de agua (% p/p) Alu/Alu	Contenido en PCP (mg) PVC/PVdC	Contenido en PCP (mg) Alu/Alu
Inicial	Amarillo pálido	Amarillo pálido	1,46	1,04	5,98	5,99
6 semanas	Como la inicial	Como la inicial	2,04	1,07	5,93	5,90
12 semanas	Ligeramente más oscuro	Como la inicial	1,55	0,97	5,93	5,95
26 semanas	Más oscuro que el inicial, moteado, aspecto húmedo	Muy ligeramente más pálido que el inicial	2,17	1,11	6,15	5,93
39 semanas	Más oscuro que el inicial, moteado, aspecto húmedo	Muy ligeramente más pálido que el inicial	3,26	1,12	5,87	5,90

- 10 Aunque el contenido inicial de agua de los dos conjuntos de comprimidos fue diferente ellos provenían del mismo lote. Evidentemente la recogida inicial de agua por los dos conjuntos de comprimidos difiere. Mientras que en sí mismo es de interés, de particular interés fue la tasa a la cual los dos conjuntos recogieron agua a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En relación con este aspecto, los resultados mostraron una diferencia progresivamente creciente en su contenido de agua a lo largo del tiempo. La absorción de agua se mostró
- 15 claramente en los comprimidos del envase de PVC/PVdC, pero no en los comprimidos del envase de Alu/Alu.

- Después de cualquiera de estos periodos de tiempo, ningún conjunto de comprimidos mostró alguna evidencia de descomposición química del ingrediente activo. Sin embargo, en el caso del envase de PVC/PVdC se observó algo de oscurecimiento y moteado de los comprimidos, comenzando a las 12 semanas. En los comprimidos envasados
- 20 en los envases tipo blíster de aluminio solamente se observó un muy ligero cambio de color, un ligero aclaramiento, comenzando a las 26 semanas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un envase tipo blíster, que contiene comprimidos medicinales, formado de un material metálico, que comprende una parte basal que contiene cavidades para los comprimidos formada de una lámina formada en frío que comprende una capa metálica laminada sobre una capa de PVC, siendo la capa de PVC la superficie de contacto con el producto sobre la cual hay colocada una lámina metálica que el comprimido puede romper, en donde los comprimidos comprenden de 3 a 10 mg de maleato de proclorperazina y en donde los comprimidos del envase están protegidos contra los daños por agua.
- 10 2. Un envase de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la parte basal está formada a partir de una lámina formada en frío que comprende una capa de poliamida alifática de un espesor de 10-40 μm laminada sobre una capa metálica de un espesor de 30-60 μm laminada sobre una capa de PVC de un espesor de 40-80 μm , siendo la capa de PVC la superficie de contacto con el producto.
- 15 3. Un envase de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que los comprimidos incluyen un monosacárido o un disacárido o una mezcla de los mismos.
4. Un envase de acuerdo con la reivindicación 3 en el que los comprimidos comprenden sacarosa.
- 20 5. Un envase según cualquier reivindicación anterior en el que los comprimidos comprenden una mezcla de goma de xantano y goma algarrofín.
6. Un envase según cualquier reivindicación anterior en el que cada comprimido del mismo contiene de 3 mg a 6 mg de maleato de proclorperazina.
- 25 7. Un envase según cualquier reivindicación anterior en el que los comprimidos tienen una fecha de caducidad de al menos 6 meses después del envasado en el envase estanco al agua.
- 30 8. Un envase tipo blíster, que contiene comprimidos medicinales, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso para proporcionar y/o administrar comprimidos de maleato de proclorperazina.