

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 649**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2014 PCT/EP2014/060950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191410**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2014 E 14728495 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3003278**

54 Título: **Comprimidos de N-acetilcisteína tragables**

30 Prioridad:

29.05.2013 IT MI20130874

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

02.08.2019

73 Titular/es:

**ZAMBON S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso MI, IT**

72 Inventor/es:

**DE LAZZARI, ALESSANDRA y
MORETTO, ALBERTO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 721 649 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

Comprimidos de N-acetilcisteína tragables.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a comprimidos tragables que presentan un contenido elevado de N-acetilcisteína (NAC), en particular comprimidos de los que está ausente el olor sulfuroso.

10 Es conocido que la NAC es una sustancia que presenta una acción mucolítica, que reduce la viscosidad del moco, rompiendo los puentes de disulfuro en las glicoproteínas.

La NAC se administra habitualmente por vía tópica u oral, en forma de aerosol, jarabes, gránulos o comprimidos.

15 La NAC es una molécula ácida caracterizada por un sabor desagradable y un olor sulfuroso, un olor que resulta más fuerte durante las etapas de producción de fármacos que contienen NAC y durante el almacenamiento en recipientes primarios.

20 Tras la administración oral, en el ser humano la NAC es absorbida rápida y completamente en el tubo digestivo (De Caro L., Ghizzi A., Costa R. *et al.*, Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneim. Forsch.* 1989; 39:382-385).

25 El particular tropismo de esta molécula por el tejido pulmonar y las secreciones bronquiales permite lograr concentraciones farmacológicamente activas aproximadamente 3 horas después de ingerir el fármaco. La eliminación de la NAC y sus metabolitos tiene lugar esencialmente a través de los riñones.

30 La NAC puede utilizarse en el curso de enfermedades crónicas del aparato respiratorio, que representa la 3ª causa más común de muerte en Italia y la causa principal de invalidez en la Comunidad Europea. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es la causa principal; se define como una enfermedad pulmonar prevenible y tratable caracterizada por una obstrucción bronquial persistente del flujo de aire, con frecuencia asociada a síntomas extrapulmonares significativos, que pueden contribuir a la gravedad de las manifestaciones clínicas en pacientes individuales.

35 El 20% de la población italiana de más de 65 años de edad presenta COPD, aunque también es un problema no despreciable en los jóvenes, en los que se ha descubierto en estudios epidemiológicos que 10% de las personas jóvenes de entre 20 y 44 años presenta tos y expectoración sin haber desarrollado nunca obstrucción bronquial, mientras que 3.6% presenta síntomas de obstrucción bronquial en estado avanzado.

40 Independientemente de cualquier predicción lógica, la prevalencia global de la COPD se incrementará enormemente cuando se pongan de manifiesto las consecuencias del hábito del tabaquismo (el factor de riesgo principal de desarrollo de la enfermedad) en los países desarrollados, y los costes, que ya son elevados, se incrementarán en proporción al envejecimiento de la población, la mayor prevalencia y el coste de los tratamientos médicos existentes y de la sanidad pública.

45 La COPD es una enfermedad compleja, con muchos componentes implicados en su génesis, entre ellos la hipersecreción mucosal, el estrés oxidativo y la inflamación de las vías respiratorias y los pulmones.

50 El tabaquismo y otros factores de riesgo (exposición ocupacional a polvos, gases y humo, contaminación medioambiental y, en particular en países desarrollados, la contaminación doméstica) dan lugar a una respuesta inflamatoria que es tanto broncopulmonar como sistémica, y es capaz de autoperpetuarse incluso tras la eliminación del agente irritante, por ejemplo tras cesar el hábito de tabaquismo. Algunos estudios recientes parecen indicar que en la COPD la inflamación no se restringe a los pulmones sino que también puede encontrarse sistémicamente, dando lugar de esta manera a signos clínicos extrapulmonares, que incluyen debilidad muscular, enfermedad del sistema cardiovascular, osteoporosis, hipertensión, depresión, deterioro de las funciones cognitivas, alteraciones del sueño, disfunciones sexuales y diabetes.

60 El estrés oxidativo parece desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad; en fumadores y pacientes con COPD se observa un desequilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes en favor de los primeros. Una característica central de la patogénesis de la COPD también es la menor producción de glutatona (GSH, glutatona reducida), un antioxidante importante en los alvéolos y pulmones, provocada por el humo del tabaco.

65 En pacientes afectados de COPD también se produce una hiperproducción de moco por parte de las células caliciformes y las glándulas submucosales, cuya acumulación en las vías respiratorias da lugar a numerosas consecuencias funcionales: disminución del aclaramiento mucociliar, obstrucción de las vías respiratorias, y una predisposición a infecciones respiratorias recurrentes.

La COPD se caracteriza de hecho frecuentemente por episodios en los que los síntomas se agudizan nuevamente, durante los cuales se produce una amplificación de los procesos inflamatorios y oxidativos, que con frecuencia dan como resultado la hospitalización, especialmente en pacientes con la forma más grave de la enfermedad, con el consecuente incremento drástico de la mortalidad (a los 2 años es de 49%, similar al del cáncer de pulmón), empeoramiento de la calidad de vida, y costes directos e indirectos incrementados.

Los agentes mucoactivos pueden alterar las propiedades físicas y químicas de las secreciones bronquiales, ayudando a su expectoración o reduciendo su producción. En individuos que sufren COPD, también se ha demostrado que varios agentes mucolíticos y mucorreguladores utilizados durante un periodo prolongado pueden reducir significativamente el número de episodios agudos repetitivos.

Las propiedades mucoactiva, antiinflamatoria y antioxidante de la NAC hacen que dicho fármaco resulte adecuado para el tratamiento de la bronquitis crónica (CB) y la COPD, en particular en individuos que presentan un grado moderado-grave de la enfermedad con frecuentes episodios agudos que requieren hospitalización.

De hecho, se ha demostrado que, administrada a una dosis de 1200 mg al día (2 comprimidos de 600 mg cada uno), la NAC resulta eficaz y segura en el tratamiento a largo plazo de la COPD.

Se utiliza asimismo NAC a dosis altas como un antídoto en la intoxicación por paracetamol y para controlar la uropatía producida por tratamientos quimioterápicos con iso- y ciclofosfamida.

Descripción detallada de la invención

La mayoría de los insertos de envases para fármacos disponibles comercialmente que contienen NAC mencionan que la posible presencia de un olor sulfuroso no significa que se ha producido algún deterioro en la preparación, sino que es una propiedad específica del principio activo contenido en los mismos.

En el pasado, este efecto desagradable ha desalentado la preparación de formas orales tragables sólidas que contienen NAC en dosis elevadas, tales como, por ejemplo, comprimidos de 600 mg, debido a la necesidad de enmascarar el olor sulfuroso desagradable causado por la presencia de pequeñas trazas de un producto de degradación que presenta olor a azufre utilizando cantidades sustanciales de excipientes.

La cantidad de excipientes que debe utilizarse para este fin generalmente es tan elevada que provoca que los comprimidos sean de un tamaño bastante grande, de manera que resulta difícil y desagradable ingerirlos.

La NAC de dosis altas normalmente se formula de hecho en una forma efervescente y no tragable; de esta manera, el elevado contenido de excipientes (incluyendo saborizantes) puede proporcionar un mejor enmascaramiento del olor sulfuroso liberado por el comprimido.

En cualquier caso, los comprimidos efervescentes se disuelven en agua, con el resultado de que el paciente percibe el sabor muy ácido y desagradable de la NAC.

En un intento de superar estas desventajas, el solicitante ha descrito en la patente europea EP 1 165 065 la preparación de comprimidos que contienen NAC de dosis elevada, caracterizados por un olor sulfuroso reducido, de un tamaño tal que sean fácilmente ingeridos y que evitan el sabor desagradable de la NAC que permanece en la cavidad oral. En estos comprimidos, la NAC se granula con una disolución de aglutinante, mediante un procedimiento húmedo, que incluye una etapa de calentamiento para eliminar el agua añadida a la masa. El granulado obtenido de esta manera puede mezclarse a continuación con excipientes funcionales adecuados, y convertirse en comprimidos.

Para contener el mal olor en la medida de lo posible y limitar su liberación, dichos comprimidos se recubren posteriormente con una película para crear una barrera frente a la difusión del olor sulfuroso desde el interior del comprimido. Los comprimidos descritos en el documento EP 1 165 065 contienen 80% a 95% en peso de NAC con respecto al peso total del comprimido, y de 0.5% a 4% en peso de un agente aglutinante con respecto al peso de NAC, y al ser de tamaño pequeño pueden ingerirse con facilidad.

A pesar del esfuerzo realizado por el solicitante, el problema no ha sido resuelto de una manera completamente satisfactoria, debido a que el olor desagradable todavía puede ser percibido por el paciente antes de administrar el comprimido, en el momento de abrir el blíster, debido a la difusión lenta del olor sulfuroso a través de la película de recubrimiento durante el almacenamiento.

Inesperadamente, en el contexto de la presente invención se ha descubierto que modificando el procedimiento de preparación de comprimidos tragables que contienen NAC de dosis elevada de una manera simple aunque extremadamente eficaz resulta posible obtener comprimidos en los que el olor sulfuroso ya no se encuentra presente.

Este resultado es todavía más sorprendente ya que se ha logrado sin recurrir a la adición de agentes de enmascaramiento y saborizantes conocidos en la técnica farmacéutica con el fin de mejorar la percepción olfativa.

5 Los cambios realizados en el procedimiento de producción implican que en primer lugar ya no resulta necesario utilizar combinaciones complejas de diferentes excipientes farmacéuticamente aceptables, y que una etapa del procedimiento de producción, que resulta cara en términos económicos y de tiempo, tal como la granulación por vía húmeda, puede cambiarse para que resulte una etapa más simple y más económica, tal como la granulación por vía seca.

10 De hecho, como consecuencia de este cambio importante, resulta posible eliminar la etapa de recubrimiento de los comprimidos con película externa, que es una etapa adicional del procedimiento que es cara en términos económicos y de tiempo, sin comprometer, sin embargo, la facilidad de ingestión.

15 En el contexto de la presente invención se ha logrado este brillante resultado mediante la preparación de un granulado obtenido sin la adición de disoluciones acuosas aglutinantes, que comprenden únicamente NAC, que debe mezclarse con el resto de la formulación antes de la compresión. Este granulado se obtiene mediante el compactado en seco de la NAC en una única etapa, evitando de esta manera que el principio activo entre en contacto con agua y con el calor necesario para eliminarla.

20 El granulado de NAC obtenido de esta manera presenta buenas características de compresibilidad, y resulta adecuado para producir comprimidos con un contenido elevado de principio activo, de, por ejemplo, entre 80% y 95% en peso. A continuación, mediante el mezclado de este granulado con excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente con un agente aglutinante adecuado, y comprimiendo la mezcla, resulta posible obtener comprimidos, ventajosamente sin una etapa de formación de película, que son virtualmente inodoros incluso tras un tiempo prolongado de almacenamiento en un blíster. Evitar la formación de película posibilita de hecho la eliminación de otra etapa del procedimiento en la que se encuentran presentes tensiones degradadoras, tales como temperatura y humedad elevadas.

25 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un comprimido tragable según la reivindicación 1, que contiene por lo menos 80% en peso de NAC y excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que dicho comprimido se fabrica según el procedimiento de la reivindicación 12 utilizando un granulado preparado mediante un procedimiento en seco para la granulación del principio activo solo.

30 Este procedimiento permite obtener comprimidos tragables con una dosis elevada de NAC.

35 Los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende agentes aglutinantes, diluyentes, agentes disgregantes, lubricantes, y deslizantes.

Los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un aglutinante en una cantidad de 5% o más en peso con respecto al peso total del comprimido.

40 Los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un diluyente en una cantidad de 5% o más en peso con respecto al peso total del comprimido.

45 Los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un agente disgregante en una cantidad de 5% o más en peso con respecto al peso total del comprimido.

Los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un lubricante en una cantidad de 1% o menos en peso con respecto al peso total del comprimido.

50 Los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un deslizante en una cantidad de 1% o menos en peso con respecto al peso total del comprimido.

Ventajosamente, los comprimidos formulados y producidos según la invención son comprimidos de rápida disgregación y disolución, con propiedades físicas adecuadas.

55 Sorprendentemente, los comprimidos formulados y producidos según la invención no dan lugar a un olor sulfuroso incluso tras un tiempo de almacenamiento prolongado.

60 Además de esto, los comprimidos formulados y producidos según la invención logran un ahorro en los tiempos y costes de producción debido a que el procedimiento de producción para preparar los comprimidos según el documento EP 1 165 065 requiere varias etapas, que incluyen el secado del granulado y la etapa de formación de película en un intento de enmascarar el olor sulfuroso.

65 La expresión "comprimido tragable" se refiere a un comprimido para la administración oral que está destinado a ser tragado como tal o subdividido en dos partes, pero que no se disuelve primero en agua.

Preferentemente, los comprimidos formulados y producidos según la invención comprenden 80% a 95% en peso de

NAC, más preferentemente de 80% a 90% en peso de NAC con respecto al peso total del comprimido.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se incluyen en los comprimidos según la presente invención comprenden:

- 5
- aglutinantes tales como, por ejemplo: hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), metilcelulosa (MC), povidona (PVP), almidones modificados y otros,
 - 10 - diluyentes tales como, por ejemplo: celulosa microcristalina (MCC), lactosa anhidra o monohidrato de lactosa, almidón pregelatinizado, manitol, isomaltosa, sorbitol e hidratos de carbono similares, fosfato dicálcico anhidro o dihidrato de fosfato dicálcico, maltodextrina y otros,
 - 15 - agentes disgregantes tales como, por ejemplo: crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón parcialmente pregelatinizado y otros,
 - lubricantes tales como, por ejemplo: estearato de Ca, estearato de Mg, estearil fumarato sódico, ácido esteárico y otros, y
 - 20 - deslizantes tales como, por ejemplo: sílice coloidal anhidra, talco y otros.

En un aspecto preferido, los comprimidos según esta invención comprenden como agentes aglutinantes, por ejemplo: hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol; como diluyentes, celulosa microcristalina, manitol, isomaltosa o sorbitol; como agentes disgregantes, crospovidona, croscarmelosa sódica; como lubricantes, estearato de Ca, estearato de Mg o estearil fumarato sódico; y como deslizantes, sílice coloidal anhidra o talco.

En un aspecto todavía más preferido, los comprimidos según la presente invención comprenden: como agente aglutinante, hidroxipropilcelulosa; como diluyente, celulosa microcristalina; como agente disgregante, crospovidona; como lubricante, estearato de Mg, y como deslizante, sílice coloidal.

Ventajosamente, los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un aglutinante en una cantidad de entre 5% y 10% en peso con respecto al peso total del comprimido.

Ventajosamente, los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un diluyente en una cantidad de entre 5% y 10% en peso con respecto al peso total del comprimido.

Ventajosamente, los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un agente disgregante en una cantidad de entre 5% y 10% en peso con respecto al peso total del comprimido.

Ventajosamente, los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un lubricante en una cantidad de entre 0.2% y 1% en peso con respecto al peso total del comprimido.

Ventajosamente, los comprimidos según la invención comprenden por lo menos un deslizante en una cantidad de entre 0.2% y 1% en peso con respecto al peso total del comprimido.

Como se ha mencionado anteriormente, los comprimidos según esta invención se preparan según la reivindicación 12 mediante un procedimiento de granulación seca de NAC sola, mediante compactación del polvo. A continuación, el granulado resultante se mezcla con los demás excipientes, y se comprime.

En un aspecto preferido, los comprimidos según la invención contienen una dosis de NAC de entre 400 mg y 600 mg, más preferentemente contienen 600 mg de NAC.

Según la presente invención, los comprimidos que contienen 600 mg de NAC presentan un peso global comprendido entre 700 mg y 800 mg, y preferentemente entre 725 mg y 775 mg.

Preferentemente, los comprimidos según esta invención contienen una cantidad de aglutinante de entre 25 mg y 40 mg, y/o una cantidad de diluyente de entre 40 mg y 70 mg, y/o una cantidad de agente disgregante de entre 25 mg y 40 mg, y/o una cantidad de agente lubricante de entre 5 mg y 10 mg, y/o una cantidad de deslizante de entre 2 mg y 5 mg.

Los comprimidos según la presente invención presentan unas características físicas que satisfacen los requisitos impuestos por las Farmacopeas oficiales. Por ejemplo, la dureza de los comprimidos se encuentra entre 7.5 y 12,5 KP, y/o su friabilidad se encuentra entre 0.10% y 0,70%, y/o su tiempo de disgregación es inferior a 4 minutos.

Además de esto, los comprimidos reivindicados en la presente memoria presentan unas características de disolución *in vitro* que son comparables a las de los comprimidos descritos en el documento EP 1 165 065.

Como demostración de lo expuesto anteriormente, la tabla 1 muestra el porcentaje de NAC que se ha disuelto tras 10 minutos cuando se lleva a cabo el ensayo de disolución *in vitro* de un comprimido preparado según las enseñanzas de la presente solicitud de patente (nueva formulación) y de un comprimido preparado según las enseñanzas del documento EP 1 165 065 (formulación de EP 1 165 065) dentro del intervalo de pH fisiológico (pH 1.2-4.5-6.8).

Se aprecia que ambos tipos de comprimidos proporcionan un porcentaje de principio activo disuelto de 85% o más en peso del contenido declarado en 15 minutos, a todos los pH dentro del intervalo fisiológico, que es lo requerido en el caso de que los perfiles de disolución de los dos tipos de comprimidos de liberación inmediata se consideren similares según la directriz reguladora EMA de referencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1: Guideline on the investigation of Bioequivalence).

Tabla 1

pH	% NAC disuelta nueva Formulación	% NAC disuelta formulación EP 1 165 065
1.2	92	92
4.5	90	94
6.8	85	90

Resulta evidente a partir de lo anterior que las ventajas de la presente invención se refieren en primer lugar a la eliminación del olor sulfuroso de los comprimidos solubles de NAC de dosis elevada ya descritos en la patente EP 1 165 065, y en segundo lugar, a la mejora del procedimiento de producción, que es más simple, más rápido y más barato, sin ninguna diferencia en las características de disolución y físicas del comprimido, tal como se muestra en la tabla 1.

Los comprimidos según la presente invención son particularmente adecuados para la administración en pacientes que sufren CB y COPD.

Particularmente, los comprimidos según la presente invención son particularmente apreciados por los pacientes del sexo femenino, quienes son más sensibles al olor sulfuroso desagradable.

Un objeto adicional de la presente invención es la utilización de un granulado preparado según un procedimiento para la granulación por vía seca de NAC en la preparación de un comprimido tragable inodoro que contiene por lo menos 80% en peso de NAC y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos no limitativos y las siguientes figuras se proporcionan para ilustrar con mayor detalle la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa gráficamente los resultados obtenidos en el ensayo olfativo 2 con el comprimido según la invención.

La figura 2 representa gráficamente los resultados obtenidos en el ensayo olfativo 2 con el comprimido de comparación.

Ejemplo 1 - Preparación de granulado

La NAC se granuló en seco utilizando un compactador de rodillos. En esta máquina tienen lugar dos etapas separadas en el procedimiento; en primer lugar el polvo pasa por dos rodillos contrarrotatorios que, aplicando una fuerza al polvo, lo convierte en una oblea, y, posteriormente, la oblea pasa a través de un pequeño molino provisto de tamices del que sale el granulado calibrado.

Ejemplo 2 - Preparación de los comprimidos

El granulado producido según el Ejemplo 1 se mezcló con hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona y sílice coloidal durante 9 minutos, y posteriormente con estearato de Mg durante otro minuto. La mezcla producida se comprime utilizando una prensa rotatoria para comprimidos aplicando una fuerza de compresión de 20 KN y una precompresión de aproximadamente 3 KN.

Los comprimidos resultantes presentaban una dureza de 7.0 KP, un tiempo de disgregación de 2 minutos, y una friabilidad de 0,2% en peso.

Se prepararon unos comprimidos, presentando cada uno la composición indicada en la tabla 2, siguiendo las enseñanzas en los ejemplos 1 y 2.

Tabla 2

Componentes	Cantidad (mg)	% (en peso)
NAC	600.0	80.00
Crospovidona	37.5	5.00
Celulosa microcristalina	63.5	8.47
Hidroxipropilcelulosa	37.5	5.00
Sílice coloidal anhidra	4.0	0.53
Estearato de Mg	7.5	1.00
Total	750.0	100.00

Ejemplo 3 - Ensayo olfativo 1

5 Para comprobar si se encuentra presente el olor sulfuroso al abrir el paquete de 6 comprimidos preparado utilizando el procedimiento de granulación en seco del principio activo según la invención que presenta la composición representada en la tabla 2, se llevó a cabo un ensayo en el que se seleccionaron convenientemente 30 individuos de tal manera que se descartan fumadores, individuos alérgicos, asmáticos y mujeres embarazadas.

10 Se pidió de los individuos seleccionados que:

1. no presentasen un resfriado o cualquier estado patológico que pudiese comprometer sus facultades olfativas,
- 15 2. no mascasen goma de mascar o comiesen durante por lo menos 30 minutos antes del inicio del ensayo,
3. no comiesen alimentos picantes durante las comidas consumidas antes de los ensayos,
- 20 4. no llevasen perfume, colonia o en ningún caso loción para después del afeitado o esencias olorosas el día del ensayo,
5. utilizasen desodorante sin perfume el día del ensayo,
- 25 6. evitasen la utilización de cosméticos y productos de higiene personal perfumados el día del ensayo,
7. mantuviesen las manos limpias y sin olor el día del ensayo,
8. llevasen ropa sin olor o sin perfume el día del ensayo,
- 30 9. no influyesen sobre otros individuos mediante comentarios sobre las muestras ensayadas.

Dados estos requisitos preliminares, los individuos seleccionados se colocaron en un espacio sin olores (laboratorio olfativo) desprovisto de estímulos sensoriales visibles y auditivos, para permitir que cada uno se concentrase en su tarea específica.

35 Antes de entrar en el laboratorio olfativo, se pidió a los individuos que esperasen en un entorno cómodo y relajante, para reducir el estrés ambiental al mínimo, y se les proporcionó únicamente agua para beber.

40 Tras ser transferidos al laboratorio olfativo, se pidió separadamente a cada individuo que abriese un blíster que contenía 6 comprimidos de 600 mg de NAC preparados según los ejemplos 1 y 2 de la presente invención, y que informasen de la percepción olfativa detectada en el momento de la apertura y al ingerir el comprimido seleccionado de entre los 6 disponibles.

45 Ninguno de los individuos sometidos al ensayo afirmó haber percibido un olor sulfuroso al abrir el paquete, ni haber sido consciente de ningún olor en el momento de ingerir el comprimido.

Ejemplo 4 - Ensayo olfativo 2

50 Se llevó a cabo un ensayo con 6 individuos seleccionados convenientemente y formados para evaluar el mejor comportamiento olfativo ofrecido por los comprimidos preparados utilizando los procedimientos en los ejemplos 1 y 2 y que presentan la composición mostrada en la tabla 2 anterior (en adelante, los comprimidos según la invención) en comparación con los comprimidos preparados según el ejemplo 19 en la patente EP 1 165 065 (en adelante, los comprimidos de comparación).

55 El ensayo olfativo se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo descrito a continuación, utilizando comprimidos almacenados durante por lo menos un año a 25°C y 60% de humedad relativa en el paquete final, que comprendía un blíster de aluminio.

ES 2 721 649 T3

A estos individuos, seleccionados excluyendo fumadores, individuos alérgicos, asmáticos y mujeres embarazadas, se les pidió que:

- 5 1. no presentasen un resfriado o cualquier estado patológico que pudiese comprometer sus facultades olfativas,
2. no mascasen goma de mascar o comiesen durante por lo menos 30 minutos antes del inicio del ensayo,
- 10 3. no comiesen alimentos picantes durante las comidas consumidas antes de los ensayos,
4. no llevasen perfume, colonia o en ningún caso loción para después del afeitado o esencias olorosas el día del ensayo,
- 15 5. utilizasen desodorante sin perfume el día del ensayo,
6. evitasen la utilización de cosméticos y productos de higiene personal perfumados el día del ensayo,
7. mantuviesen las manos limpias y sin olor el día del ensayo,
- 20 8. llevasen ropa sin olor o sin perfume el día del ensayo,
9. no influyesen sobre otros individuos mediante comentarios sobre las muestras ensayadas.

25 Dados estos requisitos preliminares, los individuos seleccionados se colocaron cada uno en un espacio sin olores (laboratorio olfativo) desprovisto de estímulos sensoriales visibles y auditivos, para permitir que cada uno se concentrase en su tarea específica.

30 Antes de entrar en el laboratorio olfativo, se pidió a los individuos que esperasen en un entorno cómodo y relajante, para reducir el estrés ambiental al mínimo, y se les proporcionó únicamente agua para beber.

Los individuos seleccionados entraron en el laboratorio olfativo uno a uno, y entonces se pidió a cada uno que abriese un blíster que contenía 6 comprimidos según la invención y después un blíster que contenía 6 comprimidos de comparación, y que describiesen la percepción olfativa experimentada según el método descrito a continuación:

35 P1: percepción instantánea del olor sulfuroso en el momento de abrir el blíster, manteniendo el blíster aproximadamente a 50 cm de la cara (para simular el procedimiento normal mediante el cual el paciente abre los blísters),

40 P2: percepción del olor sulfuroso del blíster abierto que contiene el comprimido, aproximadamente a 5 cm de la nariz,

P3: percepción del olor sulfuroso manteniendo el comprimido en la mano a una distancia de aproximadamente 5 cm de la nariz.

45 Los resultados se expresaron usando la escala de evaluación siguiente:

- 5 = olor desagradable muy fuerte,
- 4 = olor desagradable claramente perceptible,
- 50 3 = olor desagradable bastante perceptible,
- 2 = olor ligeramente desagradable apenas perceptible,
- 1 = olor imperceptible y ninguna percepción desagradable.

55 Los resultados obtenidos en el ensayo olfativo de comparación se han resumido en las tablas 3 y 4, a continuación. Las figuras 1 y 2 representan gráficamente los resultados en las tablas 3 y 4.

TABLA 3

Comprimidos según la invención			
Individuo	P1	P2	P3
1	1	1	2
2	1	2	1.5
3	1	2	2
4	1	1.5	2
5	1	2	1
6	1	1	1

TABLA 4

Comprimidos de comparación			
Individuo	P1	P2	P3
1	3	4	4
2	3	5	4.5
3	2.5	4	3
4	4	4	3
5	2	3	2
6	4	5	3

- 5 Los resultados obtenidos mostraron que la percepción del olor sulfuroso liberado por los comprimidos según la invención era apreciablemente menor que la percepción obtenida de los comprimidos de comparación, incluso tras un periodo de almacenamiento prolongado en el blíster original.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido tragable que comprende por lo menos 80% en peso de N-acetilcisteína y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende aglutinantes, diluyentes, agentes disgregantes, lubricantes, y deslizantes, caracterizado por que dicho comprimido se fabrica utilizando un granulado preparado mediante un procedimiento de granulación en seco de la N-acetilcisteína sola, y en el que dicho comprimido comprende un granulado de N-acetilcisteína sola, por lo menos un aglutinante en una cantidad de 5% o más, por lo menos un diluyente en una cantidad de 5% o más, por lo menos un agente disgregante en una cantidad de 5% o más, por lo menos un lubricante en una cantidad de 1% o menos, por lo menos un deslizante en una cantidad de 1% o menos, en peso con respecto al peso total del comprimido.
- 10
- 15 2. Comprimido según la reivindicación 1, en el que dichos aglutinantes se seleccionan de entre el grupo que comprende hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), metilcelulosa (MC), povidona (PVP), almidones modificados y otros.
3. Comprimido según la reivindicación 1, en el que dichos agentes disgregantes se seleccionan de entre el grupo que comprende crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón parcialmente pregelatinizado y otros.
- 20 4. Comprimido según la reivindicación 1, en el que dichos lubricantes se seleccionan de entre el grupo que comprende estearato de Ca, estearato de Mg, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y otros.
- 25 5. Comprimido según la reivindicación 1, en el que dichos deslizantes se seleccionan de entre el grupo que comprende sílice coloidal anhidra, talco y otros.
- 30 6. Comprimido según la reivindicación 1, en el que dichos diluyentes se seleccionan de entre el grupo que comprende celulosa microcristalina (MCC), lactosa anhidra o monohidrato de lactosa, almidón pregelatinizado, manitol, isomaltosa, sorbitol e hidratos de carbono similares, fosfato dicálcico anhidro o dihidrato de fosfato dicálcico, maltodextrina y otros.
- 35 7. Comprimido según la reivindicación 1, comprendiendo dicho comprimido por lo menos un aglutinante seleccionado de entre el grupo que comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol; por lo menos un diluyente seleccionado de entre el grupo que comprende celulosa microcristalina, manitol, isomaltosa o sorbitol; por lo menos un agente disgregante seleccionado de entre el grupo que comprende crospovidona o croscarmelosa sódica; por lo menos un lubricante seleccionado de entre el grupo que comprende estearato de Ca, estearato de Mg o estearil fumarato de sodio y por lo menos un deslizante seleccionado de entre el grupo que comprende sílice coloidal anhidra o talco.
- 40 8. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho comprimido comprende una cantidad de N-acetilcisteína entre 400 mg y 600 mg.
9. Comprimido según la reivindicación 8, en el que dicho comprimido comprende una cantidad de 600 mg de N-acetilcisteína.
- 45 10. Comprimido según la reivindicación 8 o 9, para la utilización en pacientes que padecen CB y/o COPD.
11. Comprimido según la reivindicación 10, en el que los pacientes son del sexo femenino.
- 50 12. Procedimiento para la preparación de un comprimido tragable según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho procedimiento comprende (a) una etapa de granulación, en la que se obtiene un granulado de N-acetilcisteína mediante la granulación en seco de N-acetilcisteína sola, (b) una etapa de mezclado en la que el granulado de N-acetilcisteína obtenido en la etapa (a) se mezcla con dichos aglutinantes, diluyentes, agentes disgregantes, lubricantes, y deslizantes, y (c) una etapa de compresión en la que la mezcla obtenida en la etapa (b) se comprime en dicho compresor de comprimidos.

Figura 1

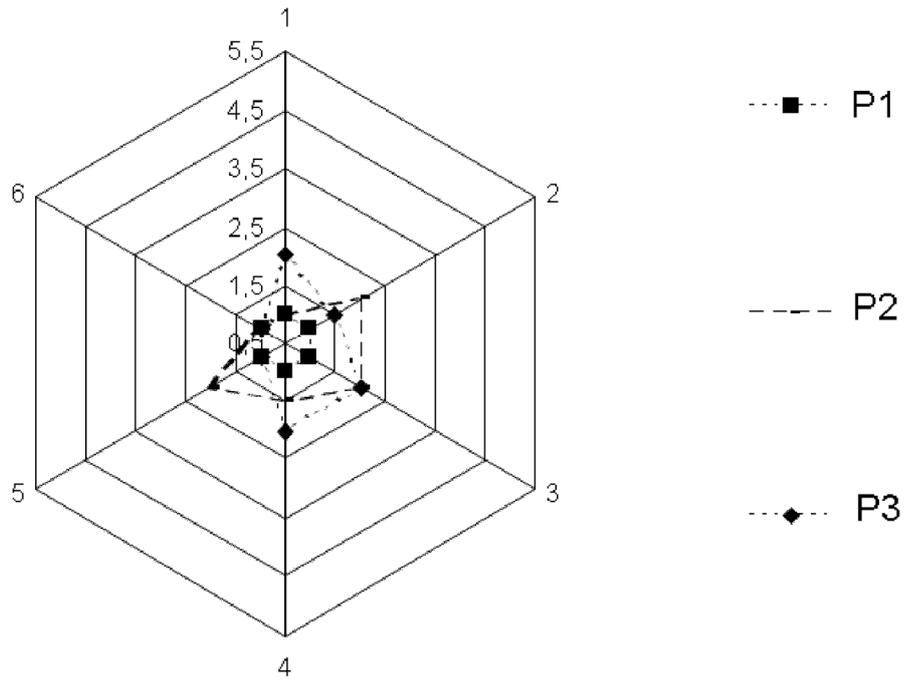


Figura 2

