

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 210**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2015 PCT/US2015/028215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168241**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2015 E 15724823 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 3137059**

54 Título: **Método para preparar suspensiones farmacéuticas líquidas que contienen bismuto**

30 Prioridad:

29.04.2014 US 201461985653 P

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

19.09.2018

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

**GILBERT, STEVEN, RAY;
FITCH, EDWARD, PAUL, V;
HO, DERRICK;
WHITE JR, DANIEL JEROME. y
TUNIS, ADAM MICHAEL.**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 682 210 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

Método para preparar suspensiones farmacéuticas líquidas que contienen bismuto

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para preparar una suspensión, especialmente, una suspensión farmacéutica que contiene bismuto.

10 **Antecedentes de la invención**

15 El bismuto es una sustancia activa habitual en las formulaciones farmacéuticas líquidas que no necesitan prescripción médica. Las formulaciones farmacéuticas que contienen bismuto se venden, frecuentemente, como suspensiones (p. ej., Pepto-Bismol®, distribuido por Procter & Gamble®), que pueden usarse para tratar síntomas gastrointestinales, incluidas náusea, ardor de estómago, indigestión, pesadez de estómago, y diarrea.

20 Puede ser difícil preparar suspensiones, especialmente suspensiones que son deseables para el consumidor y que contengan sales farmacéuticas insolubles tales como subsalicilato de bismuto. En primer lugar, preparar una suspensión con la reología correcta puede ser difícil. Si la reología es insuficiente, entonces la suspensión puede separarse rápidamente en fases. Además, también pueden formarse burbujas de aire y/o espuma durante el procesamiento, lo cual también puede ralentizar el tiempo del lote, aumentar los residuos, y producir una suspensión menos deseable. Las burbujas de aire se pueden eliminar mediante desgasificación de la suspensión durante un período de tiempo significativo antes del envasado, y la espuma puede retirarse y desecharse de la suspensión y también debe eliminarse del sistema.

25 WO-00/10527 A1 describe un método para preparar una composición farmacéutica líquida acuosa por mezcla de subsalicilato de bismuto, metilcelulosa, goma de xantano, silicato de aluminio y magnesio.

30 Por tanto, persiste la necesidad de un proceso para preparar suspensiones estables que contengan bismuto que reduzcan el tiempo del lote y reduzcan los residuos mediante la reducción de la cantidad de aire que queda mezclada en la formulación, al mismo tiempo que se prepara una suspensión que sea deseable para los consumidores.

Sumario de la invención

35 Un método para preparar una suspensión líquida farmacéutica que comprende: (a) mezclar silicato de aluminio y magnesio con un medio acuoso para formar una primera mezcla; (b) mezclar goma gellan con la primera mezcla para formar una segunda mezcla; (c) mezclar una suspensión acuosa de bismuto con la segunda mezcla para formar una tercera mezcla; (d) mezclar la metilcelulosa con la tercera mezcla para formar una suspensión líquida farmacéutica.

40 Un método para fabricar una suspensión que comprende: (a) añadir un componente del sistema de suspensión que comprende un polvo sólido a un medio acuoso para formar una primera mezcla utilizando una tolva para contener el componente del sistema de suspensión, teniendo la tolva una entrada de tolva para recibir el componente del sistema de suspensión y una garganta para distribuir el componente del sistema de suspensión, la garganta comprende una entrada de garganta para recibir los sólidos de la tolva y una salida de garganta para descargar los sólidos desde la garganta en donde un tornillo sin fin está orientado verticalmente en la garganta en donde la salida de garganta está conectada a un sistema de dispersión en una conexión y en donde la conexión está prácticamente exenta de aire; y (b) añadir una fase interna para formar una suspensión.

50 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un diagrama de flujo de proceso que muestra una realización de la invención;

la Fig. 2A es una fotografía digital de goma gellan en agua mediante un microscopio óptico y una pletina de 10x, en donde la goma gellan se añadió al agua a 70° Celsius y se enfrió; y

55 la Fig. 2B es una fotografía digital de goma gellan en agua mediante un microscopio óptico y una pletina de 10x, en donde la goma gellan se añadió al agua a temperatura ambiente; y

60 la Fig. 2C es una fotografía digital de goma gellan en agua mediante un microscopio óptico y una pletina de 10x, en donde la goma gellan se añadió a una formulación de agua y silicato de aluminio y magnesio a temperatura ambiente.

Descripción detallada de la invención

65 Un aspecto de la presente invención comprende combinar componentes del sistema de suspensión, que pueden incluir silicato de aluminio y magnesio (MAS, comercializado por Vanderbilt Minerals, Norwalk, CT, EE. UU.), goma gellan (comercialmente disponible de CP Kelco, San Diego, CA, EE. UU.), y metilcelulosa (comercializada por Ashland Chemical,

Covington, KY, EE. UU.) de una manera específica, para obtener una formulación líquida con la reología deseada. Esto también puede reducir la formación de aglomerados durante el procesamiento. En algunos ejemplos, la adición de goma gellan después del MAS puede llevar a un producto que sea más deseable para los consumidores. La adición tardía de la metilcelulosa al proceso también puede ayudar a disminuir la cantidad de aire que está en el sistema.

Los componentes del sistema de suspensiones pueden ser polvos sólidos que pueden introducirse en una tolva. La tolva puede tener una entrada de tolva para recibir polvos sólidos, tales como los componentes del sistema de suspensión y una garganta adaptada para descargar o distribuir de otra forma los componentes del sistema de suspensión desde la misma. La garganta puede tener un tornillo sin fin que mide los componentes del sistema de suspensión y puede estar situado dentro de la garganta. La garganta puede conectarse a un sistema de dispersión en una conexión y el sistema de dispersión puede arrastrar y aplicar cizalladura que puede ayudar a incorporar los componentes del sistema de suspensión a la fase líquida de la formulación.

También puede ser importante limitar la cantidad de aire que entra en el sistema, lo que produce burbujas de aire y espuma. El exceso de espuma debe limpiarse, eliminarse o drenarse del sistema y descartarse, aumentando el tiempo del lote y los residuos. La espuma también puede quedar ocluida en los sistemas de procesamiento y ventilación, y dar como resultado que el sistema tenga que limpiarse con mayor frecuencia. Las burbujas de aire quedan atrapadas en la formulación, y la formulación debe almacenarse para desairear el producto antes de su envasado. En un ejemplo, este problema puede reducirse significativamente si se utiliza el dispositivo dosificador de sólidos descrito en la presente memoria, que incorpora resistencia al aire en las partes de almacenamiento y dosificación del sistema de suministro y si la conexión entre la garganta de la tolva y el sistema de dispersión es prácticamente hermética y si los componentes se añaden en un orden determinado.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “aglomerado” se refiere a las colecciones de acumulaciones no dispersadas de sólidos, semisólidos o geles en las formulaciones líquidas. Los aglomerados pueden incluir bolas de gel y cráteres, que son acumulaciones que se humedecen completamente, y acumulaciones en donde la parte exterior está húmeda y la parte interna está seca y pulverulenta. Los aglomerados pueden tener cualquier forma. En un ejemplo, un aglomerado puede ser aproximadamente esférico. En otro ejemplo, el aglomerado puede ser redondo y, en otro ejemplo, el aglomerado puede ser largo y delgado, como un espagueti.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “o” cuando se utiliza como un conector de dos o más elementos, significa la inclusión de los elementos individualmente y en combinación; por ejemplo X o Y, significa X o Y o ambos.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “agua” se refiere a agua purificada USP (Farmacopea de Estados Unidos), salvo que se indique lo contrario.

Un diagrama de proceso ilustrativo de la presente invención se representa en la Fig. 1. En primer lugar, se puede preparar una suspensión acuosa con una fase interna. Una fase interna puede ser la parte sólida de la suspensión que está dispersa en la fase externa líquida. En un ejemplo, la fase interna puede ser subsalicilato de bismuto (BSS) y una suspensión acuosa de bismuto se puede preparar al combinar BSS en polvo con agua en el tanque 10 de mezcla BSS. La suspensión acuosa de bismuto se mezcla hasta que se forme una suspensión acuosa uniforme y se almacene en el tanque 10 de mezcla BSS hasta que esté lista para incorporarse a la mezcla principal. Una mezcla uniforme es un tipo de mezcla en la que la composición es uniforme y cada parte de la solución o suspensión puede tener prácticamente las mismas propiedades. La suspensión acuosa de bismuto puede contener una cantidad adecuada de bismuto. Si la suspensión acuosa de bismuto contiene demasiado bismuto, por ejemplo, más de aproximadamente 60 % bismuto, entonces el bismuto no queda suspendido en el agua y la suspensión acuosa puede ser demasiado espesa, por ejemplo, la suspensión acuosa puede parecer fango. Si la suspensión acuosa de bismuto contiene demasiado poco bismuto, por ejemplo menos de aproximadamente 2 %, habrá demasiada agua y no será posible elaborar el producto con las especificaciones deseadas. En un ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto contiene de aproximadamente 3,5 % a aproximadamente 60 % de bismuto, en otro ejemplo, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % de bismuto, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 30 % de bismuto y, en otro ejemplo, de aproximadamente 8 % a aproximadamente 15 % de bismuto. En un ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede contener aproximadamente 10 % de bismuto.

El tamaño de partículas del bismuto puede ser importante para preparar una suspensión que pueda resuspenderse fácilmente cuando un consumidor agita la botella. En algunos ejemplos, si las partículas de bismuto son demasiado grandes, por ejemplo, si el diámetro de partícula promedio es aproximadamente 100 μm o más grande, puede ser difícil resuspender el bismuto y puede sedimentarse demasiado rápido. En otro ejemplo, si el diámetro de partícula promedio es menor, por ejemplo, si el diámetro promedio de partícula es aproximadamente 3 μm , la suspensión puede resuspenderse más fácilmente. En un ejemplo, las partículas de bismuto pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 100 μm , en otro ejemplo, de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 75 μm , en otro ejemplo, de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 50 μm , en otro ejemplo, de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 25 μm , y en otro ejemplo de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 10 μm .

En un ejemplo, la formulación final puede tener aproximadamente 17,5 mg/ml de BSS y, en otro ejemplo, la formulación final puede tener aproximadamente 35 mg/ml de BSS.

5 La siguiente etapa es preparar la mezcla principal, que puede ser la mezcla final de la formulación. La mezcla principal se puede realizar a temperatura ambiente. En algunos ejemplos, la reología inicial y a largo plazo de la formulación se puede mejorar cuando el proceso se realiza a temperatura ambiente. El procesamiento a temperatura ambiente puede ahorrar costes y tiempo, ya que los componentes no tienen que calentarse y enfriarse.

10 En un ejemplo, el proceso se realiza a temperatura ambiente, que puede fluctuar entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 27 °C. En otro ejemplo, el proceso puede llevarse a cabo de aproximadamente entre 17 °C a aproximadamente 80 °C, en otro ejemplo, de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 70 °C, en otro ejemplo, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C, en otro ejemplo, de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 50 °C, y en otro ejemplo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40°. En otro ejemplo, el proceso puede llevarse a cabo entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 27 °C.

15 En algunos ejemplos, cuando el proceso se realiza a temperatura ambiente, la goma gellan puede formar agregados de partículas pequeñas. Sin pretender imponer ninguna teoría, cuando la goma gellan se añade a una temperatura elevada, tal como 70 °C, y luego se enfría, como se recomienda habitualmente, la goma gellan se puede diseminar significativamente. La Fig. 2A muestra una fotografía digital obtenida mediante un microscopio óptico y una pletina de 10x de una solución que contenía 0,0545 % (p/p) de goma gellan en donde la goma gellan se añadió a agua que estaba a 70 °C y, a continuación, la solución se enfrió en condiciones ambientales hasta que la solución alcanzó temperatura ambiente. La solución aparece prácticamente transparente, con la excepción de una burbuja de aire en el lado izquierdo, puesto que la goma gellan no ha formado agregados discernibles, la goma gellan no se puede visualizar al microscopio con facilidad.

25 En algunos ejemplos, la goma gellan puede formar agregados cuando se añade a líquido a temperatura ambiente. Las Figs. 2B y 2C son fotografías digitales de una solución que contenía 0,0545 % (p/p) de goma gellan obtenidas mediante un microscopio óptico y una pletina de 10x. La Fig. 2B muestra la goma gellan añadida al agua a temperatura ambiente y la Fig. 2C muestra la goma gellan añadida una solución que contiene agua y MAS, que es una formulación iónica, a temperatura ambiente. Las partículas de goma gellan de la Fig. 2C formaron agregados más grandes que las partículas de goma gellan de la Fig. 2B, que formaron agregados más pequeños.

30 En algunos ejemplos, la adición del MAS antes de la goma gellan también puede aumentar la reología inicial de la formulación. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los iones del MAS pueden evitar que la goma gellan se disperse completamente en la formulación.

35 En un ejemplo, los agregados de goma gellan pueden ser ovalados. Los agregados de goma gellan pueden tener una longitud media de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2000 µm, en otro ejemplo, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1000 µm y, en otro ejemplo, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 400 µm. La longitud media puede determinarse según el método de ensayo de la longitud media, que se describe más adelante. En otro ejemplo, se puede encontrar una cantidad discernible de agregados de goma gellan cuando la formulación o una formulación que contiene goma gellan y agua se estira a través de un tamiz de 2000 µm (tamaño de tamiz malla 10).

45 La mezcla principal se puede elaborar añadiendo los componentes del sistema de suspensión, uno por uno, a la tolva 11 (Modelo A-100, comercializado por AMS®, Inc., Honey Brook, Pensilvania, EE. UU.). Los componentes del sistema de suspensión pueden ser polvos sólidos y pueden incluir MAS, goma gellan y metilcelulosa. En algunos ejemplos, el cambio en el orden de adición de la formulación que incluye los componentes del sistema de suspensión y el bismuto puede alterar significativamente la baja viscosidad de cizallamiento inicial (LSV) y también puede minimizar la incorporación de aire.

50 En un ejemplo, los componentes del sistema de suspensión se añaden en el siguiente orden: MAS, goma gellan, y a continuación metilcelulosa. En otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después de la goma gellan, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después del MAS y, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto se puede añadir antes de la metilcelulosa.

55 En otro ejemplo, los componentes del sistema de suspensión pueden añadirse en el siguiente orden: MAS, metilcelulosa y, a continuación, goma gellan. En otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después de la goma gellan, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después del MAS y, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto se puede añadir antes de la metilcelulosa.

60 En otro ejemplo, los componentes del sistema de suspensión pueden añadirse en el siguiente orden: metilcelulosa, MAS, y a continuación goma gellan. En otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después de la goma gellan, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después del MAS y, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto se puede añadir antes de la metilcelulosa.

65 En otro ejemplo, los componentes del sistema de suspensión pueden añadirse en el siguiente orden: metilcelulosa, goma gellan, y a continuación MAS. En otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede

añadirse después de la goma gellan, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto puede añadirse después del MAS y, en otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto se puede añadir antes de la metilcelulosa.

5 En otro ejemplo, los componentes del sistema de suspensión (metilcelulosa, goma gellan, y MAS) pueden añadirse simultáneamente.

De forma general, cuando se fabrica una suspensión, el sistema de suspensión, puede incluir MAS, goma gellan y metilcelulosa que se añaden antes de añadir la fase interna, que puede ser bismuto. Sin embargo, en algunos ejemplos, la adición de metilcelulosa como uno de los componentes finales puede minimizar la incorporación de aire.

10 La tolva puede tener un brazo de barredora que mezcla el contenido de la tolva y evita que se aglutinen entre sí. La tolva puede estar hecha de cualquier material de baja fricción adecuado incluidos, aunque no de forma limitativa, metales incluidos acero inoxidable, materiales poliméricos y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, las superficies interiores de la tolva pueden pulirse por cualquier método conocido incluidos, aunque no de forma limitativa, electropulido, molienda mecánica, y combinaciones de los mismos.

15 La tolva 11 puede tener una garganta 19 para descargar o distribuir de cualquier otra forma los sólidos desde la misma. La garganta puede estar conectada a un sistema 12 de dispersión (tal como el dispersor de alta velocidad Quadro Ytron® ZC1, comercializado por Quadro Engineering, Ontario, Canadá) y la conexión puede ser prácticamente hermética.

20 En un ejemplo, la suspensión puede tener una densidad de aproximadamente 600 kg/m^3 a aproximadamente 1250 kg/m^3 (de aproximadamente $0,6 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,25 \text{ g/cc}$) según el método de ensayo de la densidad descrito en la presente memoria cuando se extrae una muestra después de completar el lote, inmediatamente antes de transferirlo al tanque de almacenamiento o de filtrarse, en otro ejemplo de aproximadamente 700 kg/m^3 a aproximadamente 1200 kg/m^3 (de aproximadamente $0,7 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,2 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, de aproximadamente 800 kg/m^3 a aproximadamente 1100 kg/m^3 (de aproximadamente $0,8 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,1 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, de aproximadamente 900 kg/m^3 a aproximadamente 1050 kg/m^3 (de aproximadamente $0,9 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,05 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, de aproximadamente 950 kg/m^3 a aproximadamente 1030 kg/m^3 (de aproximadamente $0,95 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,03 \text{ g/cc}$) y, en otro ejemplo, de aproximadamente 970 kg/m^3 a aproximadamente 1020 kg/m^3 (de aproximadamente $0,97 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,02 \text{ g/cc}$). En otro ejemplo, la densidad es superior a aproximadamente 600 kg/m^3 (aproximadamente $0,6 \text{ g/cc}$) según el método de ensayo de la densidad descrito en la presente memoria cuando se extrae una muestra después de completar el lote, antes de transferirlo al tanque de almacenamiento o de filtrarse, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 700 kg/m^3 (aproximadamente $0,7 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, superior a aproximadamente 800 kg/m^3 (aproximadamente $0,8 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, superior a 900 kg/m^3 ($0,9 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, superior a 1000 kg/m^3 ($1,0 \text{ g/cc}$). En otro ejemplo, la formulación puede tener una densidad de aproximadamente 700 kg/m^3 a aproximadamente 1750 kg/m^3 (de aproximadamente $0,7 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,75 \text{ g/cc}$) según el método de ensayo de la densidad descrito en la presente memoria cuando se extrae una muestra inmediatamente antes del envasado, en otro ejemplo, de aproximadamente 800 kg/m^3 a aproximadamente 1500 kg/m^3 (de aproximadamente $0,8 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, de aproximadamente 900 kg/m^3 a aproximadamente 1250 kg/m^3 (de aproximadamente $0,9 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,25 \text{ g/cc}$), en otro ejemplo, de aproximadamente 950 kg/m^3 a aproximadamente 1100 kg/m^3 (de aproximadamente $0,95 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,10 \text{ g/cc}$) y, en otro ejemplo, de aproximadamente 1000 kg/m^3 a aproximadamente 1040 kg/m^3 (de aproximadamente $1,00 \text{ g/cc}$ a aproximadamente $1,04 \text{ g/cc}$).

45 En otro ejemplo, se puede aplicar contrapresión al sistema entre el sistema 12 de dispersión y la bomba 16 de descarga. Una forma de aumentar la contrapresión en el sistema de dispersión puede ser ajustar la velocidad de la bomba de descarga y desacelerar el caudal de líquido. En un ejemplo, la contrapresión es de aproximadamente $20,68 \text{ kPa}$ a aproximadamente $206,84 \text{ kPa}$ (de aproximadamente 3 psig a aproximadamente 30 psig), en otro ejemplo, de aproximadamente $103,42 \text{ kPa}$ a aproximadamente $172,37 \text{ kPa}$ (de aproximadamente 15 psig a aproximadamente 25 psig), en otro ejemplo, de aproximadamente $68,95 \text{ kPa}$ a aproximadamente $137,90 \text{ kPa}$ (de aproximadamente 10 psig a aproximadamente 20 psig), y en otro de $34,47 \text{ kPa}$ a aproximadamente $103,42 \text{ kPa}$ (de aproximadamente 5 psig a aproximadamente 15 psig). La contrapresión se puede usar sola o en combinación con la conexión prácticamente hermética.

55 Entre la garganta 19 de la tolva 11 hay un tornillo sin fin 13. En un ejemplo, el tornillo sin fin puede ser un tornillo sin fin orientado verticalmente, en otro ejemplo, el tornillo sin fin puede ser un tornillo sin fin orientado horizontalmente y, en otro ejemplo, orientado en una posición intermedia entre la horizontal y la vertical. En otro ejemplo, el tornillo sin fin puede estar al menos parcialmente asentado en el interior de la tolva. El tornillo sin fin puede actuar como un medidor que puede controlar la velocidad de alimentación del caudal de polvo al sistema 12 de dispersión. Si el polvo fluye demasiado rápido al sistema de dispersión, entonces pueden formarse aglomerados, que pueden obturar tuberías y filtros conectados y residuos adicionales.

Puede encontrarse información adicional sobre la tolva que incluye el tornillo sin fin en la patente US-6.712.496.

65 En un ejemplo, cada uno de los componentes de polvo sólido puede alimentarse a través de la misma tolva. En otro ejemplo, los componentes del sistema de suspensión pueden alimentarse a través de más de una tolva.

Los componentes del sistema de suspensión salen de la tolva 11 y pasan a continuación a un sistema 12 de dispersión a una velocidad controlada. En el sistema 12 de dispersión, los componentes del sistema de suspensión, que pueden ser un polvo sólido, se combinan con un medio acuoso. El medio acuoso procede del tanque 14 de mezcla principal y se desplaza desde el tanque 14 de mezcla principal a través de la bomba 15 de alimentación (comercializada como Bomba de serie Universal I, SPX, Delavan, Wisconsin, EE. UU.) al sistema 12 de dispersión. Para el primer polvo sólido que se añade, que puede ser MAS en algunos ejemplos, el medio acuoso puede ser agua. Para los componentes del sistema de suspensión posteriores, y otros ingredientes que se añaden, el medio acuoso puede ser el contenido del tanque 14 de mezcla principal. Después de combinarse con el fluido del sistema de dispersión, el medio acuoso puede pasar por la bomba 16 de descarga (comercializada como Bomba de desplazamiento positivo de serie Universal I, Waukesha Cherry-Burrell®, Delavan, Wisconsin, EE. UU.) y pasa al tanque 14 de mezcla principal.

La suspensión acuosa de bismuto, el colorante y los componentes líquidos minoritarios se pueden alimentar a través de la bomba 15 de alimentación al sistema 12 de dispersión, donde se combinan con el contenido líquido del almacenamiento de mezcla principal, y después pasan por la bomba 16 de descarga y a continuación al tanque 14 de mezcla principal. En otro ejemplo, estas premezclas pueden añadirse directamente al tanque. Los componentes líquidos minoritarios pueden incluir agua, un edulcorante tal como sacaralosa, conservantes tales como ácido sórbico y ácido benzoico, saborizantes incluidos salicilato de metilo, y tampones tales como ácido salicílico.

En un ejemplo, el contenido se puede añadir en el siguiente orden: MAS, goma gellan, premezcla de colorante, suspensión acuosa de bismuto, metilcelulosa y a continuación la premezcla de componentes líquidos minoritarios. Se puede añadir más cantidad de agua después de la premezcla de colorante y después de la suspensión acuosa de bismuto para limpiar el proceso de la presente invención y ayudar a garantizar que el material se ha incorporado a la formulación y después de los componentes minoritarios líquidos para garantizar que se ha conseguido el peso especificado. En algunos ejemplos, la adición de los componentes en este orden puede crear una suspensión líquida con la reología deseada. En un ejemplo, la goma gellan se añade después del MAS y/o metilcelulosa y/o suspensión acuosa de bismuto. En otro ejemplo, la goma gellan se añade antes del MAS y/o la metilcelulosa y/o la suspensión acuosa de bismuto. En otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto se añade antes de la goma gellan y/o MAS y/o metilcelulosa. En otro ejemplo, la suspensión acuosa de bismuto se añade después de la goma gellan y/o metilcelulosa y/o MAS.

Una vez añadidos todos los materiales, la formulación pasa del tanque 14 de mezcla principal y opcionalmente al filtro 17, y a continuación al tanque 18 de almacenamiento. En un ejemplo, el filtro puede ser una malla de 177 micrómetros. El filtro puede eliminar el material en forma de partículas de mayor tamaño no deseado, incluidos aglomerados, que podrían encontrarse en la formulación. En un ejemplo, la formulación puede pasar a través de otro filtro antes de su envasado. En otro ejemplo, la formulación no pasa a través de un filtro.

En otro ejemplo, el sistema de dispersión se puede sustituir o eliminar. Por ejemplo, en un ejemplo, los componentes del sistema de suspensión se añaden directamente al tanque de mezcla principal. En otro ejemplo, los componentes del sistema de suspensión pueden medirse e incorporarse a la formulación sin incorporar aire adicional al proceso. En otro ejemplo, se puede usar una bomba centrífuga (comercializada como una Tri-Blender® de Oliver M. Dean, Inc., Worchester, Massachusetts) que puede extraer polvo de la tolva. En otro ejemplo, se puede utilizar un molino o mezclador de cizallamiento (comercializado por IKA®, Wilmington, NC, EE. UU.). En otro ejemplo, se puede utilizar un eductor de estado sólido (Fox Valve, Dover, NJ, EE. UU.). En otro ejemplo, un dispersor Quadro ZC (comercializado por Quadro Engineering, Waterloo, Ontario, Canadá).

En otro ejemplo, la hélice del tanque 14 de mezcla principal, la bomba 15 de alimentación (comercializada como Bomba de serie Universal I, SPX, Delavan, Wisconsin, EE. UU.), sistema 12 de dispersión y bomba 16 de descarga (comercializada como Bomba de serie Universal I, SPX, Delavan, Wisconsin) agrega fuerza de cizallamiento a la formulación para asegurar un mezclado adecuado.

En un ejemplo, la bomba de alimentación y/o la bomba de descarga pueden ser una bomba de desplazamiento positivo. En otro ejemplo, la bomba de alimentación y/o la bomba de descarga pueden ser una bomba centrífuga. En otro ejemplo más, se puede utilizar una bomba centrífuga como bomba de alimentación y/o la bomba de descarga.

En otro ejemplo, la baja viscosidad de cizallamiento inicial (LSV) de la formulación a 25 °C a una viscosidad de cizallamiento de 0,1/s (s^{-1}), medida según el método de ensayo de la reología descrito en la presente memoria, es superior a aproximadamente 1,5 Pascales por segundo (Pa.s) (aproximadamente 1500 centiPoise (cP)), en otro ejemplo, superior a 1,7 Pa.s (1700 cP), en otro ejemplo, superior a aproximadamente 1,8 Pa.s (aproximadamente 1800 cP), en otro ejemplo, superior a aproximadamente 1,9 Pa.s (aproximadamente 1900 cP), en otro ejemplo, superior a aproximadamente 2 Pa.s (aproximadamente 2000 cP), en otro ejemplo, superior a aproximadamente 2,1 Pa.s (aproximadamente 2100 cP), en otro ejemplo, superior a aproximadamente 2,2 Pa.s (aproximadamente 2200 cP), y en otro ejemplo superior a aproximadamente 2,3 Pa.s (aproximadamente 2300 cP).

Los ejemplos de algunos de los componentes que se pueden usar para fabricar suspensiones según los métodos de la presente invención se relacionan a continuación.

Fase interna

Los métodos de la presente invención pueden usarse para suspender cualquier fase interna, incluidas las sustancias activas, en una suspensión.

5 En un ejemplo, la sustancia farmacéuticamente activa, tal como un agente farmacéutico que contiene bismuto, que puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitativos de agentes farmacéuticos que contienen bismuto pueden incluir aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, dicitrato bismutato tripotásico, subgalato de bismuto, subnitrate de bismuto, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, y mezclas de los mismos. En un ejemplo, la formulación farmacéutica puede contener subsalicilato de bismuto (BSS).

15 Las formulaciones líquidas de la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de un agente farmacéutico que contiene bismuto, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 % y en otro ejemplo de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2,5 %. En otro ejemplo, la formulación puede contener de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % de un agente farmacéutico que contiene bismuto, en otro ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 %.

20 En otro ejemplo, la fase interna puede ser sílice. En otro ejemplo, la fase interna puede ser dióxido de titanio. En otro ejemplo, la fase interna puede ser óxido de zinc. En otro ejemplo, la fase interna puede ser piritona de zinc.

Sistema de suspensión

25 Las formulaciones pueden contener un sistema de suspensión capaz de suspender la sustancia activa, que puede incluir un agente farmacéutico que contiene bismuto y el resto de componentes en un medio acuoso. En un ejemplo, el sistema de suspensión puede añadirse a la formulación en forma de polvo.

30 En un ejemplo, el sistema de suspensión puede tener un componente del sistema de suspensión con un elevado peso molecular. En un ejemplo, el peso molecular del agente de suspensión es superior a aproximadamente 500.000 Daltons, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 1 millón de Daltons, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 1,5 millones de Daltons, y en otro ejemplo superior a aproximadamente 2 millones de Daltons.

35 En otro ejemplo, el sistema de suspensión puede tener un agente de suspensión que está cargado. En un ejemplo, el agente de suspensión puede tener una carga aniónica y, en otro ejemplo, el agente de suspensión puede tener una carga catiónica.

40 En un ejemplo, un agente de suspensión puede ser goma gellan. En un ejemplo, la formulación líquida puede contener de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,1 % de goma gellan, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,06 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,05 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,04 %.

45 En un ejemplo, el sistema de suspensión puede contener silicato de aluminio y magnesio, con la fórmula química $Al_2MgO_5Si_2$, que se encuentra de forma natural en minerales de tipo esmectita tales como colerainita, saponita, safirina, y montmorillonita. En un ejemplo, la formulación puede contener de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 2 % de silicato de aluminio y magnesio, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,2 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,075 % a aproximadamente 0,125 %. En un ejemplo, la formulación contiene aproximadamente 0,3 % o menos de silicato de aluminio y magnesio, en otro ejemplo, aproximadamente 0,25 % o menos, en otro ejemplo, aproximadamente 0,2 % o menos, en otro ejemplo, 0,15 % o menos, en otro ejemplo, 0,10 % o menos, en otro ejemplo, 0,05 % o menos. En un ejemplo, la formulación está exenta de silicato de aluminio y magnesio.

50 En otro ejemplo, el sistema de suspensión puede comprender un polímero de éter de celulosa no iónico. Los ejemplos no limitativos de polímeros de éter de celulosa no iónicos se pueden seleccionar del grupo que consiste en alquilcelulosas (p. ej., metilcelulosa), hidroxialquilcelulosas (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxibutilmetilcelulosa; hidroxietilmetilcelulosa; etilhidroxietilcelulosa), hidroxialquilcelulosas (p. ej., hidroxietilcelulosa; hidroxipropilcelulosa), carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, una combinación de carboximetilcelulosa sódica y celulosa microcristalina (p. ej., Avicel RC-591 de FMC Corp.), y mezclas de las mismas. En un ejemplo, la formulación puede contener alquilcelulosas. En un ejemplo, la formulación puede contener metilcelulosa. En un ejemplo, la formulación puede comprender de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % de polímero de etilo de celulosa no iónico, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % en otro ejemplo, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % y en otro ejemplo de aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 1,3 %.

65 En otro ejemplo, el sistema de suspensión puede incluir un componente seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, una combinación de carboximetilcelulosa sódica y celulosa microcristalina, goma xantana, dióxido de silicio y mezclas de los mismos.

En otro ejemplo, el sistema de suspensión puede incluir una arcilla sintética tal como un silicato laminar coloidal de tipo arcilla (Iaponita) (BYK, Wesel, Alemania). Los ejemplos no limitativos de arcillas de Iaponita pueden incluir silicato de litio y magnesio, silicato de litio, magnesio y sodio, y combinaciones de los mismos.

5 En otro ejemplo, el sistema de suspensión puede incluir bentonita, que son filosilicatos de aluminio absorbente.

10 En otro ejemplo, el sistema de suspensión puede incluir minerales de arcilla seleccionados del grupo del caolín que puede incluir los minerales caolinita, dickita, halosita y/o nacrita; el grupo de la esmectita que puede incluir esmectitas dioctahédricas tales como montmorillonita, nontronita, y/o esmectitas trioctahédricas; el grupo de la illita que puede incluir micas de arcilla; el grupo de la clorita; las arcillas de tipo atapulgita; sepiolita; y combinaciones de los mismos.

Tampones

15 En un ejemplo, la medicación líquida puede contener de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1 % de tampón, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,3 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,15 %. Los ejemplos no limitantes de tampones pueden incluir ácido acético, acetato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido succínico, succinato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, ácido fosfórico, ácido salicílico, y combinaciones de los mismos.

Conservante

25 La formulación puede contener un conservante. Los ejemplos no limitantes de conservantes pueden incluir cloruro de benzalconio, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), alcohol bencílico, sorbato potásico, parabenos, ácido benzoico, ácido sórbico, benzoato de sodio, y mezclas de los mismos. La formulación puede contener de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de conservante, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,1 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,05 %.

Agua

30 Las formulaciones líquidas pueden además comprender de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % de agua, en otro ejemplo, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 93 % a aproximadamente 98 %.

Componentes opcionales

35 Las formulaciones pueden contener componentes opcionales adicionales seleccionados como adecuados para la formulación en particular que se está preparando.

40 Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como componentes opcionales pueden incluir azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; edulcorantes no nutritivos como sacarina, aspartamo, acesulfamo, sacaralosa, y ciclamato; agentes colorantes; agentes saborizantes, tales como salicilato de metilo, aceite de hierbabuena y saborizante de cereza; etc. En un ejemplo, el edulcorante es sacaralosa. En otro ejemplo, el edulcorante puede contener sacarina sódica.

45 Otros aditivos y sustancias activas farmacéuticos compatibles (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, y naproxeno; acetaminofeno; antagonistas del receptor de H₂; antiácidos) pueden incluirse en los componentes opcionales farmacéuticamente aceptables para usar en las formulaciones de la presente invención.

Método de ensayo de densidad

50 Para calcular la densidad de la formulación, se puede usar el siguiente procedimiento. Se usan un medidor de densidad digital DMA 46 (comercializado por Mettler Instrument Corp., Princeton, New Jersey, EE. UU.) y una jeringa LuerLok™ desechable (comercializada por Fisher Scientific, Hampton, New Hampshire, EE. UU.).

55 Llenar lentamente la jeringa para obtener una muestra de aproximadamente 20 ml. Debe haber poco o nada de aire en la jeringa. Asegurarse de que la muestra sea homogénea y no tenga burbujas de aire visibles para obtener resultados precisos. Si la muestra tiene burbujas, obtenga otra muestra o expulse una parte de la muestra para eliminar las burbujas de aire visibles. A continuación, dejar reposar al menos diez minutos para que la temperatura de la muestra se equilibre.

60 Si es necesario, realizar una verificación del instrumento en el momento de utilizar el mismo, según las instrucciones proporcionadas por el fabricante.

65 Inyectar la muestra que se va a medir en la celda del oscilador de la misma manera que para el agua, inyectar la muestra muy lentamente aproximadamente 0,5-1 ml por segundo para evitar la rotura de la frágil celda de vidrio.

La temperatura de equilibrio se alcanza cuando el valor visualizado permanece constante con precisión en la cuarta cifra decimal. Registre el resultado de la pantalla.

Método de ensayo de la longitud media

5 Para calcular el tamaño promedio del diámetro de las partículas y agregados de la presente memoria, incluidos los agregados de goma gellan, se puede usar el siguiente procedimiento. Se puede usar un Horiba LA 910 (comercializado por Horiba Scientific) con el software LA-910 Display Module Versión 1.04.

10 En primer lugar, el LA-910 se enciende y se deja calentar durante 30 minutos. A continuación, se inspecciona el tubo de circulación para detectar posibles grietas y desgastes, y se sustituye si es necesario. También se comprueban las flechas de alineación del láser LED en el lado del instrumento y, si están encendidas menos de tres flechas, se realiza un ajuste manual para la alineación de la luz láser según las instrucciones del manual del instrumento.

15 El ordenador se enciende y el software se abre y se minimiza. Se abre el programa de medida de líquidos y se establece el índice de refracción relativo (RRI) de la muestra analizada. El índice de muchos índices de refracción (RI) se encuentra en el manual del instrumento. Para los materiales no incluidos, este dato se puede buscar en un manual de referencia de sustancias químicas, o póngase en contacto con los servicios técnicos de Horiba para obtener ayuda. El RRI se calcula de la siguiente manera:

$$20 \quad RRI = \frac{RI \text{ de la partícula}}{RI \text{ del dispersante}}$$

25 Después del período de calentamiento, se hace circular agua DI a través del sistema para purgar cualquier partícula o suciedad restante del sistema. A continuación, se llena la copa de muestra hasta aproximadamente 1,27 cm (0,5 pulgadas) por debajo del orificio de drenaje con el líquido portador. El agua será el líquido portador para la mayoría de las muestras, pero puede utilizarse metanol u otros disolventes cuando sea apropiado.

30 Cuando los marcadores de canal están en o cerca del fondo de los canales y no hay interferencia visible, se realiza un “blanco” del líquido portador. Se inicia la agitación y circulación a la velocidad deseada para el tipo de muestra. Si fuera necesario, la característica ultrasónica puede activarse en este momento.

35 Se debe utilizar una muestra representativa bien mezclada, pero no se debe mezclar ni agitar excesivamente, causando burbujas de aire. Inicie la agitación y la circulación. Se incorporan cuidadosamente gotas de la muestra a medir en el líquido portador, supervisando los indicadores del láser He-Ne (línea púrpura) y de la lámpara de tungsteno (línea azul). Cuando las líneas de los indicadores están en la zona verde, lo que indica una cantidad de partículas suficiente para la medición, se hace clic en el icono “measure” (medir) y se registra el tamaño medio de partícula.

Método de ensayo de propiedades reológicas

40 Para medir y calcular la reología, en la inclusión de LSV y la LSV inicial, se puede usar el siguiente procedimiento. Reómetro TA Instrument AR 2000 (comercializado por TA Instruments, New Castle, Delaware) con una configuración Couette (Copa y BOB), acero inoxidable estándar DIN o cilindro concéntrico. El radio interior es 15,18 mm, el radio exterior del rotor es 14,01 mm, la altura sumergida del cilindro es 42,02 mm y la separación es de 5920 µm.

45 La prueba se realiza a 25°, usando una muestra de 23 ml. El procedimiento se realiza con un flujo creciente desde una velocidad de cizallamiento de 0,0100 s⁻¹ a una velocidad de cizallamiento de 100,0 s⁻¹ en 10 puntos/década.

50 Los valores descritos en la presente memoria como los extremos de los intervalos no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. En su lugar, salvo que se indique lo contrario, cada intervalo numérico pretende indicar tanto los valores mencionados como cualesquiera números enteros comprendidos en el intervalo. Por ejemplo, un intervalo descrito como “1 a 10” se refiere a “1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.”

55 Todas las partes, porcentajes y proporciones a las que se hace referencia en la presente memoria y en las reivindicaciones son en peso de la formulación total, salvo que se indique lo contrario.

60 Las dimensiones y valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Sino que, salvo que se indique lo contrario, debe considerarse que cada dimensión significa tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como “40 mm” significa “aproximadamente 40 mm”.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una suspensión líquida farmacéutica que comprende:
 - 5 a. mezclar silicato de aluminio y magnesio con un medio acuoso para formar una primera mezcla;
 - b. mezclar goma gellan con la primera mezcla para formar una segunda mezcla;
 - c. mezclar una suspensión acuosa de bismuto con la segunda mezcla para formar una tercera mezcla;
 - 10 d. mezclar metilcelulosa con la tercera mezcla para formar una suspensión líquida farmacéutica.
2. El método de la reivindicación 1 en donde la suspensión acuosa de bismuto comprende de 5 % a 40 % de subsalicilato de bismuto, preferiblemente de 7 % a 30 % de bismuto, y más preferiblemente de 8 % a 15 % de bismuto.
- 15 3. El método de una cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la suspensión acuosa de bismuto comprende subsalicilato de bismuto que comprende partículas con un diámetro medio de 0,5 μm a 100 μm , preferiblemente de 2 μm a 50 μm , más preferiblemente de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 25 μm .
- 20 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el método se realiza a temperatura ambiente.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la goma gellan es un polvo antes de mezclarse con la primera mezcla.
- 25 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la metilcelulosa es un polvo antes de mezclarse con la tercera mezcla.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el silicato de aluminio y magnesio es un polvo antes de añadirse al medio acuoso.
- 30 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la suspensión líquida farmacéutica comprende agregados de goma gellan con una longitud media de 50 μm a 2000 μm , en preferiblemente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1000 μm , más preferiblemente de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 400 μm .
- 35 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la metilcelulosa se añade utilizando una tolva para contener la metilcelulosa, teniendo la tolva una entrada de tolva para recibir la metilcelulosa y una garganta para distribuir la metilcelulosa la garganta comprende una entrada de garganta para recibir sólidos desde la tolva y una salida de garganta para descargar sólidos desde la garganta en donde está dispuesto un tornillo sin fin orientado verticalmente en la garganta en donde la salida de garganta está conectada a un sistema de dispersión a una conexión y en donde la conexión está prácticamente exenta de aire.
- 40

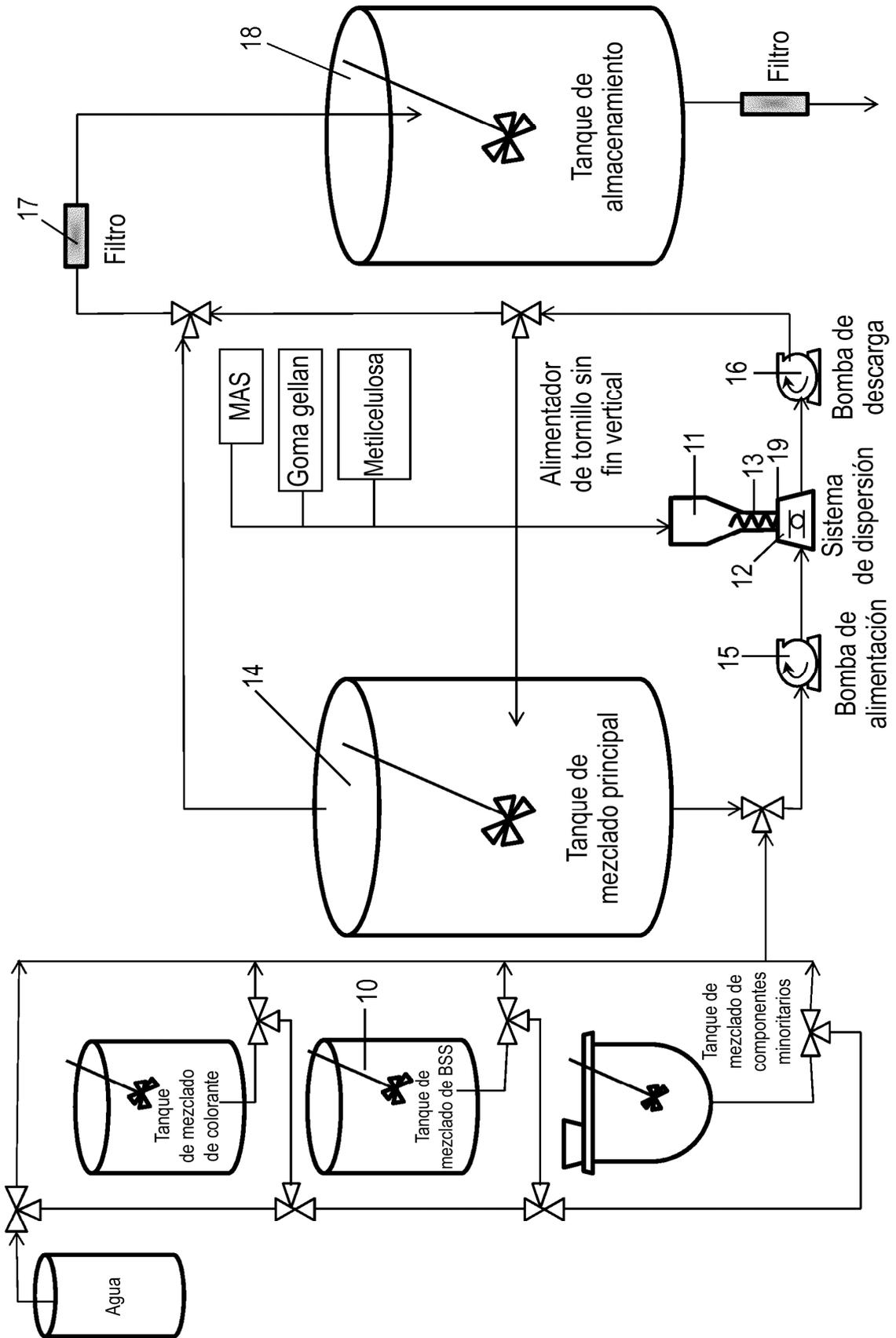


Fig. 1

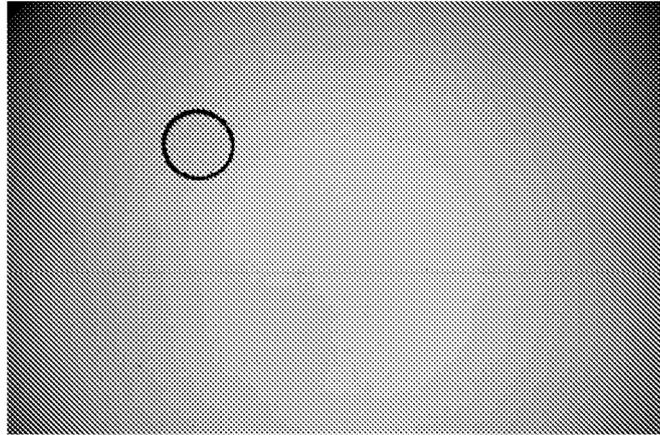


Fig. 2A

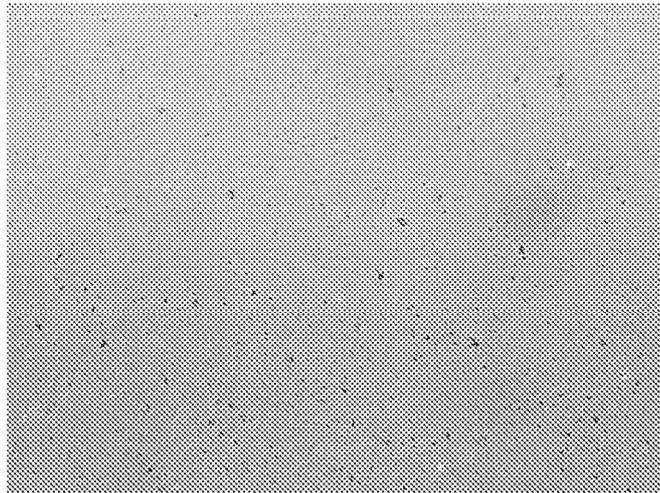


Fig. 2B



Fig. 2C