

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 336**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01)
A61K 33/08	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2018 PCT/KR2018/004305**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2018 WO18190659**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2018 E 18783778 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.02.2022 EP 3610857**

54 Título: **Suspensión que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y procedimiento de preparación de la misma**

30 Prioridad:

13.04.2017 CN 201710240597

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2022

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.0%)
35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623, KR y
LIAONING DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO.,
LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHANG, YE;
LI, QING RI;
SEOL, SANG HO;
LI, TIE y
TONG, CHAO**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 908 336 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

Suspensión que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y procedimiento de preparación de la misma

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una suspensión que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y un procedimiento para preparar la misma.

10 Antecedentes

Una formulación compuesta de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio se usa ampliamente en todo el mundo porque tiene una excelente capacidad antiácida, no hay interacción entre dos ingredientes, no interactúa con los alimentos, el alcohol y otros antiácidos y no causa hipersecreción ácida de rebote ni alcalosis metabólica.

15 En general, se prefieren las suspensiones a las tabletas o el polvo, porque las suspensiones líquidas se disuelven más rápida y eficazmente y tienen una excelente capacidad para reaccionar con el ácido estomacal y neutralizarlo.

20 Sin embargo, para preparar una suspensión, debe tenerse en cuenta que las partículas sólidas no sedimentan fácilmente incluso si la formulación se deja sin tratar, y las partículas sedimentadas no forman una torta, que es un sedimento duro, y se redispersan fácilmente. Cuando la formulación se agita antes de su uso, las partículas deben redispersarse. Además, también debe tenerse en cuenta la textura, la facilidad de envasado/llenado y la prevención de la contaminación microbiana cuando un paciente toma la formulación.

25 Para estabilizar una suspensión dispersa en una solución, a menos que se prepare y tome inmediatamente, es necesario utilizar una gran cantidad de agente de suspensión. Sin embargo, si se usa una gran cantidad de agente de suspensión, la biodisponibilidad generalmente puede cambiar y, por lo tanto, es deseable reducir la cantidad de agente de suspensión.

30 Con respecto a la selección de un agente de suspensión que se pueda usar en la preparación de una suspensión, la patente coreana No. 10-0726690 (documento de patente 1) muestra que un agente de suspensión tiende a sufrir una gelificación térmica en el rango de temperatura utilizado en un proceso de pasteurización, ya está restringido que la elección de un agente de suspensión disponible interactúe con los iones metálicos, y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se usa más generalmente porque generalmente se considera que la HPMC es más adecuada debido a la miscibilidad con un antiácido (iones metálicos) y pasteurización a una temperatura suave como de 60 a 70 °C. También muestra que, cuando se usa hidroxietilcelulosa como agente de suspensión, la esterilización se puede realizar fácilmente a baja temperatura sin temor al endurecimiento del agente de suspensión.

40 También el documento WO 00/40254 describe una composición para el tratamiento oral de trastornos gastrointestinales en forma de suspensión que comprende aceglutamida de aluminio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y carragenina.

45 Sin embargo, en los documentos de la técnica anterior, incluido el documento de patente 1 y el documento WO 00/40254, no se informa de que el uso de una combinación específica de agentes de suspensión pueda mejorar los problemas de velocidad de sedimentación y textura de una suspensión.

Divulgación

50 Problema técnico

La presente invención se refiere a una suspensión que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, que pueden mejorar la velocidad de sedimentación, la textura y la viscosidad de la suspensión, y un procedimiento para preparar la misma.

55 Solución técnica

60 Generalmente, se ha usado como agente de suspensión usado en una composición de suspensión acuosa que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, un agente de suspensión a base de celulosa tal como HPMC, y, en la mayoría de los casos, se ha usado un solo agente de suspensión.

65 Sin embargo, los inventores encontraron que un solo agente de suspensión tiene problemas en, por ejemplo, la velocidad de sedimentación y la textura de una suspensión, y para resolver estos problemas, se usó una combinación específica de agentes de suspensión mixtos y, por lo tanto, se mejoran los problemas en, por ejemplo, la velocidad de sedimentación y la textura de la suspensión.

Específicamente, la presente invención proporciona una composición de suspensión acuosa que comprende hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, un agente de suspensión mixto y un agente antiespumante, donde el agente de suspensión mixto es una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio y carragenina.

5 Como puede verse en los siguientes ejemplos, en comparación con las composiciones de suspensión acuosa que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa (ejemplo comparativo 1), carragenina (ejemplo comparativo 2), celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (ejemplo comparativo 3) como un solo agente de suspensión, se confirmó que una composición de suspensión acuosa que usa un agente de suspensión mixto que consiste en
10 hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y carragenina es excelente en términos de velocidad de sedimentación y textura.

La composición de suspensión acuosa que comprende el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio se usa para tratar o aliviar la acidez hipergástrica, acidez estomacal, malestar gástrico, distensión gástrica, indigestión
15 (dispepsia), náuseas, vómitos, dolores de estómago, eructos amargos o similares.

En esta composición de suspensión acuosa, el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio se incluyen como antiácidos.

20 En una realización ejemplar de la presente invención, el contenido de cada uno de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, con respecto a la composición de suspensión acuosa, puede ser del 3 al 5% (p/v), pero la presente invención no se limita a ello. Por ejemplo, el contenido de cada uno de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, con respecto a la composición de suspensión acuosa, puede ser de 3,5 a 4,5 % (p/v), por ejemplo, de 3,9 a 4,1 %
25 (p/v). Como referencia, el contenido de hidróxido de aluminio, calculado con Al_2O_3 , puede ser de aproximadamente 1,5 a 2,5% (p/v), lo que puede expresarse como un valor correspondiente a 1/2 del contenido mencionado anteriormente.

La composición de suspensión acuosa según la presente invención incluye una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y carragenina como agente de suspensión mixto.

30 Según una realización ejemplar de la presente invención, el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa, con respecto a la composición de suspensión acuosa, puede ser de 0,4 a 0,9% (p/v). Por ejemplo, el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa, con respecto a la composición de suspensión acuosa, puede ser de 0,45 a 0,9 % (p/v), 0,5 a 0,85 % (p/v), 0,55 a 0,8 % (p/v), 0,55 a 0,75% (p/v), o de 0,6 a 0,7% (p/v).
35

De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, tanto la celulosa microcristalina como la carboximetilcelulosa sódica utilizadas en el agente de suspensión mixto se pueden utilizar en forma de un excipiente como Avicel RC-581, que incluye los dos componentes, o cada uno de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica se puede utilizar como ingrediente independiente.

40 Según un ejemplo de realización de la presente invención, el contenido de la mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, con respecto a la composición de la suspensión acuosa, puede ser del 0,1 al 0,5% (p/v). Por ejemplo, el contenido de la mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, con respecto a la composición de la suspensión acuosa, puede ser de 0,1 a 0,4 % (p/v), por ejemplo, 0,1 a 0,3 % (p/v), 0,1 a 0,25 %
45 (p/v), o 0,1 a 0,2 % (p/v).

Además, la proporción de contenido de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica puede ser de 7:1 a 9:1. Por ejemplo, la proporción de contenido de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica puede ser de 7,5:1 a 8,5:1.

50 Mientras tanto, el contenido de la carragenina, con respecto a la composición de la suspensión acuosa, puede ser de 0,1 a 0,3% (p/v). Por ejemplo, el contenido de la carragenina, con respecto a la composición de la suspensión acuosa, puede ser, por ejemplo, del 0,1 al 0,25 % (p/v) o del 0,1 al 0,2 % (p/v).

55 El contenido de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3) es preferentemente de 0,02 g/mL, y el contenido de hidróxido de magnesio es preferentemente de 0,04 g/mL.

La composición de suspensión acuosa según la presente invención puede comprender un ingrediente de agente antiespumante, así como los ingredientes descritos anteriormente.

60 En la presente invención, como agentes antiespumantes, se pueden usar simeticona y una resina de silicona, pero la presente invención no se limita particularmente a ellos.

65 Con respecto a la composición de suspensión acuosa, el contenido de simeticona puede ser de 0,01 a 0,05 % (p/v), por ejemplo, de 0,02 a 0,04 % (p/v), y el contenido de resina de silicona puede ser de 0,2 a 0,8. % (p/v), por ejemplo, 0,3 a 0,6 % (p/v), pero la presente invención no se limita a ello. La simeticona se puede incluir en la suspensión en

forma de emulsión de simeticona y, por ejemplo, el contenido de una emulsión de simeticona al 30 %, con respecto a la composición de la suspensión acuosa, puede ser del 0,05 al 0,15 %.

La composición de suspensión acuosa según la presente invención puede comprender además otros aditivos que pueden incluirse en la composición de suspensión. Por ejemplo, se pueden incluir además uno o más de un edulcorante, un conservante, un corrector, un agente saborizante y un agente colorante.

Los ingredientes que se pueden usar como edulcorante, conservante, corrector, agente saborizante y agente colorante no están particularmente limitados, y pueden ser seleccionados adecuadamente por un experto en la materia ordinario.

En una realización ejemplar de la presente invención, un edulcorante puede ser esteviosido, un conservante puede ser acetato de clorohexidina, un corrector puede ser sorbitol y un agente saborizante puede ser esencia de sabor a naranja, pero la presente invención no se limita a ellos.

La composición de suspensión acuosa según la presente invención proporciona una velocidad de sedimentación excelente utilizando un agente de suspensión mixto con una composición específica, que se ha descrito anteriormente.

La composición de suspensión acuosa según la presente invención tiene una velocidad de sedimentación de 0,97 a 1, lo que cumple los requisitos de la Farmacopea. La velocidad de sedimentación en el rango anterior significa que se puede obtener un sistema de dispersión uniforme junto con la estabilidad física de la suspensión. En una suspensión compuesta insoluble en agua que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, una suspensión con un sistema de dispersión homogénea significa que la biodisponibilidad de un fármaco puede ser reproducida o eficaz.

La composición de suspensión acuosa según la presente invención también proporciona una textura excelente utilizando un agente de suspensión mixto con una relación de composición específica.

La relación de composición del agente de suspensión mixto según una realización ejemplar de la presente invención está asociada con la textura de la composición de suspensión acuosa.

Dado que una composición de suspensión oral tal como la composición de suspensión acuosa según la presente invención contiene partículas en polvo de un fármaco insoluble, la suspensión puede tener una mala textura, lo que puede causar molestias al paciente. Por lo tanto, la textura puede ser un factor muy importante para aumentar el cumplimiento normativo respecto al paciente.

Como puede verse en los siguientes ejemplos, la relación de composición del agente de suspensión mixto según la realización ejemplar de la presente invención mejora significativamente la textura de la composición de suspensión acuosa.

Mientras tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición de suspensión acuosa de acuerdo con la presente invención, que comprende:

a) preparar una primera solución acuosa que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, una segunda solución acuosa que comprende un agente antiespumante y una tercera solución acuosa que comprende carragenina;

b) mezclar la primera solución acuosa y la segunda solución acuosa y agregar y agitar hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la solución mixta;

c) homogeneizar la solución obtenida en el paso b);

d) agregar y agitar la tercera solución acuosa en la solución homogeneizada obtenida en el paso c); y

e) añadir y agitar un aditivo en la solución obtenida en el paso d), añadir agua purificada y cuantificar la solución resultante.

Más específicamente, la composición de suspensión acuosa según la presente invención se puede preparar mediante el procedimiento que se describe a continuación.

1. Preparación de la solución

1.1) Preparación de la Solución 1: Se añadió un corrector al agua purificada y se agitó durante 5 a 10 minutos, se añadió hidroxipropilmetilcelulosa y se agitó durante 5 a 10 minutos, se añadió celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se agitó durante 30 a 60 minutos para confirmar una dispersión completa y luego se deja hinchar;

1.2) Preparación de la Solución 2: Se añadió un agente antiespumante al agua purificada y se agitó durante 10 a 20 minutos, preparando así la Solución 2; y

1.3) Preparación de la Solución 3: Se añadió carragenina al agua purificada y se disolvió agitando durante 20 a 40 minutos a una temperatura de 80 a 100 °C, preparando así la Solución 3.

2. Mezclado

2.1) La Solución 2 se mezcló con la Solución 1 y luego se agitó durante 5 a 10 minutos.

2.2) La solución obtenida en 2.1) se mezcló con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y luego se agitó durante 10 a 20 minutos.

3. Homogeneización

La solución obtenida en 2.2) se homogeneizó de la siguiente manera.

3.1) Primera homogeneización: se fijó una presión primaria de 130 a 150 bar, una presión secundaria de 26 a 30 bar, se homogeneizó la solución y luego se lavó el interior de un homogeneizador con agua purificada.

3.2) Segunda homogeneización: se fijó una presión primaria de 140 a 160 bar, una presión secundaria de 28 a 32 bar, se homogeneizó la solución y luego se lavó el interior de un homogeneizador con agua purificada.

3.3) Tercera homogeneización: se fijó una presión primaria de 160 a 180 bar, una presión secundaria de 38 a 42 bar, se homogeneizó la solución y luego se lavó el interior de un homogeneizador con agua purificada.

4. Cuantificación

4.1) Se añadió la solución 3 a la solución homogeneizada obtenida en 3.3) y luego se agitó durante 10 a 20 minutos.

4.2) Se añadieron acetato de clorhexidina, esteviósido y aroma de naranja a la solución obtenida en 4.1), y luego se agitó durante 5 a 10 minutos.

4.3) La solución resultante se cuantificó con agua purificada y luego se agitó durante 5 a 15 minutos.

En una realización ejemplar de la presente invención, el procedimiento de preparación se describirá como sigue.

1. Preparación de la solución

1.1) Preparación de la Solución 1: Se añadió una solución de sorbitol al agua purificada, se agitó durante 5 minutos, se añadió HPMC y se agitó durante 5 minutos, se añadieron celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se agitó durante 40 minutos para confirmar la dispersión completa, y se deja hinchar;

1.2) Preparación de la Solución 2: Se añadieron una emulsión de simeticona y una resina de silicona al agua purificada y se agitó durante 15 minutos, preparando así la Solución 2;

1.3) Preparación de la Solución 3: Se añadió carragenina al agua purificada y se agitó durante 30 minutos a 90 °C, preparando así la Solución 3.

2. Mezclado

2.1) La Solución 2 se mezcló con la Solución 1 y luego se agitó durante 5 minutos.

2.2) La solución obtenida en 2.1) se mezcló con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y luego se agitó durante 15 minutos.

3. Homogeneización

La solución obtenida en 2.2) se homogeneizó de la siguiente manera.

3.1) Primera homogeneización: se fijó una presión primaria a 140 bar, una presión secundaria a 28 bar, se homogeneizó la solución y luego se lavó el interior de un homogeneizador con agua purificada.

3.2) Segunda homogeneización: se fijó una presión primaria a 150 bar, una presión secundaria a 30 bar, se homogeneizó la solución y luego se lavó el interior de un homogeneizador con agua purificada.

3.3) Tercera homogeneización: se fijó una presión primaria a 170 bar, una presión secundaria a 40 bar, se homogeneizó la solución y luego se lavó el interior de un homogeneizador con agua purificada.

4. Cuantificación

4.1) Se añadió la solución 3 a la solución homogeneizada obtenida en 3.3) y luego se agitó durante 15 minutos.

4.2) Se añadieron un edulcorante, un conservante y un agente saborizante a la solución obtenida en 4.1), y luego se agitó durante 5 minutos.

4.3) La solución resultante se cuantificó con agua purificada y luego se agitó durante 10 minutos.

Efectos ventajosos

Una composición de suspensión acuosa según la presente invención asegura una excelente velocidad de sedimentación usando un agente de suspensión mixto con una composición específica, de modo que el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio insolubles no sedimenten fácilmente, no formen una torta y se redispersen fácilmente. Dado que la composición de suspensión acuosa que tiene una velocidad de sedimentación excelente no solo tiene estabilidad física, sino que también forma un sistema de dispersión homogéneo, se puede asegurar la reproducibilidad o eficacia de la biodisponibilidad. Además, la composición de suspensión acuosa según la presente invención proporciona una textura excelente, aumentando así el cumplimiento normativo respecto al paciente

Modos de la invención

De aquí en adelante, las ventajas y características de la presente invención y los procedimientos para lograr la misma se pueden entender claramente con referencia a la descripción detallada de las realizaciones ejemplares y los dibujos adjuntos.

Ejemplos]

Medición de la viscosidad

Los valores de viscosidad se obtuvieron usando un husillo LV 2(62) a temperatura ambiente (20 a 25 °C) con un viscosímetro Brookfield (BROOKFIELD LVDV-I Prime; número de serie 8570291).

Medición de la velocidad de sedimentación

Se colocó una muestra en un cilindro de masa de 50 mL a temperatura ambiente, se mezcló agitándolo vigorosamente durante 1 minuto y se marcó la altura del contenido, a la que se denominó H_0 , y se estableció la altura final del contenido H después de 3 horas de reposo. Y luego, la tasa de sedimentación se calculó mediante la Ecuación 1 a continuación.

Ecuación 1

Velocidad de sedimentación = H/H_0

Procedimiento de evaluación de la textura.

El panel consistió en un total de diez adultos masculinos y femeninos, y se determinó un promedio sumando los puntajes de cada panelista en base a 10 de 10 puntos por muestra.

Preparación Ejemplo I

Las composiciones de suspensión acuosa de los ejemplos y los ejemplos comparativos se prepararon de acuerdo con el procedimiento de preparación descrito anteriormente.

Ejemplo 1

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,055 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,02 g de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 0,015 g de carragenina, 2,5 g de una solución de sorbitol (concentración: 0,25 g/ml), 0,008 g de simeticona, 0,04 g de una resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 0,98, la viscosidad del producto fue relativamente pequeña, de 470 mPa.s, y la textura fue suave.

Ejemplo 2

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,065 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,02 g de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 0,015 g de carragenina, 2,5 g de una solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de una resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 1,0, la viscosidad del producto fue relativamente pequeña, de 540 mPa.s, y la textura fue suave.

Ejemplo 3

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,055 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,015 g de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 0,01 g de carragenina, 2,5 g de una solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de una resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la tasa de sedimentación del producto fue de 0,98, la viscosidad del producto fue relativamente pequeña, de 600 mPa.s, y la textura fue suave.

Ejemplo 4

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,085 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,01 g de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 0,015 g de carragenina, 2,5 g de una solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de una resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 0,97, la viscosidad del producto fue relativamente pequeña, de 650 mPa.s, y la textura fue suave.

Ejemplo 5

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,045 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,02 g de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 0,03 g de carragenina, 2,5 g de una solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de una resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 0,97, la viscosidad del producto fue relativamente pequeña, de 703 mPa.s, y la textura fue suave.

Ejemplo comparativo 1

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,1 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 2,5 g de solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 0,74.

Ejemplo comparativo 2

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,6 g de carragenina, 2,5 g de solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 1,0, pero la viscosidad del producto fue relativamente grande, es decir, 1.560 mPa.s, y la textura no fue buena.

Ejemplo comparativo 3

Se incluyeron 0,2 g de hidróxido de aluminio (calculado con Al_2O_3), 0,4 g de hidróxido de magnesio, 0,03 g de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, 2,5 g de solución de sorbitol, 0,008 g de simeticona, 0,04 g de resina de silicona, 0,002 g de esteviósido, 0,0015 g de acetato de clorhexidina, 0,5 g de esencia de sabor a naranja y el resto como agua purificada hasta 10 mL. Como resultado de la detección, la velocidad de sedimentación del producto fue de 0,98, pero la viscosidad del producto fue relativamente grande, es decir, 1450 mPa.s, y la textura no fue buena.

Como puede verse en los ejemplos y ejemplos comparativos descritos anteriormente, la presente invención satisface los requisitos de la Farmacopea al aumentar la velocidad de sedimentación de la suspensión de aluminio y magnesio utilizando el agente de suspensión mixto, y la suspensión tenía una textura blanda y, por lo tanto, se toma más fácilmente.

Ejemplo de preparación II

Basándose en el efecto de los agentes de suspensión mixtos que se confirmaron en los Ejemplos 1 a 4, los Ejemplos 6 a 20 se prepararon variando la relación de composición del agente de suspensión mixto con la siguiente composición.

5

Tabla 1

	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Al(OH) ₃ (g)	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98
Mg(OH) ₂ (g)	40	40	40	40	40	40	40	40 g
Emulsión de simeticona, 30 % (g)	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
H.P.M.C. 2208 (4000 cps) (g)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	6,5	6,5	6,5
Carragenina (CST # 7632) (g)	0,5	1	1,5	2	2,5	0,5	1	1,5
Avicel RC-581 (g)	0,5	1	2	3	4	0,5	1	2
D-sorbitol, 70% (g)	250	250	250	250	250	250	250	250
Estevióside (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Resina de silicona (30%) (g)	4	4	4	4	4	4	4	4
Acetato de clorhexidina (g)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Sabor a naranja (g)	5	5	5	5	5	5	5	5
Volumen total (con agua destilada, c.s.p.)	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L

Tabla 2

10

	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
Al(OH) ₃ (g)	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98
Mg(OH) ₂ (g)	40	40	40	40	40	40	40
Emulsión de simeticona, 30 % (g)	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
H.P.M.C. 2208 (4000 cps) (g)	6,5	6,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Carragenina (CST # 7632) (g)	2	2,5	0,5	1	1,5	2	2,5
Avicel RC-581 (g)	3	4	0,5	1	2	3	4
D-sorbitol, 70% (g)	250	250	250	250	250	250	250
Estevióside (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Resina de silicona (30%) (g)	4	4	4	4	4	4	4
Acetato de clorhexidina (g)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Sabor a naranja (g)	5	5	5	5	5	5	5
Volumen total (con agua destilada, c.s.p.)	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L

Se evaluaron la textura y la velocidad de sedimentación de la composición de suspensión acuosa de cada uno de los ejemplos 6 a 20.

Tabla 3

Ejemplo	Textura (1-10 puntos)	Velocidad de sedimentación
Ejemplo 6	1	1
Ejemplo 7	3	0,99
Ejemplo 8	8	1
Ejemplo 9	9	1
Ejemplo 10	7	0,99
Ejemplo 11	2	0,99
Ejemplo 12	8	1
Ejemplo 13	10	1
Ejemplo 14	9	0,99
Ejemplo 15	7	0,99
Ejemplo 16	8	1
Ejemplo 17	8	1
Ejemplo 18	7	0,99
Ejemplo 19	7	1
Ejemplo 20	6	1

5 Como puede verse en la Tabla 3, todas las composiciones de suspensión acuosa de los Ejemplos 6 a 20 exhibieron una velocidad de sedimentación de 0,99 a 1, lo que indica que exhibieron excelentes velocidades de sedimentación independientemente de la relación de composición de los componentes que constituyen el agente de suspensión mixto.

10 Debido a una tasa de sedimentación tan excelente, el hidróxido de aluminio insoluble y el hidróxido de magnesio no se asientan fácilmente, no forman una torta y se redispersan fácilmente. La composición de suspensión acuosa con una velocidad de sedimentación excelente no solo tiene estabilidad física, sino que también forma un sistema de dispersión homogéneo y, por lo tanto, puede garantizarse la reproducibilidad o eficacia de la biodisponibilidad.

15 Además, para los probadores que tomaron por vía oral las composiciones de suspensión acuosa de los ejemplos 6 a 20, cuanto mayor era la textura, mayor era la puntuación en el rango de 1 a 10 y, como resultado, cuando usó un agente de suspensión mixto con una relación de composición específica. utilizado, se confirmó que se proporcionó una excelente textura a los pacientes, lo que confirma que el cumplimiento normativo respecto al paciente puede aumentar.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de suspensión acuosa, que comprende:
 hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, un agente de suspensión mixto y un agente antiespumante;
 donde el agente de suspensión mixto es una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina,
 carboximetilcelulosa sódica y carragenina.
- 10 2. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde los contenidos de hidróxido de aluminio
 e hidróxido de magnesio son del 3 al 5% (p/v) con respecto a la composición de suspensión acuosa, respectivamente.
3. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa
 es de 0,4 a 0,9% (p/v) con respecto a la composición de suspensión acuosa.
- 15 4. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde el contenido de una mezcla de celulosa
 microcristalina y carboximetilcelulosa sódica es de 0,1 a 0,5% (p/v) con respecto a la composición de suspensión
 acuosa.
- 20 5. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde la proporción de contenido de celulosa
 microcristalina y carboximetilcelulosa sódica es de 7:1 a 9:1.
- 25 6. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde el contenido de carragenina es de 0,1 a
 0,3% (p/v) con respecto a la composición de suspensión acuosa.
- 30 7. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde, con respecto a la composición de
 suspensión acuosa,
 el contenido de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio es del 3 al 5% (p/v),
 el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa es de 0,4 a 0,9% (p/v),
 el contenido de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica es de 0,1 a 0,5% (p/v),
 y
 el contenido de carragenina es de 0,1 a 0,3% (p/v).
- 35 8. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde, con respecto a la composición de
 suspensión acuosa,
 el contenido de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio es del 3,5 al 4,5 % (p/v),
 el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa es de 0,45 a 0,85% (p/v),
 el contenido de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica es de 0,1 a 0,4% (p/v),
 y
 el contenido de carragenina es de 0,1 a 0,25% (p/v).
- 40 9. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, donde el agente antiespumante incluye
 simeticona y una resina de silicona.
- 45 10. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 9, donde, con respecto a la composición de
 suspensión acuosa, el contenido de simeticona es de 0,01 a 0,05 % (p/v) y el contenido de resina de silicona es de
 0,2 a 0,8 % (p/v).
- 50 11. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, que comprende además uno o más
 seleccionados de un edulcorante, un conservante, un corrector y un agente colorante.
- 55 12. Procedimiento para preparar la composición en suspensión acuosa de la reivindicación 1, que comprende:
 a) preparar una primera solución acuosa que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina
 y carboximetilcelulosa sódica, una segunda solución acuosa que comprende un agente antiespumante y una tercera
 solución acuosa que incluye carragenina;
 b) mezclar la primera solución acuosa y la segunda solución acuosa mientras se agita, y agregar y agitar
 hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la solución mixta agitada;
 c) homogeneizar la solución obtenida en el paso b); y
 d) agregar y agitar la tercera solución acuosa en la solución homogeneizada obtenida en el paso c); y
 e) añadir y agitar un aditivo en la solución obtenida en el paso d), añadir agua purificada y cuantificar la
 60 solución resultante.