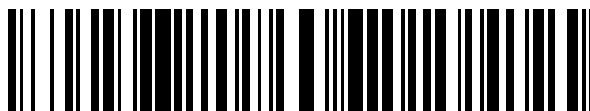


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 629**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2007 E 12155514 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2462926**

54 Título: **Comprimido de adhesión oral bicapa con adhesivo de goma arábica**

30 Prioridad:

23.05.2006 US 808035 P

11.01.2007 US 879846 P

22.02.2007 US 887595 P

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

06.04.2016

73 Titular/es:

ORAHEALTH CORPORATION (100.0%)

155 108th Ave SE, Suite 345

Bellevue, WA 98004, US

72 Inventor/es:

HALEY, JEFFREY T.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 565 629 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

Comprimido de adhesión oral bicapa con adhesivo de goma arábica

5 **Antecedentes**

Los investigadores de cuidados bucales han establecido que la administración frecuente de moléculas de xilitol en la boca puede reducir caries, gingivitis, periodontitis, halitosis e infecciones del oído interno al suprimir el crecimiento de ciertas bacterias. Estas bacterias crecen bien en ciertas moléculas de hidratos de carbono tal como sacarosa, glucosa, fructosa y otros azúcares pero, cuando ingieren moléculas de xilitol, dejan de proliferar y dejan de adherirse a tejidos humanos. Administrar moléculas de xilitol en la boca también proporciona otros beneficios, tal como la remineralización de los dientes y la reducción de la placa y halitosis estimulando el flujo de saliva.

Por estas razones, se han desarrollado chicle, pastillas, y piruletas que tienen altos niveles de xilitol. Estos productos se venden a los consumidores con instrucciones para mantener el chicle o caramelo en la boca durante un tiempo, mientras se libera el xilitol, pero esto es típicamente menos de cinco minutos para chicle y menos de 15 minutos para pastillas y piruletas.

Caramelos de menta, pastillas y piruletas se pueden describir técnicamente como "tabletas". Para el tratamiento de problemas de salud en la boca o garganta, durante siglos las personas han mantenido en la boca una composición que contiene medicación para aplicación tópica. Desde la edad media, el nombre para tal composición, derivada del latín y previamente del griego, es "tableta". Una forma moderna de tableta es la pastilla para la tos, llamada así porque se formaba mediante un caramelo basado en azúcar, viscoso caliente "que gotea", sobre una lámina o en un molde donde se enfría para formar la tableta. Otra forma moderna de tableta es la "pastilla", llamada así porque tenía la forma de rombo (como en el juego de cartas), que es el significado de la palabra "lozenge" (forma farmacéutica que en español se traduce como "pastilla"). Una tableta es lo suficientemente grande para que una persona pueda seguir dónde está en la boca y moverla con la lengua, es decir, mayor de aproximadamente 5 mm en al menos dos dimensiones. Las tabletas de xilitol se disuelven rápidamente y son insignificativamente adherentes a la boca humana.

Para la liberación de xilitol en la boca a lo largo del tiempo, algunas personas preferirán chicle y algunas personas preferirán una tableta, tal como una pastilla o piruleta. Hay una necesidad para una tercera alternativa, una tableta adherente que permanecerá adherida a un punto en la boca, tal como un diente, mientras la tableta se disuelve liberando xilitol o un poliol similar. Y hay una necesidad para disminuir la velocidad de disolución para mantener niveles terapéuticos de xilitol u otro poliol en los líquidos de la cavidad bucal durante periodos de tiempo más largos.

La patente en EE UU 6.139.861 concedida a Mark Friedman examina métodos para adherir una tableta a una localización en la boca. Estos métodos incluyen dos formas de tabletas adherentes, denominadas por Friedman un "comprimido erosionable mucoadhesivo". Estos comprimidos se forman usando polímeros carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, y carbopol-934. Otra forma de tableta adherente es un dispositivo flexible, con frecuencia llamado "parche oral".

El documento WO 03/086297 A2 divulga polvos comprimidos bicapa, comprimidos de adhesión oral que comprenden un principio activo hecho comprimiendo una segunda mezcla de polvo sobre una primera mezcla de polvo, uno de los polvos formulado para que sea mucoadhesivo con una mezcla de polímero aniónico al 10-60% y polímero no iónico al 10-60% donde el polímero aniónico puede ser goma arábica.

El documento WO 00/59423 A1 divulga comprimidos de adhesión orales bicapa, en donde la capa adhesiva contiene una combinación de polivinilpirrolidona (PVP) y un polímero hidrofílico tal como goma guar.

50 **Compendio de la invención**

El objeto de la invención es un comprimido adhesivo oral bicapa redondeado según la reivindicación 1. En un aspecto, se describe una composición de moléculas de poliol, particularmente xilitol, predominantemente en fase sólida, con una velocidad reducida de disolución en saliva. La composición se disuelve mucho más despacio que el xilitol sustancialmente puro (mayor que o igual al 98%) o xilitol con sabores añadidos. La composición está compuesta de moléculas de poliol cristalizado entremezcladas con moléculas de gomas hidrofílicas que se hinchan cuando se exponen al agua. Mediante su unión a moléculas de agua e hinchamiento, las moléculas de goma bloquean el flujo de agua hacia las moléculas de poliol y ralentizan su disolución. Las moléculas de gomas hidrofílicas pueden ser una o más de cualquier goma de celulosa, incluyendo carboximetilcelulosa, metilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, cualquiera de otras gomas hidrofílicas sintéticas tal como carbopol, ácido polivinílico, y ácido poliacrílico, y cualquier goma vegetal natural hidrofílica tal como goma xantana, goma konjac, goma tara, goma gellan, goma garrofín, goma arábica, alginato, carragenano, agar, y pectina, o una goma proteica hidrofílica tal como gelatina. En lugar de xilitol, las moléculas de poliol pueden ser cualquier poliol que sea un sólido a temperatura ambiente, tal como eritritol, sorbitol, manitol, maltitol, isomalt, y lactitol.

La composición se puede formar fundiendo el poliol, disolviendo las gomas hidrofílicas en el poliol fundido, y después enfriando la composición hasta que las moléculas de poliol cristalicen. Alternativamente, se puede formar comprimiendo polvos de cristales de poliol y una o más gomas en un comprimido con una prensa de comprimidos de modo que la composición tendrá cristales de poliol tan grandes como granos de polvo y las moléculas de gomas hidrofílicas están una o más entremezcladas con los granos o son un recubrimiento sobre los granos o están agrupadas en sus propios granos tan grandes como granos de polvo. La composición se puede dar forma de una tableta, incluyendo una tableta con un mango para formar una piruleta o chupete. En una forma de realización, el tiempo de disolución de la tableta en una boca humana es, de media, más de 25 minutos. Alternativamente, para lograr liberación lenta de las moléculas de poliol cuando se añaden a otros productos mantenidos en la boca, tal como chicle, la composición se puede dar forma de granos adecuados para mezclar en otros alimentos, particularmente alimentos con bajos niveles de agua de modo que los granos no se disuelvan en los alimentos. Una forma de realización de chicle se puede hacer recubriendo finos granos de xilitol con carboximetilcelulosa (CMC) al 2,5%-6% (en peso relativo respecto al xilitol) e incorporando estos granos en un chicle con cantidades insignificantes de agua de modo que la CMC permanezca no hidratada hasta que la goma se mastica.

En otro aspecto, se describe una tableta adherente, de al menos 5 mm en cada una de al menos dos dimensiones, que, cuando se mantiene en una boca humana, permanece en la boca como un único elemento que no se extenderá para estar en una pluralidad de localizaciones en la boca en un momento y se erosiona, liberando de esta manera moléculas de poliol a lo largo del tiempo. La tableta puede ser flexible, en cuyo caso se podría llamar un parche, o podría ser rígida, tal como un comprimido adherente de polvo comprimido rígido. En una forma de realización, la tableta comprende, en peso seco entre el 50% y el 90% de moléculas de poliol en fase sólida y entre el 10% y el 50% de moléculas adhesivas que se adhieren en una boca humana. En una forma de realización, las moléculas de poliol son xilitol. Alternativamente, las moléculas de poliol pueden comprender uno o más de eritritol, sorbitol, manitol, maltitol, isomalt y lactitol.

Las moléculas adhesivas pueden comprender goma arábiga. Alternativamente, pueden comprender una o más de gelatina, alginato, almidón, pectina, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido polivinílico, ácido poliacrílico, y carboxipol.

La tableta puede incluir una composición de moléculas de poliol entremezcladas con moléculas de gomas hidrofílicas que se hinchan cuando se exponen al agua según se ha especificado anteriormente. La tableta puede comprender dos capas, una primera capa compuesta de, en peso seco, al menos el 75% de moléculas de poliol en fase sólida y una segunda fase compuesta de, en peso seco, al menos el 30% de moléculas adhesivas.

Objeto de la invención es una tableta adherente que usa goma arábiga como el adhesivo. La tableta tiene una forma plana con una anchura mayor de 5 mm y un espesor menor que la anchura. La goma arábiga se adhiere muy bien a los dientes y encías.

La parte de la tableta que incluye el lado con la goma arábiga se puede dar forma comprimiendo polvos en un comprimido con una prensa de comprimidos. El resto de la tableta se puede dar forma adhiriendo otra capa a la capa de goma arábiga. Dicha tableta es un comprimido bicapa y una primera capa del mismo que incluye el primer lado comprende al menos el 80% de goma arábiga. Alternativamente, el lado con la goma arábiga se puede dar forma mezclando la goma arábiga en una pasta con un solvente, formando un grumo con la pasta, y después eliminando la mayoría del solvente para producir una forma plana. El solvente puede ser agua.

Un objeto adicional de la invención es un método para hacer un comprimido adhesivo oral bicapa redondeado configurando una prensa de comprimidos bicapa que tiene un troquel y punzones inferior y superior de modo que el punzón inferior tiene forma de disco para producir una superficie de comprimido redondeada y el punzón superior es sustancialmente plano. Se hacen comprimidos con la prensa primero echando en el troquel un material granular que no se pretende que sea adhesivo oral, después aplastando el material granular con el punzón superior, después añadiendo al troquel el material granular adhesivo oral, después comprimiendo los materiales granulares entre los dos punzones para formar un comprimido que es sustancialmente plano en el lado adhesivo oral y redondeado en el otro lado.

La forma de disco puede ser aproximadamente una parte de una esfera. La forma de disco se puede producir por una cara en un punzón inferior que es sustancialmente plana en el área central y el área del centro está rodeada por un margen elevado que forma una forma de disco.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra una vista lateral o sección transversal de una tableta adherente bicapa hecha con una prensa de comprimidos.

La figura 2 muestra una vista lateral o sección transversal de una tableta adherente bicapa hecha depositando un grumo de pasta en una capa de material adhesivo.

Descripción detallada

La composición descrita de moléculas de poliol predominantemente en fase sólida, particularmente xilitol, con una velocidad reducida de disolución en saliva se hace mezclando moléculas de poliol con cantidades sustanciales de moléculas de una goma hidrofílica que se hincha cuando se expone al agua. Las moléculas de gomas hidrofílicas pueden ser una o más de cualquier goma de celulosa, incluyendo carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, cualquiera de otras gomas hidrofílicas sintéticas tal como carbopol, ácido polivinílico, y ácido poliacrílico, cualquier goma vegetal natural hidrofílica tal como goma xantana, goma konjac, goma tara, goma gellan, goma garrofín, goma arábica, alginato, carragenano, agar, y pectina, o una goma proteica hidrofílica tal como gelatina. Para una tableta de xilitol, se prefiere CMC de baja viscosidad a aproximadamente el 3,4%. En lugar de xilitol, las moléculas de poliol pueden ser cualquier poliol que sea sólido a temperatura ambiente, tal como eritritol, sorbitol, manitol, maltitol, isomalt, y lactitol.

La composición se puede formar fundiendo el poliol, disolviendo las gomas hidrofílicas en el poliol fundido, depositando grumos en una lámina o en un molde, y después enfriando la composición de modo que se deje cristalizar las moléculas de poliol. El xilitol se funde a aproximadamente la temperatura de ebullición del agua. Un baño maría con agua y un aditivo que sube la temperatura de ebullición, tal como sal o propilenglicol, es eficaz y previene el sobrecalentamiento.

Para esta forma de realización de poliol fundido, goma xantana del 5 al 9% es eficaz como la goma. Un grumo de 0,8 gramos al menos el doble de ancho que de espesor duró 70 minutos disolviéndose en la boca. Goma xantana con konjac es igualmente eficaz. Las gomas se disuelven bastante despacio en el xilitol líquido caliente. En una placa caliente con agitador magnético, se puede necesitar una hora para lograr estasis de disolución. Carboximetilcelulosa de alta viscosidad (CMC 15000 de TIC Gums) requirió solo el 2,4% para ser eficaz. Un ejemplo preferido tiene carboximetilcelulosa de baja viscosidad (CMC 15 de TIC Gums) al 3,4% y xilitol al 96,6%.

Se pueden usar gelatina, carragenano, y goma garrofín, pero son difíciles de disolver adecuadamente en xilitol fundido. La gelatina necesita dos horas con agitación.

Alternativamente, la composición se puede formar comprimiendo polvos de cristales de poliol y una o más gomas en un comprimido con una prensa de comprimidos. Se prefieren granos de xilitol de 50 a 350 micrómetros. Los granos se pueden granular con un recubrimiento de goma en el exterior, tal como Danisco Xylitab 200 que se granula con hasta pero menos del 2% de carboximetilcelulosa (CMC) como un aglutinante de compresión. Esto no es suficiente CMC para lograr una velocidad lenta preferida de disolución. Añadir al menos el 1,2% de CMC 15 en polvo de TIC Gums es eficaz. Añadir del 2,1% al 3,5% es preferido, dependiendo de cuánta CMC hay en los granos de xilitol como un aglutinante de compresión y las viscosidades de tanto la CMC en los granos como la CMC en polvo añadida. Una tableta de 0,7 gramos de aproximadamente 4,5 mm de espesor se disolvió en 47 minutos en la boca, casi dos veces el fin mínimo de 25 minutos, con CMC 15 añadida al 1,2%. Con CMC 15 añadida al 2,5%, la velocidad de disolución fue 90 minutos. Con CMC 15 añadida al 3,5%, la velocidad de disolución fue 120 minutos. Una tableta de 0,5 gramos con CMC de baja viscosidad al 3,4% se disolvió en 40-120 minutos, dependiendo del flujo de saliva.

Alternativamente, se pueden mezclar granos de xilitol puro, tal como Danisco Xylitab 300, con goma en polvo y después comprimir. Se probaron y encontraron eficaces, goma xantana más konjac al 3% con CMC de alta viscosidad al 0,5%, goma de alginato al 10%, gelatina al 30%, alginato al 8% con gelatina al 8%, goma arábica al 11%, pectina al 11%, goma guar al 14%, y goma garrofín al 12%.

Alternativamente, para lograr liberación lenta de las moléculas de poliol cuando se añaden a otros productos mantenidos en la boca, tal como chicle, la composición se puede dar forma de granos adecuados para mezclar en otros alimentos, particularmente alimentos con bajos niveles de agua de modo que los granos no se disuelvan en los alimentos. Un método de fabricación adecuado es el método común de granulación para formar granos para la compresión de comprimidos, pero añadiendo más gomas suficientes para lograr la disolución lenta. Se puede hacer un chicle recubriendo finos granos de xilitol con carboximetilcelulosa (CMC) al 2,5%-6% (en peso relativo respecto al xilitol) e incorporando estos granos en un chicle con cantidades insignificantes de agua de modo que la CMC permanezca no hidratada hasta que la goma se mastica.

La tableta adherente que, cuando se mantiene en una boca humana, se erosiona, liberando de esta manera moléculas de poliol a lo largo del tiempo, permite la administración de moléculas de poliol sin el efecto sobre el aspecto de masticar o tener una pastilla de menta en la boca. También se puede usar mientras se duerme. En un ejemplo preferido, las dimensiones y estructura producen que lleve más de 25 minutos disolverse.

En ejemplos preferidos, la tableta comprende, en peso seco entre el 50% y el 90% de moléculas de poliol en fase sólida, particularmente xilitol. Cantidades menores son poco atractivas para el usuario que debe en consecuencia usar más tabletas. Cantidades mayores son inalcanzables porque se necesita al menos el 10% para los adhesivos y aglutinantes que la mantienen unida y ralentizan la liberación. Esto deja entre el 10% y el 50% para las moléculas adhesivas que se adhieren en una boca humana, así como moléculas aglutinantes.

5 Las moléculas adhesivas pueden comprender goma arábica. La goma arábica se adhiere muy bien a los dientes y las encías, que son las localizaciones preferidas para la adhesión, y no se disuelve demasiado rápido o deja una sensación de boca poco atractiva. En la superficie diseñada para ser adherente, se prefiere entre el 80% y el 100% de goma arábica para una buena adhesión. Alternativamente, las moléculas adhesivas pueden comprender una o más de gelatina, alginato, almidón, pectina, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido polivinílico, ácido poliacrílico, y carbopol.

10 Según la presente invención, la tableta es un comprimido adhesivo oral bicapa redondeado según la reivindicación 1. La capa adherente del mismo puede ser bastante fina. El espesor preferido de una capa de aproximadamente el 90% de goma arábica es medio milímetro. Esto se puede hacer por compresión de comprimidos bicapa o depositando una pasta de goma arábica en un molde o por extrusión y cortado con un troquel.

15 Una forma de realización preferida de dicha tableta, es decir, una tableta de xilitol redonda bicapa en polvo comprimido, de 12 mm de diámetro y de 4 a 5 mm de espesor con medio milímetro de goma arábica al 99% en una capa y gomas de CMC al 3,4% en el xilitol como se ha descrito anteriormente, se adhiere bien y se disuelve en aproximadamente 40-90 minutos, aproximadamente el doble del fin mínimo de superar 25 minutos.

20 Cuando se hacen comprimidos bicapa con una prensa típica, se coloca un primer polvo en el troquel, sobre el punzón inferior, después el punzón superior aplasta los polvos, dejando la superficie que tiene la forma de la cara del punzón superior, después se añaden los polvos de la segunda capa, después el punzón superior comprime de nuevo. Para dar a los comprimidos una superficie superior redondeada y una superficie adhesiva inferior plana donde el adhesivo tiene un espesor uniforme, se deben usar dos punzones superiores diferentes, el primero plano y el segundo en forma de disco, lo que no se puede hacer en una prensa bicapa típica.

25 Según la invención, un método para hacer un comprimido adhesivo oral bicapa redondeado en una prensa bicapa típica es configurar la prensa para que tenga un punzón inferior que tenga forma de disco para producir una superficie de comprimido redondeada y un punzón superior que sea sustancialmente plano. Se hacen comprimidos con la prensa primero echando en el troquel un material granular que no se pretende que sea adhesivo oral, después aplastando el material granular con el punzón superior, después añadiendo al troquel material granular adhesivo oral, después comprimiendo los materiales granulares entre los dos punzones para formar un comprimido que es sustancialmente plano en el lado adhesivo oral y redondeado en el otro lado.

35 La forma de disco puede ser aproximadamente una parte de una esfera. La forma de disco se puede producir por una cara en el punzón inferior que es sustancialmente plano en un área central y el área del centro está rodeada por un margen elevado que forma una forma de disco. Para una tableta de 12 mm de diámetro, una cantidad adecuada de disco es de 1,5 a 3 mm, preferiblemente 2,1 mm, con un espesor de comprimido total de 4 a 5 mm.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido adhesivo oral bicapa redondeado, que tiene forma plana con una anchura mayor de 5 mm y un espesor menor que la anchura, en donde una primera capa, que incluye un lado del espesor, es una capa adherente y comprende, en peso seco, al menos el 80% de goma arábica.
2. El comprimido de la reivindicación 1 en donde el comprimido es sustancialmente plano en el lado adhesivo y redondeado en el lado opuesto.
- 10 3. El comprimido de las reivindicaciones 1 o 2 en donde dicho comprimido tiene 11,5 mm de diámetro por 4 a 5 mm de espesor, dicha capa adherente tiene un espesor de medio mm y comprende aproximadamente el 99% de goma arábica.
- 15 4. Un método para hacer el comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde la parte del comprimido que incluye el lado con goma arábica se forma comprimiendo polvos en un comprimido con una prensa de comprimidos, el resto del comprimido se forma adhiriendo otra capa a la capa de goma arábica.
- 20 5. El método de la reivindicación 4 que comprende los pasos de:
 - (a) configurar una prensa de comprimidos bicapa que tiene un troquel y punzones inferior y superior de modo que el punzón inferior tenga forma de disco para producir una superficie de comprimido redondeada y el punzón superior sea sustancialmente plano;
 - (b) echar en dicho troquel un material granular que no se pretende que sea adhesivo oral;
 - (c) aplastar el material granular con dicho punzón superior;
 - 25 (d) añadir a dicho troquel material granular adhesivo oral; y
 - (e) comprimir los materiales granulares entre los dos punzones para formar un comprimido que es sustancialmente plano en un lado adhesivo oral y redondeado en el otro lado.
- 30 6. El comprimido de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la parte del comprimido que incluye el lado con goma arábica se forma comprimiendo polvos en un comprimido con una prensa de comprimidos, el resto del comprimido se forma adhiriendo otra capa a la capa de goma arábica.
- 35 7. El comprimido de la reivindicación 6 en donde dicho comprimido se hace por un método que comprende los pasos de:
 - (a) configurar una prensa de comprimidos bicapa que tiene un troquel y punzones inferior y superior de modo que el punzón inferior tenga forma de disco para producir una superficie de comprimido redondeada y el punzón superior sea sustancialmente plano;
 - (b) echar en dicho troquel un material granular que no se pretende que sea adhesivo oral;
 - 40 (c) aplastar el material granular con dicho punzón superior;
 - (d) añadir a dicho troquel material granular adhesivo oral; y
 - (e) comprimir los materiales granulares entre los dos punzones para formar un comprimido que es sustancialmente plano en un lado adhesivo oral y redondeado en el otro lado.

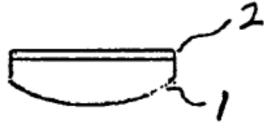


Figura 1

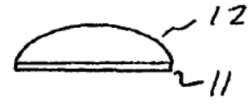


Figura 2

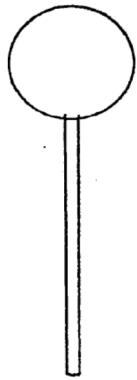


Figura 3

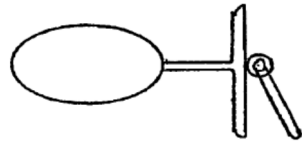


Figura 4