

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 373**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2014 PCT/US2014/061874**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15061521**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2014 E 14799588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 3060203**

54 Título: **Comprimido efervescente que contiene elevado nivel de aspirina**

30 Prioridad:

23.10.2013 US 201361894740 P

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

28.11.2017

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard PO Box 915
Whippany, NJ 07981, US**

72 Inventor/es:

**OPAWALE, FOYEKE;
NAYAK, PRIYA y
MEISEL, GERARD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 644 373 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 efervescente que contiene elevado nivel de aspirina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones efervescentes que contienen cantidades elevadas de aspirina, y a procedimientos de preparación y uso de estas formulaciones.

Antecedentes de la invención

10 Aspirina es uno de los medicamentos más reconocidos en el mundo. Las ventajas de aspirina para el dolor, inflamación y salud cardíaca han provocado que algunos escritores sugieran que puede ser el medicamento sin receta más exitoso de la historia. Aspirina se ha comercializado en muchos sistemas de administración diferentes, incluyendo comprimidos prensados (por ejemplo, comprimidos de aspirina Bayer®), polvos (polvos BC® y Goody®) comprimidos efervescentes (comprimidos Alka-Seltzer®).

Aspirina se ha combinado con diferentes principios activos, incluyendo cafeína (comprimidos Anacin®) y acetaminofeno (comprimidos Excedrin®), y se ha combinado con diversos tampones (Bufferin®, Ascriptin® y comprimidos Bayer® Plus).

15 Aspirina también se ha propuesto para su uso en combinación con diversas vitaminas y minerales, tales como en la patente de Estados Unidos N°. 4.491.574 (vitamina A) y la patente de Estados Unidos N.º 5.770.215 (multivitaminas). Una formulación que se ha demostrado que resulta comercialmente exitosa es la combinación de aspirina y ácido ascórbico (vitamina C) en un comprimido efervescente (Aspirin® Plus C), que se introdujo en Europa aproximadamente hace treinta años. La dosificación real de Aspirin® Plus C es de uno a dos comprimidos, 20 conteniendo cada comprimido 400 mg de aspirina y 240 mg de vitamina C.

A pesar del largo historial de éxito de aspirina, presenta diversos inconvenientes de fabricación. Aspirina es muy higroscópica y se degrada rápidamente en un entorno húmedo.

25 Un procedimiento que el experto en la técnica podría emplear para reducir la vulnerabilidad de aspirina frente a la degradación es la formación de un comprimido que tenga dos o más capas, estando la aspirina en una capa y los ingredientes ácidos o básicos en la otra capa. Estos comprimidos requieren la manipulación especial y son más costosos de preparar que los comprimidos de capa individual, y puede resultar difícil garantizar que los principios activos por separado se encuentran presentes en los niveles apropiados en el comprimido.

30 Las formulaciones efervescentes típicamente contienen, además de uno o más principios activos, una fuente de ácido y una sal de carbonato o hidrógeno carbonato como componentes principales de un par efervescente. Los esfuerzos anteriores de formulación de comprimidos efervescentes que contienen aspirina han precisado cantidades en exceso de sustancias alcalinas, tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o citrato de sodio para proporcionar una composición altamente soluble en agua. Esto tiene como resultado mayores niveles de sodio elemental, lo cual puede resultar problemático para individuos que deberían reducir su ingesta de sodio.

35 Durante tiempo, se ha necesitado, un comprimido efervescente de capa individual que pueda proporcionar un nivel elevado de aspirina y se disuelva rápidamente en agua, sin precisar cantidades en exceso de sustancias alcalinas.

Sumario de la invención

El principal objetivo de la invención, por tanto, es proporcionar un comprimido, efervescente de capa individual que comprende un nivel elevado de aspirina y una cantidad reducida de sustancias alcalinas, en el que el comprimido se disuelve de forma rápida en agua.

40 La incorporación de un nivel elevado de aspirina a un comprimido de capa individual requiere la disminución de la cantidad de sustancias alcalinas y/o agente regulador, con respecto a dos comprimidos de formulación comercialmente disponible, con el fin de proporcionar un comprimido que sea aceptable para los consumidores y pueda utilizar el equipo existente. Se piensa que la reducción de la cantidad de un componente del par efervescente tendría como resultado un tiempo de desintegración del comprimido más prolongado. Inesperadamente, se descubrió que el aumento de la relación de componentes ácidos con respecto a básico mejoró la disolución de la 45 aspirina.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el comprimido efervescente contiene de 600 a 1000 mg de aspirina, de 1400 a 2000 mg de sustancias alcalinas, en el que la aspirina y las sustancias alcalinas están presentes en una capa individual, y aproximadamente de 240 a aproximadamente 600 mg de vitamina C. Una realización 50 preferida contiene aproximadamente 800 mg de aspirina, aproximadamente 1600 mg de sustancias alcalinas, y aproximadamente 480 mg de vitamina C. Preferentemente, los comprimidos de la presente invención se disuelven en agua en aproximadamente 5 minutos.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un comprimido efervescente, de capa individual que comprende un nivel elevado de aspirina, en el que el comprimido tiene una capacidad neutralizadora de ácido ("ANC") de aproximadamente 10 mEq a aproximadamente 24 mEq. Preferentemente, el ANC es de aproximadamente 13 mEq a aproximadamente 18 mEq. Una realización preferida tiene un ANC de aproximadamente 15 mEq.

5 La técnica anterior sugiere que ANC, o la capacidad reguladora, juegan un papel importante en la absorción intestinal de aspirina. Véase Mason, W. D. & Winer, N. (1981). J. Pharm. Sci., 70(3), 262-65; Mason, W. D. (1984). J. Pharm. Sci., 73(9), 1258-61. Por lo tanto, cabe esperar que la disminución de la cantidad de agente regulador presente en dos comprimidos de la formulación comercialmente disponible, y de este modo la reducción de ANC, afecte de manera negativa a la bio-disponibilidad. Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que las
10 realizaciones de la presente invención podrían tener un ANC menor y aún serían bio-equivalentes a dos comprimidos de la formulación comercialmente disponible.

Un tercer objetivo de la invención es proporcionar un comprimido efervescente, de capa individual que comprende un nivel elevado de aspirina, en el que el comprimido tiene una relación de ácido con respecto a base (excluyendo APIs) de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:6. Preferentemente, la relación de ácido con respecto a base
15 es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4. Una realización preferida tiene una relación de ácido con respecto a base de aproximadamente 1:3.

Un cuarto objetivo de la invención es proporcionar un comprimido efervescente, de capa individual que comprende un nivel elevado de aspirina y se encuentra libre de carbonato de sodio. Resultó sorprendente encontrar que la ausencia de carbonato de sodio tiene un impacto positivo sobre la estabilidad de los comprimidos de la presente
20 invención.

Preferentemente, los comprimidos de la presente invención tienen un peso menor de aproximadamente 3600 mg y un espesor no mayor de 4,6 mm. El pH de los comprimidos en solución acuosa es preferentemente de aproximadamente 5,8 a 6,8.

Los objetivos adicionales y las ventajas de la invención se explican a parte en la descripción siguiente, y en parte resultarán obvios a partir de la presente descripción, o se pueden aprender por medio de la práctica de la invención. Los objetivos y ventajas de la invención se pueden llevar a cabo y se pueden lograr por medio de los instrumentos y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención

Ahora se hace referencia con detalle a realizaciones preferidas de la invención.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "nivel elevado de aspirina" significa más de 600 mg de aspirina en un comprimido individual, y preferentemente de aproximadamente 800 mg de aspirina en un comprimido individual. Preferentemente, la cantidad de aspirina en un comprimido que contiene un nivel elevado de aspirina no debería ser mayor de 1000 mg de aspirina. Este límite, sin embargo, no es un límite tecnológico; 1000 mg es la dosificación máxima recomendada permitida en muchos países.

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad reducida de sustancias alcalinas" significa menos de 2000 mg. Más preferentemente, un comprimido individual puede contener de 1400 a 2000 mg de sustancias alcalinas. Por ejemplo, en una realización, un comprimido individual contiene aproximadamente 1600 mg de sustancias alcalinas.

40 Tal como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se comprende por parte de las personas expertas en la técnica y variará en cierto modo con el contexto en el que se use. Si existen usos del término que no están claros para las personas expertas en la técnica dado el contexto en el que se usen, "aproximadamente" significa más o menos un 5 % del término particular.

45 El comprimido de la invención puede comprender principios activos, tales como vitamina C, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de pseudoefedrina, cafeína u otros NSAID. Por ejemplo, el comprimido puede contener de aproximadamente 240 a aproximadamente 600 mg de vitamina C. Se prefiere de forma particular la adición de aproximadamente 480 mg de vitamina C en un comprimido individual.

Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 es un diagrama que muestra la concentración media en plasma de ácido acetilsalicílico tras la administración de un comprimido efervescente de acuerdo con la presente invención ("T") en comparación con la combinación comercialmente disponible de aspirina y vitamina C (Aspirin® Plus C) ("R").

La Figura 2 es un diagrama que muestra la concentración media en plasma de ácido salicílico tras la administración de un comprimido efervescente de acuerdo con la presente invención ("T") en comparación con la combinación comercialmente disponible de aspirina y vitamina C (Aspirin® Plus C) ("R").

La Figura 3 es un diagrama que muestra la concentración media en plasma de vitamina C tras la administración

de un comprimido efervescente de acuerdo con la presente invención ("T") en comparación con la combinación comercialmente disponible de aspirina y vitamina C (Aspirin® Plus C) ("R").

Ejemplos

5 Las mezclas en forma de polvo bien se producen por medio de mezcla en un mezclador-V o bien se mezclan manualmente durante el desarrollo. La preparación de las muestras se llevó a cabo en un área ambiental de temperatura controlada y baja humedad relativa, para eliminar el inicio prematura de una reacción efervescente, debido a la captación de humedad por medio de las materias primas.

Aspirina

10 Se usó aspirina (ASA) que tenía una especificación de tamaño de partícula de $(D_{50} 10-25 \text{ micrómetros})$. El API cumple con el Ph. Eur, Ph. Jap. y las especificaciones USP.

Ácido ascórbico

Se usó ácido ascórbico tal y como fue suministrado por el proveedor, es decir, sin molienda. Cumple con las especificaciones Ph. Eur y USP.

Bicarbonato de sodio

15 Se trató térmicamente bicarbonato de sodio para convertir la superficie de partícula externa en carbonato de sodio (procedimiento de calcinación)

20 La ventaja del tratamiento térmico es que se evita la reacción efervescente temprana al exponer el producto a la humedad de la atmósfera. Además, se observó a través de las mediciones de espesor del comprimido que usando el bicarbonato de sodio calcinado en lugar de una combinación de bicarbonato de sodio normal con carbonato de sodio minimizó el espesor del comprimido.

Povidona

25 La micronización de las partículas ASA tiene como resultado una mayor área superficial y una tendencia a la formación de agregados para minimizar la energía libre superficial. Un polímero hidrófilo tal como povidona se adhiere a la superficie de la partícula minimizando la agregación debida a la interacción hidrófoba. La estabilización de las partículas del ASA molido se aprecia durante los ensayos de desintegración en los cuales se observó menos agregación de las partículas sobre la superficie del agua con prototipos preparados con povidona, en comparación con prototipos sin este polímero.

Estudios preliminares

30 Cada comprimido del producto comercial Aspirin® Plus C contiene 400 mg de aspirina y 240 mg de vitamina C, así como también componentes efervescentes que incluye hidrogeno carbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro y ácido cítrico.

35 Se prepararon las muestras doblando las cantidades de los ingredientes en Aspirin® Plus C para producir un comprimido individual que tenía una dosis completa, eficaz de 800 mg de aspirina. Se comprobó que estos comprimidos, sin embargo, eran inaceptables para la producción comercial ya que los comprimidos fueron demasiado gruesos. En general, un peso de comprimido de aproximadamente 3.000 mg a aproximadamente 3.500 mg resulta deseable para el equipo de fabricación existente.

40 A continuación, se prepararon muestras como se muestra en la Tabla 1 para evaluar el impacto de la eliminación o reducción de los componentes efervescente, citrato de sodio carbonato de sodio, de los comprimidos con el fin de reducir el tamaño del comprimido. La capacidad de neutralización de ácidos (ANC) de los comprimidos se midió y se comparó con el ANC de la formulación comercial para ver si los nuevos comprimidos eran capaces de proporcionar la misma ventaja que la formulación comercial y para ver si se obtenía un ANC de menos de 15 mEq, que es el valor aproximado requerido para garantizar que el pH del fluido del estómago aumentó lo suficiente tras la ingestión como para garantizar la disolución de aspirina en el entorno del estómago.

Tabla 1: Prototipos			
	Aspirina Plus C	Ej. 1	Ej. 2
Componentes retirados	N/A	Citrato de sodio	Citrato de sodio; Carbonato de sodio
ANC	23,6 mEq	25,5 mEq	18,6 mEq
Relación de ácido con respecto a base	1,3:1	1:4,6	1:3,8
pH de la solución acuosa	5,4	6,7	6,4

5 La eliminación de citrato de sodio de la formulación combinada tuvo escaso impacto en ANC, pero la ausencia de citrato de sodio afectó al pH de la solución acuosa tras la desintegración. El pH aumentó de 5,4 a 6,7, lo que indica que el citrato de sodio funciona como agente regulador. La retirada de carbonato de sodio afectó a ANC, que disminuyó hasta 18,6 mEq. El pH de la solución de desintegración se determinó que era 6,3. Se calcularon dos prototipos que tenían relaciones de ácido con respecto a base (excluyendo APIs) de 1:4,6 y 1:3,8, respectivamente. En comparación, la relación de ácido con respecto a base (excluyendo APIs) del producto comercial es de 1,3:1.

Ejemplos 3-14

10 Se prepararon ejemplos adicionales como se muestra en la Tabla 2 para evaluar el efecto de rebajar las relaciones de ácido con respecto a base, con el objetivo de obtener la relación de Aspirin® Plus C (1,3:1). Estos ejemplos mostraron un tiempo de desintegración prolongado (DT) incluso aunque el intervalo de pH (5,1-5,4) fuese similar al del producto comercial. También se observó que los prototipos de relación baja de ácido con respecto a base se tradujeron en valores menores de ANC y pH.

Tabla 2 (mg/comprimido efervescente)

Ingredientes	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14
ASA micronizada, D ₅₀ 10-25 micrómetros	---	---	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800
ASA micronizada/carbonato de sodio	1067	1067										
Ácido ascórbico	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480
Bicarbonato de sodio calcinado	818	818	820	1085	1250	585	564,5	585	621	621	621	621
Ácido cítrico anhidro	835	835	835	835	520	900	941	900	835	828	828	835
Carbonato de sodio	---	---	265	---	---	585	564,5	585	621	621	621	621
Bicarbonato de potasio	---	---	---	---	300	---	---	---	---	---	---	---
Docusato de sodio/benzoato de sodio 85/15 %	15	15	15	15	1,750							
Dióxido de silicio coloidal	---	---	15	15	---	4	4	4	4	---	---	4
Povidona	---	---	---	---	1,750	17,5	17,5	---	17,5	17,5	---	8,750
Peso total del comprimido	3200	3215	3230	3230	3353,5	3371,5	3371,5	3354,0	3378,5	3367,5	3350	3369,75
Capacidad de neutralización de ácido (ANC)	No determinada	9,41	10,11	7,41	No determinada	10,8	No determinada	No determinada	12,3	No determinada	No determinada	No determinada
Relación de ácido con respecto a base	1:1,3	1:1,3	1:1,3	1:1,3	1:1,3	1:1,3	1:1,2	1:1,3	1:1,5	1:1,5	1:1,5	1:1,5
Tiempo de desintegración	< 2 min	> 5 min	> 10 min	> 10 min	> 3 min	> 3 min	---	---	< 3 min	---	---	---
pH	5,259	5,125	5,188	4,893	6,19	5,371	---	---	5,658	---	---	---

El bicarbonato de sodio contribuyó a un valor de ANC más elevado y un pH más elevado que el bicarbonato de sodio en una base de peso equivalente.

5 Los comprimidos ligeramente más grandes con un nivel superior del par efervescente proporcionaron un DT mejor que los comprimidos más pequeños con valores de pH similares, y el aumento de la relación de ácido con respecto a base de 1:1,3 a 1:1,5 mejoró el DT y aumentó ANC de forma muy ligera.

Los comprimidos que contienen tensioactivo, docusato de sodio, mostraron una desintegración prolongada con formación de espuma considerable.

10 En general, los prototipos de relación de ácido con respecto a base con un pH más bajo no condujeron a la desintegración completa y disolución del ASA. Las partículas no disueltas y los aglomerados permanecieron tras la desintegración de la masa de comprimido en algunos casos.

Ejemplos 15-31

15 Los ejemplos (Tabla 3) con relaciones de ácido con respecto a base elevadas (de 1:2,05 a 1:5,9), exhibieron tiempos de desintegración relativamente más cortos y valores de pH elevado (> pH 6,4) que los que tenían relaciones de ácido con respecto a base bajas. Se piensa que el pH elevado mejoró la disolución en ausencia de los iones de sodio extra para llevar a cabo la formación de sal de ASA.

Tabla 3 (mg/comprimido efervescente)												
Ingredientes	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24	Ej. 25	Ej. 26
ASA micronizada, D ₅₀ 10-25 micrómetros	800	800	800	...	800	800	800	800	800 mg	800	800	800
ASA micronizada/carbonato de sodio	---	---	---	1067	---	---	---	---	---	---	---	---
Ácido ascórbico	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480
Bicarbonato de sodio calcinado	1828	1828	1370	1370	1370	1770	1370	1370	1370	1770	1370	---
Bicarbonato de sodio	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1770
Ácido cítrico anhidro	480	480	300	300	300	300	480	480	480	300	300	300
Carbonato de sodio	400	---	400	133	---	---	400	400	400	---	---	---
Bicarbonato de potasio	---	---	---	---	400	---	---	---	---	---	400	---
Docusato de sodio/benzoato de sodio 85/15 %	15	15	1,750
Dióxido de silicio coloidal	15	15	---	---	---	---	---	---	4,0	4,0	4	4
Povidona	---	---	17,5	---	17,5	17,5	1,750	17,50	17,5	8,750	17,50	17,50
Dimeticon silicato de calcio	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,875	---	---
Peso total del comprimido	4018	3618	3367,5	3350	3367,5	3367,5	3533,5	3547,5	3551,5	3363,6	3371,5	3371,5
Capacidad de neutralización de ácido (ANC)	25,53	18,62	20,0	19,9	No determinada	19,1	No determinada	No determinada	No determinada	No determinada	No determinada	No determinada
Relación de ácido con respecto a base	1:4,6	1:3,8	1:5,9	1:5,9	1:5,9	1:5,9	1:3,7	1:3,7	1:3,7	1:5,9	1:5,9	1:5,9
Tiempo de desintegración	***~ 6 min	~ 6 min	<2 min	< 2 min	<3 min	< 2mins	< 2 min	1 min 30 s	< 2 min	Similar al Ej. 20	>3 min	4 min
pH	6,709	6,364	6,676	6,760	6,418	6,457	6,488	6,438	6,436	Similar al Ej. 20	No determinada	No determinada

Tabla 3 cont.					
Ingredientes	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30	Ej. 31
ASA micronizada, D ₅₀ 10-25 micrómetros	800	800	800	---	800

(continuación)

Tabla 3 cont.					
Ingredientes	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29	Ej. 30	Ej. 31
ASA micronizada/carbonato de sodio	---	---	---	---	---
Aspirin USP (tamaño de malla 80)	---	---	---	800	---
Ácido ascórbico	480	480	480	480	480
Bicarbonato de sodio calcinado	1770	1770	1770	550	1400
Ácido cítrico anhidro	300	300	300	670	670
Carbonato de sodio	---	---	---	821	---
Bicarbonato de potasio	---	---	---	---	---
Docusato de sodio/benzoato de sodio 85/15 %	---	---	---	--	---
Dióxido de silicio coloidal	4	4	4	4	4
Povidona	---	17,50	---	---	17,50
Dimeticon silicato de calcio
Croscarmelosa de sodio	35	---	---	---	---
Peso total del comprimido	3389	3371,5	3354	3325	3371,5
Relación de ácido con respecto a base	1:5,9	1:5,9	1:5,9	1:2,05	1:2,08
Tiempo de desintegración	No determinada	No determinada	No determinada	No determinada	> 3 min
pH	No determinada	No determinada	No determinada	No determinada	5,695

5 Los valores de ANC de los ejemplos fueron relativamente elevados en comparación con los ejemplos que tenían relaciones de ácido con respecto a base bajas. El carbonato de sodio contribuyó a un ANC más elevado que bicarbonato de sodio en base de peso equivalente. Carbonato de sodio también contribuyó a un pH más elevado que bicarbonato de sodio en base de peso equivalente.

La adición del tensioactivo, docusato de sodio, provocó una formación de espuma considerable incluso a niveles bajos.

En general, los prototipos de relación de ácido con respecto a base con pH elevado produjeron la desintegración completa y la disolución del ASA en 5 minutos.

10 Ensayos simulados de fluido gástrico

15 Se prepararon los ejemplos 32-35 que tenían las composiciones que se muestran en la Tabla 4. La capacidad de neutralización de ácido (ANC) varió de 13,2 a 18,2 mEq. El tiempo de desintegración fue de 2 minutos \pm 30 s. El pH del medio de desintegración varió de 6,1 a 6,5. En un ensayo simulado de fluido gástrico, se disolvió un comprimido de cada ejemplo en 120 ml de HCL y se determinaron el aspecto y el pH. El pH varió de 4,16 a 5,10, en comparación con 2 comprimidos de Aspirin® Plus C, que mostraron un pH de 4,4 en el medio gástrico simulado.

Tabla 4 (mg/comprimido efervescente)				
Ingredientes	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35
ASA micronizada, D ₅₀ 10-25 micrómetros	800	800	800	800
Ácido ascórbico	480	480	480	480
Bicarbonato de sodio calcinado	1200	1770	550	165
Ácido cítrico anhidro	480	300	670	488
Citrato de trisodio	---	---	---	620
Carbonato de sodio	400	---	821	748
Dióxido de silicio coloidal	4	4	4	4
Povidona	17,50	17,50	17,50	17,50
Peso total del comprimido	3381,5	3371,5	3342,5	3322,5
Relación de ácido con respecto a base	1:3,3	1:5,9	1:2,1	1:3,1
Capacidad de neutralización de ácido (ANC)	17,3	18,2	13,2	14,3
Tiempo de desintegración	2 min 21 s	2 min 27 s	2 min 18 s	< 2 min
pH de la solución de desintegración	6,38	6,53	6,24	6,06

(Continuación)

Ingredientes	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35
Ensayo simulado de fluido gástrico (aspecto y pH)	Solución transparente, 4,64	Solución transparente, 5,10	Solución ligeramente turbia, pH 4,3	Solución ligeramente turbia, pH 4,16

Preparación del lote

Se prepararon lotes de comprimidos que correspondieron a las composiciones mostradas en la Tabla 4 por medio de los siguientes procedimientos:

5 Pesada, Tamizado y Mezcla

Se añadieron povidona y dióxido de silicio coloidal ("CSD") al ASA, se tamizó y se mezcló durante 30 minutos en un mezclador gemelar de 1 pie cúbico (velocidad de mezcla de 24 rpm) antes de la adición de ácido ascórbico, ácido cítrico, se trató térmicamente con bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Se homogeneizó la mezcla durante 20 minutos adicionales. Como alternativa, el orden de adición fue carbonato de sodio, bicarbonato de sodio calcinado, mezcla de ASA tamizado/povidona/CSD, ácido ascórbico, ácido cítrico y citrato de trisodio.

Secado

Se transfirieron las mezclas a un recipiente para el secado. Se secaron las mezclas hasta un bajo porcentaje de humedad relativa haciendo pasar aire comprimido a través de ejes de varillas colocados en las mezclas durante la noche.

15 Compresión

Después del secado, se comprimieron las mezclas usando un Fette 1200i (prensa de comprimidos de 20 estaciones) equipado con perforadoras superiores de 1 pulgada (2,54 cm) de diámetro y perforaciones inferiores.

Peso objetivo del comprimido $\pm 5\%$; Dureza objetivo del comprimido: de 60 a 90 N; Velocidad del comprimido 20.000/25.000 comprimidos/h; Velocidad de fill-o-matic: 30 - 45 RPM; Carga de perforación permitida: 80 kN; Fuerza de compresión principal MV kN: 30 - 55 kN; Profundidad de relleno de comprimido: 6,40, 7,00 mm; Compresión principal de altura de cilindro del comprimido: 3,0 - 3,6 mm; Pre-compresión de altura de cilindro del comprimido: 3,00 - 5,10 mm

Envasado

Se llevó a cabo el envasado usando una máquina de bolsas (Siebler Pouch Machine (HM 1/90)). Se envasaron los comprimidos en bolsas de papel de aluminio.

Estabilidad

Se apreció a partir de estudios de estabilidad de los Ejs. 32-35 que una disminución de los niveles de ensayo de ASA a 40 °C/75 % de HR pareció estar correlacionada con cantidades crecientes de carbonato de sodio en los comprimidos. La tasa y nivel del ácido salicílico libre degradante también pareció estar correlacionada con cantidades crecientes de carbonato de sodio. Por lo tanto, se descubrió que la estabilidad se mejoró en ausencia de carbonato de sodio.

Estudios de tiempo de desintegración

Se llevó a cabo una serie de experimentos (Tabla 5) con APC comercialmente disponible sometiendo a compresión hasta doble peso/doble dosis (6,4 g de comprimido que contenía 800 mg de aspirina y 480 mg de vitamina C) y comprimiendo los comprimidos adicionales con una cantidad reducida de par efervescente (EC). Se apreció que el DT se amplió desde los 3 min a 4 min reales y > 30 minutos (sin presencia de masas grandes, de partículas completamente desintegradas) para una reducción de EC de 25 y 50 % respectivamente a 15 °C. Estos resultados demostraron que el EC no solo proporciona la efervescencia de la forma de dosificación, sino que también resulta crítico con respecto a la desintegración del comprimido y la disolución del ASA.

Ingredientes	APC doble dosis/doble peso (mg/comprimido)	reducción de EC de un 25 % (mg/comprimido)	reducción de EC de un 50% (mg/comprimido)
ASA	800	800	800
Ácido ascórbico	480	480	480
Par efervescente (EC)	5120	3840	2560

Tabla 5

40

(continuación)

Ingredientes	APC doble dosis/doble peso (mg/comprimido)	reducción de EC de un 25 % (mg/comprimido)	reducción de EC de un 50% (mg/comprimido)
Peso total del comprimido	6400	5120	3840
DT (min) @ 15 °C (N=6)	2:59	3:51	> 30

Además, cuando se comparan formulaciones de APC modificadas con una realización de la presente invención (Tabla 6), que tienen una cantidad menor de EC y un peso de comprimido, el comprimido de la presente invención tiene un DT comparable con el comprimido mucho más grande que tiene únicamente una reducción de un 25 % en EC, lo que muestra la desintegración completa en 5 minutos a 15 °C y 4 minutos a > 20 °C, que es la temperatura típica durante el ensayo rutinario de producción. La importancia de la presente invención se resalta de forma particular cuando se compara con el comprimido que tiene un 50 % de reducción de EC, que tiene un peso de comprimido mayor (3,8 g) y una cantidad más elevada de EC que la realización de la presente invención, aunque el comprimido de APC modificado no se desintegre por completo en 30 minutos.

Ingredientes	Ej. 36 (mg/comprimido)
ASA	800
Ácido ascórbico	480
Par efervescente (EC)	2080
Peso total del comprimido	3376,5
DT (min) @ 15 °C (N=4)	de 4:15 a 6:09
DT (min) @20 °C (N=4)	de 3:11 a 4:22

10 Estudios de bio-equivalencia

Con el fin de medir los parámetros farmacocinéticos (PK) de un comprimido efervescente de acuerdo con la presente invención y confirmar su bio-equivalencia con dos comprimidos de la combinación comercialmente disponible de aspirina y vitamina C (Aspirin® Plus C), se llevó a cabo un estudio de pK usando el Ejemplo 36 (véase la Tabla 6).

De hecho se necesita la ingesta de vitamina C para reducir la variabilidad no relacionada con las diferencias entre los productos y, por tanto, optimizar la oportunidad de detectar diferencias entre el producto de ensayo y referencia. Es importante minimizar las diferencias relacionadas con la dieta en las concentraciones de partida de Vitamina C debido a los siguientes:

la Vitamina C se almacena en al menos dos grupos corporales, el grupo lábil que se ocupa y vacía de forma rápida, y un grupo estable, que se ocupa y vacía de forma más lenta. Esto así como también la absorción gastrointestinal saturada, y un re-absorción renal dependiente de la concentración provocan una farmacocinética de Vitamina C no lineal, y una semi-vida de eliminación dependiente de la dosis.

Cuando vitamina C y ASA se administran de forma concurrente, aumenta la excreción urinaria de vitamina C. Se ha descubierto que ASA reduce la absorción de vitamina C en un tercio. Salicilato compite con vitamina C por los receptores ácidos en la membrana de los leucocitos y, por tanto, inhibe la captación en los leucocitos.

Los sujetos iniciaron un período de complementación de 7 días (Días 9 a 3) con una ingesta diaria de 400 mg de vitamina C. Durante la tarde del Día 3, los sujetos llegaron al lugar e iniciaron un período de pre-inclusión de 2 días (Días 2 a 1) con una ingesta diaria de 200 mg de vitamina C. Durante el período de toma de muestra pK de 48 horas, la ingesta diaria de vitamina C se limitó a la vitamina C administrada con los productos de investigación. Cada secuencia de tratamiento se separó por un período de lavado de 2 días con ingesta diaria de vitamina C de aproximadamente 200 mg.

Las Figuras 1-3 ilustran las concentraciones medias en plasma de los analitos ASA, ácido salicílico y vitamina C, respectivamente, tras la administración de Ej. 36 ("Ensayo") en comparación con dos comprimidos de la combinación comercialmente disponible de aspirina y vitamina C (Aspirin® Plus C), ("Referencia"). Se midieron la C_{max} , AUC y T_{max} como se muestra en la Tabla 8.

	ASA		Ácido salicílico		Vitamina C	
	Ej. 36	Aspirin® Plus C	Ej. 36	Aspirin® Plus C	Ej. 36	Aspirin® Plus C
C_{max} (µg/ml)	28,2	28,1	50,8	50,8	13,4	12,2
AUC _{0-t} (***) (µg-h/ml)	11,6	12,6	276	257	123	123
AUC _{0-∞} (µg-h/ml)	12,0	12,9	285	264	138	137
T_{max} (min)	16,8	15,0	30.	34,8	150	150

La comparación demuestra que Ej. 36 es bio-equivalente con dos comprimidos de la combinación comercialmente disponible de aspirina y vitamina C (Aspirin® Plus C) con un elevado grado de confianza (Véase la Tabla 9).

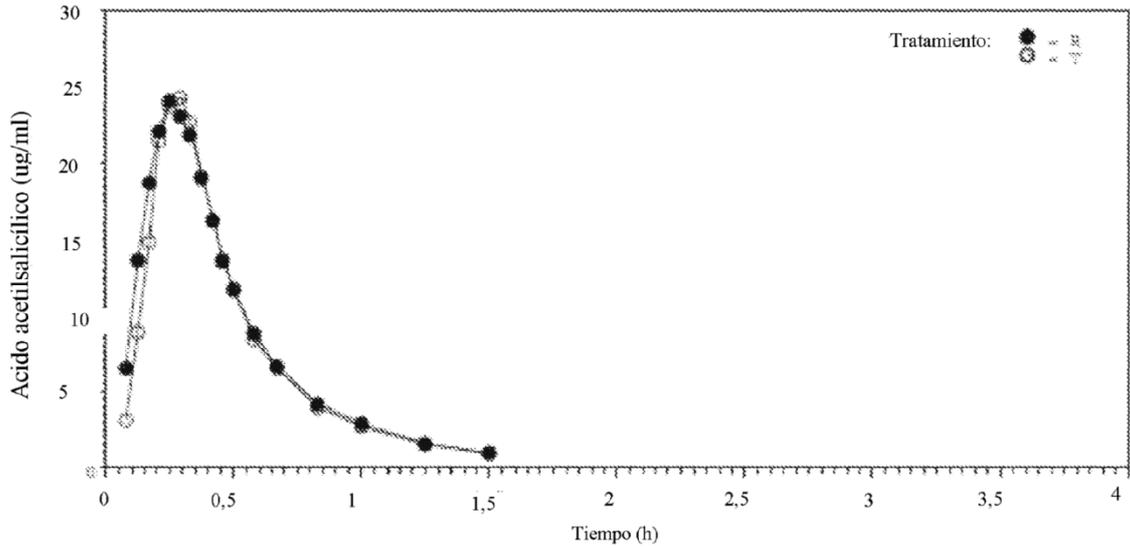
Tabla 9			
Analito	Parámetro	Relación Ensayo/Ref.	90 % de CI
ASA	C _{max}	100,15%	90,80-110,47 %
	AUC _{0-t}	92,7%	87,80-97,88%
Ácido salicílico	C _{max}	100,0%	96,42-103,71%
	AUC _{0-t}	107,85%	105,30-110,47 %
Vitamina C	C _{max}	109,42%	99,50-120,34%
	AUC _{0-t}	99,42%	89,02-111,02%

5 La finalidad de la descripción anterior es ilustrar algunas realizaciones de la presente invención sin implicar una limitación. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en el aparato o procedimiento de la invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

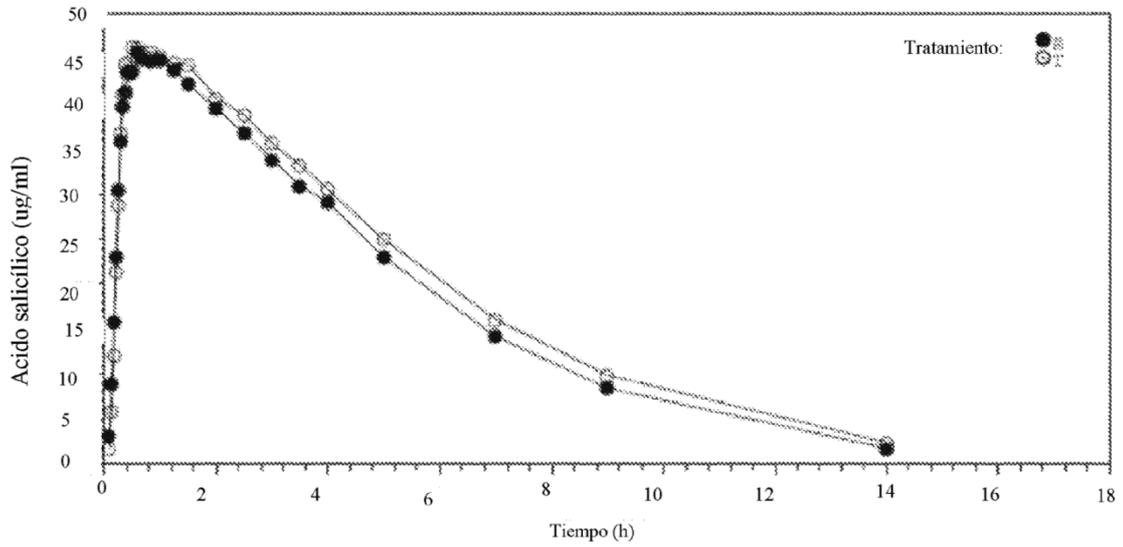
1. Un comprimido efervescente que comprende
 - (a) de 600 a 1000 mg de aspirina; y
 - (b) de 1400 a 2000 mg de sustancias alcalinas,
- 5 en el que aspirina y las sustancias alcalinas están presente en una sola capa.
2. El comprimido de la reivindicación 1, que además comprende ácido ascórbico.
3. El comprimido de la reivindicación 2, en el que ácido ascórbico está presente en una cantidad de aproximadamente 240 a aproximadamente 600 mg por comprimido.
- 10 4. El comprimido de la reivindicación 2, en el que ácido ascórbico está presente en una cantidad de aproximadamente 480 mg por comprimido.
5. El comprimido de la reivindicación 2, que comprende aproximadamente 800 mg de aspirina, de 1400 a 2000 mg de sustancias alcalinas y de aproximadamente 240 a aproximadamente 600 mg de ácido ascórbico.
6. El comprimido de la reivindicación 2, que comprende aproximadamente 800 mg de aspirina, aproximadamente 1600 mg de sustancias alcalinas, y aproximadamente 480 mg de ácido ascórbico.
- 15 7. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido se disuelve en agua en menos de aproximadamente 5 minutos.
8. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido tiene una capacidad de neutralización de ácido de aproximadamente 10 mEq a aproximadamente 24 mEq.
- 20 9. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido tiene una capacidad de neutralización de ácido de aproximadamente 13 mEq a aproximadamente 18 mEq.
10. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido tiene una capacidad de neutralización de ácido de aproximadamente 15 mEq.
- 25 11. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido tiene una relación de ácido con respecto a base excluyendo los principios activos de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:6.
12. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido tiene una relación de ácido con respecto a base excluyendo los principios activos de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4.
- 30 13. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido tiene una relación de ácido con respecto a base excluyendo principios activos de aproximadamente 1:3.
14. El comprimido de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido carece de carbonato de sodio.

Figura 1



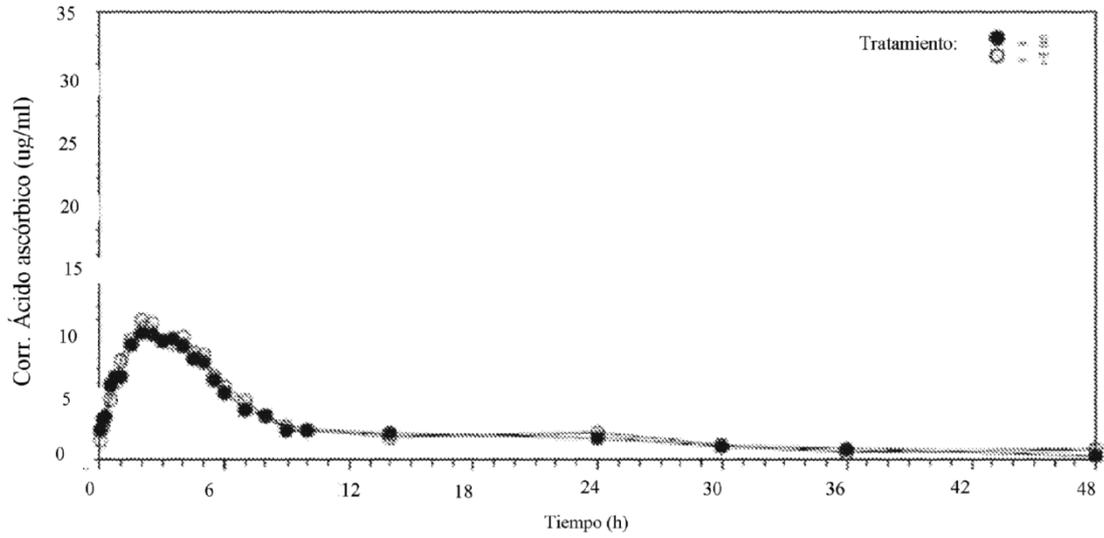
T: comprimido 800 mg AAS / 480 mg AA (ensayos)
 R: comprimidos 400 mg AAS / 240 mg AA (referencia)

Figura 2



T: comprimido 800 mg AAS / 480 mg AA (ensayos)
 R: comprimidos 400 mg AAS / 240 mg AA (referencia)

Figura 3



T: comprimido 800 mg AAS / 480 mg AA (ensayos)
R: comprimidos 400 mg AAS / 240 mg AA (referencia)