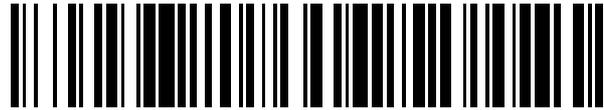


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 464**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2002** **E 10154760 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2184057**

54 Título: **Pastilla medicamentosa con liberación lenta del principio activo**

30 Prioridad:

25.04.2001 FR 0105554

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

04.04.2016

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)
45 PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**DUPINAY, PIERRE;
TORRES, ROBERT y
CAPON, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 565 464 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 medicamentosa con liberación lenta del principio activo.

5 La presente invención se refiere a unas pastillas medicamentosas para chupar, de consistencia sólida destinadas a disolverse en la cavidad bucal, que comprenden un agente matricial que ralentiza la liberación del o de los principios activos en la esfera bucofaríngea. La invención se refiere asimismo a un procedimiento de fabricación de dicha pastilla.

10 Se conocen ya unas pastillas para chupar medicamentosas que son unas preparaciones a base de sustancias edulcorantes, de consistencia sólida, destinadas a disolverse en la cavidad bucal.

Generalmente, se presentan en formas variadas: esféricas, cilíndricas, cuadradas o cualquier otra forma poligonal.

15 Estas pastillas también denominadas azúcares cocidos se preparan a partir de un sirope de sustancia diluyente azucarada llevada a ebullición, y después cocida a una temperatura más elevada, típicamente entre 100°C y 160°C. A esta base azucarada se añaden unas sustancias auxiliares tales como edulcorantes, antioxidantes, colorantes, aromas, y el o los principios activos.

20 Al final de la cocción, el o los principios activos se añaden a la masa en una mezcladora así como las sustancias auxiliares.

La masa preparada de esta manera se amasa en una superficie fría apropiada, y después se enrolla y se estira, para ser a continuación prensada o cortada en pastillas con la forma deseada.

25 Estas pastillas para chupar medicamentosas de azúcar cocido están sustancialmente destinadas, debido a su lugar de disolución, a los tratamientos locales de la esfera bucal y orofaríngea, pero también a los principios activos absorbidos por vía perlingual.

30 Por eso, es necesario que los principios activos elegidos para estos modos de acción se liberen progresivamente para permanecer en contacto con la esfera bucofaríngea el mayor tiempo posible, evitando al mismo tiempo un paso rápido y masivo en el tracto digestivo, lo que tendría como consecuencia hacerlos ineficaces en el lugar de aplicación o en la vía de absorción elegidos.

35 Ahora bien, las pastillas medicamentosas de azúcar cocido actuales se disuelven muy rápidamente en la boca, entre 5 y 10 minutos como máximo, liberando de esta manera demasiado rápido el o los principios activos que contienen y que por lo tanto son deglutidos enseguida y absorbidos a nivel del tracto digestivo.

40 La presente invención propone nuevas pastillas medicamentosas de azúcar cocido que permiten evitar este inconveniente de la técnica anterior.

45 Para eso, la invención se refiere, según un primer aspecto, a una pastilla medicamentosa para chupar de azúcar cocido, de consistencia sólida, destinada a disolverse en la cavidad bucal, que comprende por lo menos un principio activo, comprendiendo además la pastilla por lo menos un agente matricial que permite ralentizar la liberación del o de los principios activos que permanecen entonces en contacto prolongado con la esfera bucofaríngea.

El agente matricial es un agente apropiado para ralentizar la disolución del azúcar cocido en la boca.

50 Según un modo de realización, el agente matricial confiere además a la pastilla una resistencia aumentada, duradera incluso en contacto con la saliva, de manera que el paciente no pueda morder esta pastilla y tragarse sus trozos.

55 El tiempo de disolución en la cavidad bucal de la pastilla es de por lo menos 15 minutos, y típicamente de 25 a 35 minutos, preferentemente 30 minutos.

El agente matricial se selecciona típicamente de entre el grupo constituido por los derivados celulósicos, siendo estas sustancias usadas solas o en mezcla, y representan entre 1 y 10% en peso de la pastilla, típicamente entre 1 y 5%.

60 Según una forma de realización, el agente matricial se selecciona de entre el grupo constituido por la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la etilcelulosa.

65 La pastilla comprende además un excipiente azucarado principal, o diluyente, seleccionado de entre la sacarosa, la fructosa, la lactosa, el sorbitol, el manitol, el lactitol, la glucosa, el maltitol, la isomaltita, la povidona, las maltodextrinas, utilizados solos o en mezcla que representa entre 80 y 99% en peso de la pastilla.

Según una forma de realización, la pastilla comprende además por lo menos una sustancia auxiliar seleccionada de entre los edulcorantes, los antioxidantes, los colorantes, y los aromas.

5 Según una forma de realización preferida, la invención se refiere a una pastilla que comprende como principio activo la nicotina.

Según una forma de realización preferida, la pastilla comprende isomalta, methocel (hidroxipropilcelulosa), nicotina y un agente edulcorante de fuerte poder edulcorante, en particular aspartamo.

10 Según otro aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de fabricación de una pastilla medicamentosa descrita anteriormente, que comprende sucesivamente:

- una etapa de ebullición de un sirope de sustancia diluyente azucarada;
- una etapa de cocción a una temperatura más elevada, del orden de 100°C a 160°C;
- 15 - una etapa de mezclado con incorporación del o de los principios activos y de la o de las sustancias auxiliares;
- una etapa de fabricación de la pastilla de azúcar cocido;

20 siendo el agente matricial incorporado o bien durante la etapa de ebullición, o bien durante la etapa de cocción, o bien durante el mezclado.

Otros aspectos y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada.

25 El agente matricial permite ralentizar la disolución del azúcar cocido en la boca y por lo tanto la liberación del o de los principios activos en el sitio de acción.

30 Por otro lado, inesperadamente, al contrario de lo que se podría pensar, el agente matricial confiere a la pastilla de azúcar cocido una resistencia importante, duradera incluso en contacto con la saliva, superior a la obtenida habitualmente en este tipo de preparación, de manera que resulta imposible que el paciente mastique esta pastilla y trague sus trozos.

35 Este fenómeno complementario es particularmente favorable para el efecto prolongado buscado en el sitio de acción, puesto que el paciente se encuentra en la obligación de dejar que la pastilla se disuelva en la boca hasta su completa disolución.

El tiempo de disolución en la cavidad bucal, obtenido con esta nueva forma de pastillas de azúcar cocido, puede alcanzar 30 minutos. Este tiempo puede ser modulado en función de la elección del o de los agentes edulcorantes y del o de los agentes matriciales.

40 Estas nuevas pastillas de azúcar cocido pueden presentar todas las formas geométricas habituales ya citadas anteriormente.

45 Están compuestas en alta proporción por una sustancia diluyente azucarada o excipiente que constituye la base de la preparación, que puede ser: la sacarosa, la fructosa, la lactosa, el sorbitol, el manitol, el lactitol, la glucosa, el maltitol, la isomalta, la polidextrosa, las maltodextrinas, etc.

50 Entre los derivados celulósicos que se pueden utilizar, se preferirán los derivados: hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y etilcelulosa. Las hidroxietilcelulosas están por ejemplo descritas en "*Handbook of water-soluble gums and resins*", Ed. R. L. Davidson, pub. McGraw-Hill (1980). Asimismo, se podrán utilizar en particular los derivados: carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxietilcelulosa modificada (HMHEC), etilhidroxietilcelulosa modificada (HMEHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC).

55 Las sustancias que constituyen el agente matricial se pueden usar solas o en mezcla. Sus elecciones y sus concentraciones dependen de la o de las sustancias edulcorantes usadas, del o de los principios activos elegidos y de su actividad, del tiempo de disolución en la boca y de la textura del azúcar cocido deseados.

60 El excipiente azucarado principal, o diluyente, se selecciona de entre las sustancias azucaradas citadas anteriormente solas o en asociación, en este caso también, como anteriormente, en función del resultado deseado.

Las sustancias auxiliares son las usadas habitualmente: edulcorantes, antioxidantes, colorantes, aromas, etc.

65 El procedimiento de fabricación según la invención comprende cuatro etapas: una etapa de ebullición, una etapa de cocción, una etapa de mezclado, y una etapa de fabricación de las pastillas de azúcar cocido.

El procedimiento de fabricación se ajusta a las exigencias farmacéuticas actuales. El principio activo puede ser por ejemplo: nicotina, digluconato de clorhexidina, tetracaína, cetilpiridinio, extracto de vegetales.

5 El agente matricial se puede incorporar o bien durante la etapa de ebullición, o bien durante la etapa de cocción, o bien durante el mezclado.

La elección de la etapa de incorporación del agente matricial dependerá de las características finales de las pastillas de azúcar cocido deseadas.

10 Las pastillas así obtenidas son muy diferentes de otras formas galénicas tales como unos comprimidos susceptibles de contener algunos de los polisacáridos no celulósicos y de los derivados celulósicos citados anteriormente.

15 En efecto, la forma galénica de la pastilla es bien específica, habiendo sido el objeto de una monografía en la Farmacopea Francesa 10ª edición (julio de 1987). Las pastillas son unos sacaroides de consistencia sólida destinadas a disgregarse lentamente en la cavidad bucal. Se presentan en particular en una forma semiesférica y pesan generalmente entre 1 y 3 g. Están generalmente compuestas por sacarosa en alta proporción, por una sustancia aglomerante tal como la goma arábiga o goma adragante, por uno o más principios activos y eventualmente por sustancias auxiliares (colorantes, aromatizantes, etc.). Las pastillas se preparan realizando en primer lugar una pasta con una parte de sacarosa. Esta pasta se calienta hasta una ligera ebullición. El resto de la sacarosa, el o los principios activos así como las sustancias auxiliares se añaden entonces. Después de la homogeneización, se hace caer la masa así preparada gota a gota sobre una placa fría o se inyecta en un molde apropiado.

25 De esta manera, la pastilla difiere claramente de comprimidos:

- por su modo de utilización
- por su composición, y en particular los excipientes usados (sacarosa, isomalta, maltitol, fructosa, glucosa) y su concentración elevada, del orden de 80 a 99% de la fórmula
- por su modo de preparación específico, totalmente diferente de los comprimidos, y que necesita un aparellaje específico:
 - o cocción de la mezcla al vacío, de lo cual resulta el término de "azúcar cocido"
 - o mezclado y enfriamiento de la pasta obtenida en una mesa fría provista de un amasador
 - o extrusión de la masa
 - o prensado en una prensa totalmente diferente de una comprimidora

40 En particular, el porcentaje de agente matricial en la pastilla es bajo, del orden de 1 a 10%, preferentemente de 1 a 5%.

Se presentan a continuación algunos ejemplos de pastillas según la invención.

Ejemplo 1

45

Digluconato de clorhexidina	3,000 mg
Clorhidrato de tetracaína	0,200 mg
Ácido ascórbico	52,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	100,000 mg
Isomalta	2317,1875 mg
Glicirricinato de amonio	5,000 mg
Aspartamo	1,000 mg
Aroma	C.S.
Agua	C.S.

Ejemplo 2

Digluconato de clorhexidina	3,000 mg
Ácido ascórbico	52,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	50,000 mg
Maltitol	2425,000 mg
Eritrosina	0,250 mg
Aromas	C.S.
Agua	C.S.

50 **Ejemplo 3**

Cetilpiridinio	2,500 mg
Benzocaína	2,000 mg
Vitamina C	52,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	100,000 mg
Isomalta	2425,000 mg
Aromas	C.S.
Agua	C.S.

Ejemplo 4 Únicamente a título de referencia

Extracto de erisimum	15,000 mg
Carragenato	100,000 mg
Sacarosa	1471,250 mg
Glucosa	1000,000 mg
Glicirricinato de amonio	1,000 mg
Aroma	C.S.
Agua	C.S.

5

Ejemplo 5

Nicotina	1,000 ó 2,000mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	100,000 mg
Ciclodextrina	50,000 mg
Isomalta	2306,083 mg
Aspartamo	0,750 mg
Aroma	C.S.
Agua	C.S.

Ejemplo 6 Únicamente a título de referencia

10

Clorhidrato de amileína	2,000 mg
Clorhidrato de cetilpiridinio	1,000 mg
Polivinilpirrolidona	100,000 mg
Sacarosa	1577,000 mg
Glucosa	820,000 mg
Aroma	C.S.
colorante	C.S.
Agua	C.S.

Ejemplo 7 Únicamente a título de referencia

Bromohidrato de dextrometorfano	20,000 mg
Ácido cítrico	37,000 mg
Polimetacrilato	50,000 mg
Sacarosa	1256,000 mg
Glucosa	1111,000 mg
Aroma	C.S.
Agua	C.S.

15

Ejemplo 8 Fórmula unitaria

Materias primas	Cantidad
Isomalta tipo M	2350,10 mg
Methocel K 15 M	100,00
Nicotina Polacrilex titrada al 18%	11,835
Aspartamo	0,750
Acesulfamo K	1,250
Aroma Peppermint 13-571-016	16,00
Aroma Peppermint 13-627-517	20,00
Total	2500 mg

Ejemplo 9 Fórmula unitaria

Materias primas	Cantidad
-----------------	----------

ES 2 565 464 T3

Materias primas	Cantidad
Isomalta tipo M	2338,76 mg
Methocel K 15 M	100,00
Nicotina Polacrilex titulada al 18%	11,835
Aspartamo	0,900
Acesulfamo K	1,500
Aroma Peppermint 13-571-016	8,00
Extracto de regaliz deglicirricinado	37,50
Glicirricinato de amonio	1,500
Total	2500 mg

De esta manera, la pastilla de los ejemplos 8 y 9 comprende 2,1303 g de nicotina.

- 5 La fabricación de estas pastillas se realiza en caliente. El agente matricial se incorpora en la base edulcorante a una temperatura del orden de 70 a 95°C (etapa de ebullición), preferentemente a 90°C. El conjunto se calienta a continuación a aproximadamente 130°C en el momento de la cocción. La nicotina se añade entonces (etapa de mezclado) a la masa a una temperatura del orden de 110 a 130°C, preferentemente 120°C.
- 10 La nicotina Polacrilex es un complejo de nicotina $C_{10}H_{14}N_2$ con una resina intercambiadora de iones (cationresina carboxilato); este complejo tiene por fórmula: $C_{10}H_{14}N_2(C_{18}H_{22}O_4)_n$.

REIVINDICACIONES

1. Pastilla medicamentosa para chupar de azúcar cocido, de consistencia sólida, destinada a disolverse en la cavidad bucal, que comprende:

- 5
- por lo menos un principio activo,
 - un excipiente azucarado principal, o diluyente seleccionado de entre la sacarosa, la fructosa, la lactosa, el sorbitol, el manitol, el lactitol, la glucosa, el maltitol, la isomalta, la povidextrona, las maltodextrinas, que representa entre 80 y 99% en peso de la pastilla, y
 - un agente matricial de tipo celulósico que representa entre 1 y 10% en peso de la pastilla y que permite una resistencia aumentada de dicha pastilla y que permite de esta manera ralentizar la liberación del o de los principios activos que permanece en contacto prolongado con la esfera bucofaríngea, siendo el tiempo de disolución de la pastilla en la cavidad bucal de por lo menos 15 minutos.
- 10
- 15

2. Pastilla según la reivindicación 1, caracterizada por que el agente matricial de tipo celulósico se selecciona de entre el grupo constituido por la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la etil-celulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa en particular.

3. Pastilla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además por lo menos una sustancia auxiliar seleccionada de entre los edulcorantes, los antioxidantes, los colorantes, y los aromas.

4. Pastilla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende isomalta, methocel, un principio activo y ventajosamente aspartamo.

5. Pastilla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el principio activo se selecciona de entre: la nicotina, el digluconato de clorhexidina, la tetracaína, el cetilpiridinio, un extracto de vegetales.

6. Pastilla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el tiempo de disolución en la cavidad bucal de la pastilla es de 25 a 35 minutos, preferentemente de 30 minutos.

7. Procedimiento de fabricación de una pastilla medicamentosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que comprende sucesivamente:

- una etapa de ebullición de un sirope de sustancia diluyente azucarada,
 - una etapa de cocción a una temperatura más elevada, del orden de 100°C a 160°C,
 - una etapa de mezclado con incorporación del o de los principios activos y de la o de las sustancias auxiliares,
 - una etapa de fabricación de la pastilla,
- 40

siendo el agente matricial incorporado o bien durante la etapa de ebullición, o bien durante la etapa de cocción, o bien durante el mezclado.