



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 333 308**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02795719 .0**

(96) Fecha de presentación : **03.12.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1461015**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2004**

(54)

Título: **Composiciones que contienen ambas antihistaminas sedantes y no sedantes.**

(30)

Prioridad: **05.12.2001 US 12202**

(73)

Titular/es: **Collegium Pharmaceutical, Inc.
400 Highland Corporate Drive
Cumberland, Rhode Island 02864, US**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.02.2010

(72)

Inventor/es: **Hirsh, Mark**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.02.2010

(74)

Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 333 308 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

Composiciones que contienen ambas antihistaminas sedantes y no sedantes.

5 **Campo de la invención**

La presente invención trata de composiciones que comprende antihistamínicos sedantes y no sedantes. Más particularmente la invención trata de composiciones conteniendo antihistamínicos sedantes en inmediata forma libre y no sedante antihistamínico en retardada-libre forma o conteniendo el antihistamínico no sedante en inmediata libre forma y el antihistamínico sedante en forma retardada-libre. La invención tratará más adelante de los métodos de inhibición para liberar las histaminas por administración de composiciones para sujetos mamíferos.

Antecedentes de la invención

La hipersensibilidad es una respuesta inmune después de la exposición a un antígeno. La hipersensibilidad generalmente causa daño en el tejido. Las reacciones típicas hipersensitivas son rinitis alérgicas, conjuntivitis alérgicas, urticaria, sarpullidos, sinusitis, angioedema, y anafilaxis. Las antihistaminas, normalmente clasificadas como receptores antagonistas H_1 , son usadas para la profilaxis y alivio de los síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

El término “antihistamina” es generalmente aplicado a la Histamina H_1 receptora antagonista. Hay dos tipos de antihistaminas: las antihistaminas antiguas (primera generación de antihistaminas, están asociadas con el problemático sedativo y efectos anti-muscarínicos y son frecuentemente llamados antihistaminas sedantes. Estas viejas antihistaminas son diferenciadas de las nuevas (segunda generación) antihistaminas las cuales son diseñadas como las no sedantes antihistaminas.

Las antihistaminas antiguas están asociadas con los efectos sedantes. Estas antihistaminas son frecuentemente calificadas “primera generación de antihistaminas” o “antihistaminas sedantes”. La “segunda generación de antihistaminas” las cuales están fundamentalmente desprovistas de efectos sedantes, usan en general el término “antihistaminas no sedantes”. Ambos grupos de antihistaminas son comúnmente usadas. Muchas antihistaminas sedantes son en general usadas y están disponibles sin receta médica en el mercado. La primera generación de antihistaminas típicas incluyen la bromofeniramina, clorfeniramina, dexbromofeniramina, dexclorfeniramina, carbinoxamina, clemastina, defenhidramina, pirilamina, tripelenamina, tripolidina, metdilazina, bromodifenhidramina, prometazina, acetadina, ciproheptadina, difenilpiralina, doxilamina, trimepricina, fenindamina y hidroxicina. Compuestos de segunda generación de antihistaminas son fexofenadina, loratadina, descarboetoxyloraidina, norastemizol, desmetilastemizol, cetiricina, acrivastina, ketotifen, temelatina, elastina, epinasatina, mizolastina, y setastina. Cetiricina, en lugar de ser una antihistamina de segunda generación, tiene un efecto sedativo de bajo a moderado.

El efecto sedativo de las antihistaminas sedantes pueden comprendes desde ligeras ensoñaciones a un profundo sueño. Las sedaciones diarias pueden ser un problema en especial para personas que conducen o operan con maquinaria. En vistas de estos problemas con las antihistaminas sedantes, las antihistaminas no sedantes han sido desarrolladas. Este grupo de compuestos tiene o no un efecto sedativo y ha reemplazado la primera generación de antihistaminas especialmente para las de uso diario. La mayor desventaja de las no sedantes antihistaminas es la incidencia con la mezcla con drogas peligrosas arritmias ventriculares las cuales guían a la retirada de dos antihistaminas no sedantes del mercado.

Aunque las antihistaminas no sedantes han sido usadas ampliamente para el control diario de alergia, los efectos sedativos de las antihistaminas tienen más utilidad en los pacientes que sufren insomnio o pacientes que necesitan un buen descanso nocturno. Es ventajoso administrar antihistaminas sedantes en combinación con un descongestionante como la fenilefrina desde descongestionantes como fenilefrina a menudo estimulan el nerviosismo y ansiedad en un paciente. Esta definida ventaja puede ser encontrada para cada una de las “antihistaminas de primera generación” y “antihistaminas de segunda generación”.

Hay un número de referencias la cuales revelan la combinación de una antihistamina con un anticongestivo. La patente U. S. 5,314,697 para Kwan *et al* revela composiciones que contienen antihistamina loratidina no sedante y anticongestionante pseudoefedrina. Tales composiciones incluyen la loratidina en una película que cubre el núcleo de pseudoefedrina y ésta se libera por un extendido periodo. No hay mención en esta referencia de una composición que contienen ambas antihistaminas sedantes y no sedantes.

El efecto secundario más común de la antihistamina sedante es CNS depresión con efectos que varían desde un ligero sueño hasta el más profundo sueño. Las antihistaminas sedantes también pueden causar mareos y falta de coordinación. Estas propiedades sedantes de la primera generación de antihistaminas interfieren con el normal funcionamiento de los pacientes sufriendo manifestaciones alérgicas. Estos pacientes tienen que estar alerta para continuar el paso del día. Por lo tanto, el uso de la primera generación de antihistaminas a pesar de su únicas y útiles propiedades antihistamínicas han sido limitadas. U. S. Patente 6,114,646 de Harris y al revela composiciones conteniendo las antihistaminas no sedantes desloratidinas las cuales podrían contener un descongestionante incluyendo fenilefrina, pseudoefedrina y fenilpropolamina. Tales composiciones son administradas a pacientes aquejados con una inflamación alérgica superior nasal para tratar o prevenir el desorden del sueño. A menudo la inflamación del conducto alérgico superior nasal está asociado con rinitis alérgica. No hay mención en esta referencia para preparar composicio-

nes que contienen ambas antihistaminas sedantes y no sedantes o el uso de tales composición para inhibir la liberación de histamina durante el día y noche.

U.S. Patente 6,051,585 de Weinstein *et al* revela composiciones administradas una vez al día en simples dosis orales conteniendo antidescongestionantes y una antihistamina incluyendo una antihistamina no sedante tal como la loratadina o fexofenadina. No hay indicio en esta referencia para preparar una composición que incluye ambas antihistaminas sedantes y no sedantes en inmediata forma libre y otra forma libre retardada.

U. S. Patente 6,086,914 de Weinstein *et al* revela las composiciones de antihistaminas que contienen una antihistamina no sedante como un agente específico anticolinérgico. Ejemplos favoritos de tales agentes anticolinérgico específicos incluyen extractos de belladona como la atropina y escopolamina. La invención reivindicada en esta patente es para "una fundamental formulación oral no sedante incluyendo ambas antihistaminas, una limitada en sedación y propiedades anticolinérgicas y otra con agente específico anticolinérgico". Ninguna de los agentes anticolinérgicos revelados en esta referencia en combinación con una antihistamina no sedante es en sí misma una antihistamina sedante. Estos agentes no son antihistaminas sedantes. Las composiciones en la patente son reveladas como "fundamentalmente no sedantes". Tal no es el caso con las composiciones acorde a la presente invención la cual son composiciones sedantes a veces siguiendo la administración de la medicación del paciente.

U. S. Patent 5,648,358 de Mitra revela composiciones de antihistaminas que podrían contener una mezcla de una o más antihistaminas sedantes incluyendo clemastina fumarato como una adicional antihistamina sedante y una antihistamina no sedante como la loratidina. Las composiciones también contienen cafeína incluyendo cafeína en la presente composiciones en que podría ser contraria al propósito de la presente invención donde la antihistamina sedante no es revelada a cierto tiempo. En la referencia no hay revelación de liberación retardada de cada antihistamina sedante o antihistamina no sedante acorde con la presente invención.

U. S. Patent 5,827,852 de Russel revela en líneas generales composiciones farmacéuticas cubiertas que podrían incluir mezclas de ingredientes activos incluyendo sedantes y no sedantes antihistaminas. Una vez que no hay revelación de retraso en la liberación de cada antihistamina sedante o antihistamina no sedante acorde a la presente invención.

Objetivo de la invención

El objetivo de esta invención proporcionar una dosis diaria la cual proporciona ambas antihistaminas sedantes y no sedantes para el control diario y nocturno de histamina. Es además objeto de la invención proporcionar una composición para el control diario y nocturno de histamina la cual es liberada desde la cafeína.

Es objetivo de la invención proporcionar una composición que es administrada al paciente un vez al día para mejorar el manejo de la administración y así la tasa de conformidad del paciente. Además la invención proporciona una composición que podría ser diseñada para administrarse una vez al día, o bien por la mañana o en la tarde.

Resumen de la invención

Una primera característica de nuestra invención revela una antihistamina de composición bifásica en una dosis oral diaria o dividida en forma de dosis que contiene:

a) una cantidad efectiva terapéuticamente de una antihistamina sedante inhibe la histamina revelada en una duración de unas 4 a 12 horas, y

b) una cantidad efectiva terapéuticamente de una antihistamina no sedante que inhibe la histamina revelada para una duración de 10 a 12 horas, teniendo una liberación retardada, para liberar 4 a 10 horas después de la ingestión.

Alternativamente, una segunda característica de nuestra invención trata de una antihistamina de composición bifásica en unidosis diaria oral o dividida en dosis que comprenden:

a) Una cantidad efectiva terapéutica de antihistamina no sedante para inhibir histamina durante 4 a 12 horas con una liberación de 8 a 12 horas después de su ingestión. Acorde con una de las características reveladas arriba, no hay utilización de cafeína tal que ella podría ser contraria a nuestro desarrollo nocturno de la correcta composición antes de dormir. Una de nuestros enfoques es utilizar las propiedades de antihistaminas sedantes mediante la administración de la misma y ambas proporcionar un efecto antihistaminico y mantener el sueño durante la noche y usar la antihistamina no sedante durante el día. Cuando una composición es administrada correctamente antes de irse a dormir, nosotros utilizamos las propiedades de la antihistamina sedante de las antihistaminas la cual es inmediatamente liberada. De cuatro da diez (por ejemplo de cuatro a seis) horas después cuando el paciente necesita ser despertado, nosotros usamos antihistaminas no sedantes las cuales son liberadas para proporcionar efectos beneficiosos de una antihistamina de ahí que permita al paciente evitar la sedación durante el periodo de tiempo en el que el paciente desea continuar estar alerta para continuar con sus tareas normales como necesariamente durante el día.

Alternativamente cuando una composición es administrada durante el día cuando el paciente debe continuar alerta, nosotros utilizamos antihistaminas no sedantes para administrar una composición donde las antihistaminas no sedantes son inmediatamente liberadas y las antihistaminas sedantes son liberadas horas después cuando el paciente está preparado para dormir.

Así en nuestra invención nosotros utilizamos el efecto negativo de la sedación para la ventaja del paciente en nuestra correcta administración antes de dormir, la cual permite al paciente tener una buena noche de sueño mientras que al mismo tiempo mantiene el control de la histamina alérgica asociada a los síntomas. La mayoría de los pacientes quieren dormir por la noche y nosotros llamamos a la composición donde la antihistamina sedante es inmediatamente liberada P. M. Medicación y la composición donde la antihistamina sedante es liberada muchas horas después de la administración la A. M. Medicación.

En nuestra entrega diaria de P. M. Medicación la antihistamina sedante es liberada substancialmente e inmediatamente una vez ingerida en la noche sobre un periodo de 4 a 12 horas, por consiguiente controla la rinitis y otros síntomas alérgicos y al mismo tiempo induce a la somnolencia y sueño en pacientes así que ellos pueden disfrutar de una buena noche de sueño. El despertar del paciente en la mañana o antes de ella, hace que la liberación de antihistamina no sedantes ocurra en vivo. El efecto de la antihistamina todavía permanece pero no interfiere con el normal funcionamiento.

En nuestra entrega diaria de A. M. Medicación, tomada en la mañana, nosotros estamos retrasando la liberación de la antihistamina sedante en vivo, tal que el efecto sedante con el efecto de la antihistamina aparece en la tarde mientras que el componente de la antihistamina no sedante es liberada una vez inmediatamente ingerida y se mantiene durante el día permitiendo al paciente hacer sus funciones diarias sin la sedación mientras tenga el beneficio de la antihistamina. El componente de la antihistamina sedante es liberada preferentemente de 8 a 12 horas después de la ingestión, por ejemplo desde las 5 a las 9 P.M. cuando el paciente está en casa y planea irse a dormir.

Nosotros podemos incluir agentes tales como analgésicos, anti-tusivos, expectorales, anti-inflamatorios, anti-pyreticos y decongestionantes. Estos agentes nos permite controlar los síntomas que son comunes en una cantidad de pacientes que sufren de rinitis, constipados, gripe, y varias reacciones alérgicas. Estos agentes podrían ser liberados o preferentemente están en forma sostenida. El sostenido es logrado por la formulación de agentes particulares con un control de polímero sujetos-liberados seleccionados de el grupo consistente de metil celulosa, etil celulosa, cera, gomas, acetato de celulosa, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, polímero y copolímeros de ácido acrílico, polímeros y copolímeros de ácido metacrilato, metil acrilato, etil acrilato, metil metacrilato, etil metacrilato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, shellac, acetato de celulos trimellitato, vinil acetato y demás combinaciones.

Ejemplos de antihistaminas sedantes podrían ser empleadas acorde a nuestra presente invención tales como bromfeniramina, clorfeniramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, carbinoxamina, doxylamina, clemastina, difenhidramina, pirilamina, tripelenamina, tripolidina, metdilazina, bromodifenhidramina, prometacina, azatadina, ciproheptadina, doxilamina, trimetoprima, fenindamina, ketotifen, hidroxizina, tazifilina, meclizina, acrivastina, setastina, oxatomida, mequitazina, levocabastina, iodoxamida, AHR 11325, fenindamina, azelastina, y elastina o además sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de antihistaminas no sedantes podrían ser empleados en acorde a nuestra presente invención son fexofenadina, loratadina, descarboetoxi loratadina, astemizola, norastemizola, desmetilastemizola, cetiricina, acrivastina, y temelastina o además sales farmacéuticamente aceptadas.

Ejemplos de descongestionantes que podrían ser utilizados incluyen pseudoefedina, fenilefrina, y además sales de adiciones de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyendo la hidrocloreto, hidrobromuro, bitartrato y tanato. Ejemplos de antitusivos que pueden emplearse en la caramifén (edisilato), dextrometofán (Hpr), codeína (fosfato, sulfato), forminoben, hidromorfona, clorfedanol, carbetapentano, y noscapina. Ejemplos de expectorantes podrían ser empleados incluyen terpinina hidratada, guifenesina (glycerol guaiacolate), bromohexeno, guaicol sulfonato potásico, yoduro potásico, citrato potásico, amonio clorido, N-acetil-cisteína, y ambroxol.

Ejemplos de analgésicos y agentes anti-inflamatorios incluyen ácido acetilsalicílico, salicilato clorina, salicilato de magnesio, diflusalina, acetaminofeno, suprofen, meclofenamato, ácido mefenámico, etodolac, diclofenaco potásico, ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, piroxicam, benoxaprofeno, flubiprofeno, fenbuprofeno, indoprofeno, piroprofeno, oxaprozina, carpsoprofeno, suprofen, alminoprofeno, y tiaprofeno. En las composiciones las cuales son los P. M. Medicaciones antihistamina sedante generalmente tiene una duración de la actividad de 6 a 10 horas y las antihistamina no sedantes generalmente tiene una duración de actividad de 12 a 18 horas. En estas composiciones la antihistamina sedante es liberada inmediatamente una hora después de su administración. La antihistamina no sedante es liberada el próximo día, de 6 a 12 horas siguientes a su administración.

En las composiciones las cuales A. M. Medicamentos, la antihistamina sedante generalmente tiene una duración de la actividad de 6 a 10 horas y las antihistamina no sedante generalmente tiene una duración de 12 a 18 horas. En estas composiciones la antihistamina no sedante es liberada inmediatamente una hora después de la administración. La antihistamina sedante es liberada de 6 a 12 horas siguientes a la administración.

ES 2 333 308 T3

La tasa de retraso en la liberación de la antihistamina no sedante en la P.M. Medicación y el retraso de la liberación de la antihistamina sedante en la A. M. Medicación es controlado por al menos un polímero seleccionado que controla el retraso de la liberación del grupo consistente en etil celulosa, acetato de celulosa, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, polímeros y copolímeros de ácidos acrílicos, polímeros y copolímeros de ácido metacrilato, metil acrilato, etil acrilato, metil metacrilato, etil metacrilato, hidroxipropil acetato de succinato metilcelulosa, shellac, acetato de celulosa trimelitato, vinil acetato, azopolímeros, pectina, chitosan, amilasa, guar gum y zein o además de combinaciones.

Los siguientes ejemplos representan características preferentes acorde a la presente invención. La presente invención no es, sin embargo, limitada en ningún caso por el alcance de los ejemplos específicos:

Ejemplo 1

Formulación de antihistamina sedante/no sedante para administración por la tarde

Antihistamina sedativa: Dexbromfeniramina

Antihistamina no sedante: Loratidina

(A) Preparación de comprimidos de loratidina (esencial). Cada forma de dosis contiene los siguientes ingredientes:

INGREDIENTES	% / UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Loratadina	3 a 5	7
Lactosa	45 - 65	92
Almidón 1500	8 - 18	22
Celulosa microcristalina	15 - 25	35
Estereato magnésico	3 - 1	0.8
Total		156.8 mg

1. Preparar una granulación incluyendo loratidina, lactosa, almidón 1500 y microcristalina celulosa.
2. Lubricar la granulación con estearato de magnesio.
3. Comprimir la granulación en píldoras de unos 156.8 mg de peso usando una máquina de compresión adecuada.

ES 2 333 308 T3

(B) *Capa de píldoras entéricas de loratidina (esencial):*

INGREDIENTES	%/ UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Píldoras de Loratadina	85 - 95	156.8
Eudragit S (Rohm America)	3 - 10	10
Trietil citrato	1 - 4	5
Glicerol monoestearato		0.3
Amonio (de solución 1N)		1.7
Agua purificada	cs(cantidad suficiente)	(para ser evaporada)
Total		173.8 mg

1. Preparar una solución entérica de recubrimiento incluyendo Eudragit, S, trietil citrato, glicerol monostearato y solución de amonio en agua purificada.

2. Las píldoras cubiertas de loratidina (del paso A), con la solución entérica de recubrimiento usando un convencional molde de baño o un aparato de baño fluidizado hasta la deseada cantidad aplicada de recubrimiento.

(C) *Recubrimiento de loratidina de píldoras entéricas recubiertas con una película que contiene dexbromfeniramina maleato:*

INGREDIENTES	%/ UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Píldoras de Loratadina	85 - 95	156.8
Eudragit S (Rohm America)	3 - 10	10
Trietil citrato	1 - 4	5
Glicerol monoestearato		0.3
Amonio (de solución 1N)		1.7
Agua purificada	cs(cantidad suficiente)	(para ser evaporada)
Total		173.8 mg

Formulación:

1. Disolver dexbromfeniramina maleato en ácido maleico en agua purificada y dispersar Opadry en la solución. Las píldoras de loratidina cubiertas de (B) se bañan con una solución que contiene dexbromfeniramina maleato usando un molde de baño o un equipo de baño fluidizado hasta una cantidad deseada de dexbromfeniramina maleato aplicada.

Cada píldora terminada contiene:

(1) 3 mg dexbromfeniramina maleato en el exterior recubrimiento una vez liberada.

(2) 7 mg loratidina la cual es cubierta por una solución entérica para una liberación posterior 4-8 horas después de la toma.

La película puede ser reemplazada por una capa de azúcar o capa comprimida la cual contiene 3 mg de maleato dexbromfeniramina.

ES 2 333 308 T3

Ejemplo 2

Formulación de antihistamina no sedante/sedante para la administración de mañana

Antihistamina sedante: difenhidramina hidrocloreuro

antihistamina no sedante: fexofenadina hidrocloreuro

(A) Preparación de granos de difenhidramina hidrocloreuro: cada dosis contiene los siguientes ingredientes:

INGREDIENTES	%/UNIDAD DE DOSIS(RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Hidrocloreuro de difenhidramina	40 - 70	50
Celulosa microcristalina	30 - 60	35
Metilcelulosa	2 - 5	2.5
Almidón de glicolato sódico	5 - 3	1.5
Agua purificada	Cs	(para ser evaporada)
Total		89

1. Mezcla de difenhidramina hidrocloreuro, microcristalina celulosa, metil celulosa y almidón de sodio glicolato para una uniforme mezcla.

2. Añadir una apropiada cantidad de agua lentamente a la mezcla y mezclar.

3. El granulado que resulta se extrusa a alta velocidad a través de unos platos de 1.0-2.0 mm y esféroide usando un extrusador/esferonizador. Las esferas están secas y el contenido en humedad es menos del 7%.

(B) Recubrimiento entérico de granos de difenhidramina hidrocloreuro

INGREDIENTES	%/UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Gotas de hidrocloreuro de difenhidramina	60 - 90	89
Eudragit S (Rohm America)	5 - 15	12
Trietil citrato	2 - 8	6
Talco	1 - 4	3
Amonio (de solución 1 N)	1 - 3	2.1
Agua purificada	Cs	(para ser evaporada)
Total		112.1 mg

1. Preparar una solución entérica de recubrimiento incluyendo Eudragit S, trietil citrato, talco y solución de amonio en agua purificada.

2. Capa de difenhidramina hidrocloreuro sobre el grano (del paso A) con la solución entérica de recubrimiento usando un molde de baño o un aparato recubridor de baño fluidizado hasta la deseada cantidad de recubrimiento aplicada.

3. Los granos recubiertos pueden ser cubiertos con una película o capa de azúcar usando un convencional método de baño.

ES 2 333 308 T3

(C) Preparación de una granulación conteniendo fexofenadina hidrocloreuro y grano cubierto entérico de difenhidramina hidrocloreuro.

INGREDIENTES	%/ UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS(UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Hidrocloreuro de fexofenadina	25 - 50	90
Almidón 1500 pregelatinizado	5 - 10	20
Celulosa microcristalina	10 - 30	50
Estereato magnésico	2 - 1	0.8
Agua purificada	Cs	(para ser evaporada)
Cápsulas bañadas de hidrocloreuro de difenhidramina	35 - 45	112.1 mg
Total		272.4 mg

1. Mezcla fexofendina hidrocloreuro, almidón pregelatinizado y microcristalina celulosa y granulado de la mezcla con agua purificada. Secado del granulado y molienda hasta el deseado tamaño de partícula.

2. Mezcla fesofenadina hidrocloreuro granulado (paso 1), con granos cubiertos entéricas de difenhidramina hidrocloreuro y mezcla con estearato magnésico.

3. Encapsulado de la mezcla en cápsulas de un tamaño adecuado. Cada cápsula contiene 50 mg difendidramina hidrocloreuro como granos cubiertos entéricas y 90 mg fexofenadine hidrocloreuro como una inmediata liberación del grano.

Nota: la cantidad de diluentes tal como la microcristalina celulosa y almidón pueden ser variadas en orden para rellenar el volumen de una cápsula de tamaño seleccionado.

Cada dosis acabada contiene:

(3) 90 mg fexofenadina hidrocloreuro para la inmediata liberación; y

(4) 50 mg difenhidramina hidrocloreuro la cual es cubierta entéricamente para una liberación retrasada de 8 a 12 horas después de la toma.

ES 2 333 308 T3

Ejemplo 3

Formulación de antihistamina sedante/no sedante más un descongestionante para la toma de la tarde

Antihistamina sedativa: dexbromfeniramina maleato

Antihistamina no sedante: cetiricina

Descongestionante: pseudoefedrina sulfato

(A) Preparación de granos cetiricina: Cada dosis contiene los siguientes elementos:

INGREDIENTES	%/UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Cetiricina	40 - 70	7
Celulosa microcristalina	30 - 60	5
Metilcelulosa	2 - 5	0.5
Croscarmelosa sódica	5 - 3	1
Agua purificada	Cs	(para ser evaporada)
Total		13.5

1. Mezcla de cetirizina, microcristalina celulosa, metil celulosa, y croscarmellosa sódico para formar una uniforme mezcla.

2. Añadir una cantidad adecuada de agua lentamente para la mezcla y granulado.

3. El granulado es extrusado a alta velocidad por un plato 1.0-2.0 mm y esferoide usando un extrusor/esferoide. Las esferas están secas y contienen menos del 7%.

(B) Grano entérico cubierto en cetirizina:

INGREDIENTES	%/UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/ UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Cetiricina	60 - 90	13.5
Eudragit S (Rohm America)	5 - 15	1.8
Trietil citrato	2 - 8	0.9
Talco	1 - 4	0.5
Amonio (de solución 1N)	1 - 3	0.3
Agua purificada	Cs	(para ser evaporada)
Total		17.0 mg

1. Preparar una solución de recubrimiento entérico incluyendo Eudragit S, trietil citrato, talco y solución de amonio en agua purificada.

2. Grano cubiertos de cetiricina (del paso A) con la solución entérica usando un convencional baño de molde o aparato de baño de granos fluidizados hasta la cantidad deseada de baño aplicado.

3. El grano entérico podrían ser recubiertas con una capa protectora o capa de azúcar usando el convencional procedimiento de recubrimiento.

ES 2 333 308 T3

(C) Preparación de granulación conteniendo dextbromfeniramina maleato, pseudoefedrina sulfato, y grano entérico cubiertas de cetirizina:

INGREDIENTES	%/UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Maleto de dextbromfeniramina	5 - 4	3
Sulfato de pseudoefedrina	0 - 20	30
Lactosa	40 - 80	145
Almidón pregelatinizado 1500	5 - 20	25
Celulosa microcristalina	10-30	45
Estereato magnésico	2 - 1	1.1
Agua purificada	Cs	(para ser evaporada)
Cápsulas bañadas de cetirizina	5-20	17
Total		266.1

1. Mezcla dextbromfeniramina maleato, pseudoefedrina sulfato, lactosa, almidón pregelatinizado y microcristalina celulosa y granulado de la mezcla con agua purificada. Secado del granulado y molienda hasta el tamaño deseado.

2. Mezcla dextbromfeniramina maleato granulado (paso 1), con grano entéricas cubiertas de loratadina y mezcla con estearato magnésico.

(D) Preparación de granulado conteniendo pseudoefedrina sulfato:

INGREDIENTES	% UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Sulfato de pseudoefedrina	15 - 40	210
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	10 - 30	100
Hidroxipropil metilcelulosa 2208	35 - 55	350
Etilcelulosa	10 - 30	100
Metilcelulosa	3 - 10	50
Dióxido de sílica	5 - 2	8
Ácido esteárico	2 - 1	6
Estereato magnésico	2 - 1	4
Total		828

1. Preparar una solución de recubrimiento de metilcelulosa en baño.

2. Mezcla pseudoefedrina sulfato, fosfato cálcico dibásico dihidratado, hidroxipropil metilcelulosa 2208, y etilcelulosa y mezcla.

3. Granulado de la mezcla del paso 2 con solución de metilcelulosa del paso 1. Paso del granulado a través de una pantalla con un tamaño deseado de malla.

4. Secado del granulado hasta que la humedad sea inferior al 3.0%.
5. Molienda o pase del granulado seco a través de la pantalla con un deseado tamaño de malla.
6. Mezcla del granulado molido con dióxido de sílica, ácido esteárico y estearato magnésico.

(E) Compresión de la doble capa de las píldoras acabadas usando las granulaciones de los pasos (C) y (D):

INGREDIENTES	%/UNIDAD DE DOSIS (RANGO)	mg/UNIDAD DE DOSIS (UNA TÍPICA FORMULACIÓN)
Granulation (C)	15 - 40	266.1
Granulation (D)	10 - 30	828
Total		1094.1

Un aparato de compresión de píldoras capaz de comprimir una píldora multicapa es usada para comprimir 266.1 mg de granulación (C) en una capa un 828 mg de granulación (D) en la segunda capa. Cada píldora de doble capa terminada contiene las siguientes ingredientes activos:

(1) La primera capa contiene:

- a) 3 mg dexbromfeniramina maleato y 30 mg pseudoefedrina sulfato para la inmediata liberación.
- b) 7 mg cetirizina la cual es cubierta entéricamente para el retraso de la liberación 4-8 horas después de la administración.

2) La segunda capa contiene 210 mg pseudoefedrina sulfato para liberación prolongada sobre 24 horas.

En orden de permitir una fácil ingestión, la cantidad para una unidad de dosis (1094.1 mg) puede ser dividido en píldoras de dos dobles capas en que cada una contiene 547 mg (133 mg granulado C primera capa y 414 mg granulado D la segunda capa). En este caso, el paciente será instruido para tomar dos píldoras en vez de una píldora por dosis.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citadas por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. Este no forma parte del documento de la patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP no reconoce reclamaciones o responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5314697 A, Kwan
- US 6114346 A, Harris
- US 6051585 A, Weinstein
- US 6086914 A, Weinstein
- US 5648358 A, Mitra
- US 5827852 A, Russell

REIVINDICACIONES

1. Una antihistamina de composición bifásica en unidosis de toma diaria oral o dividida en dosis las cuales comprende:
a) una cantidad de efecto terapéutico de antihistamina sedante inhibe la liberación de histamina durante un periodo de 4 a 12 horas, y
b) una cantidad de efecto terapéutico de antihistamina no sedante inhibe la liberación de histamina durante un periodo de 10 a 20 horas, teniendo un retraso en la liberación, la antihistamina no sedante siendo liberada de 4 a 10 horas después de la ingestión.
2. Una antihistamina de composición bifásica en unidosis de toma diaria o dosis dividida comprende:
a) una cantidad de efecto terapéutico de antihistamina no sedante que inhibe la liberación de histamina por una duración de 10 a 20 horas; y
b) una cantidad de efecto terapéutico de antihistamina sedante que inhibe la liberación de histamina por una duración de 4 a 12 horas, con un retraso en la liberación, de 8 a 12 horas después de la ingestión.
3. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 1 o 2 dentro de antihistamina sedante es seleccionada del grupo consistente en bromfeniramina, clorfeniramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, carbinoxamina, clemastina, difenhidramina, pirilamina, tripelenamina, tripolidina, metdilazina, bromodifenhidramina, prometazina, azatadina, ciproheptadina, difenilpiralina, doxilamina, trimeprazina, fenindamina, ketotifeno, hidroxizina, tazarilina, temelastina, meclizina, acrivatina, setastina, oxatomida, mequitazina, levocabastina, lodoxamida, AHR 11325, fenindamina, azelastina y elastina o además sales aceptables farmacéuticamente.
4. La composición de antihistamina definida en reivindicación 1 o 2 donde la antihistamina no sedante es seleccionada del grupo consistente en fexofenadina, loratadina, descarboetoxi loratadina, astemizola, norastemizola, desmetilastemizole, cetiricina, acrivastina, y ternelatina o además sales aceptables farmacéuticamente.
5. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 1 o 2 donde la antihistamina sedante tiene una duración de la actividad de 6 a 10 horas.
6. La composición de antihistamina definida en reivindicación 1 o 2 donde la antihistamina no sedante tiene una duración de la actividad de 12 a 18 horas.
7. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 1 donde la antihistamina sedante es liberada inmediatamente o después de una hora siguiente a su administración.
8. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 1 donde la antihistamina no sedante es liberada de 4 a 6 horas después de su toma.
9. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 1 la cual comprende un efecto terapéutico o al menos un agente seleccionado de el grupo consistente en un agente analgésico, un agente antitusivo, un expectorante, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-piretico y un descongestionante.
10. La composición de la antihistamina definida en la reivindicación 2 donde la antihistamina no sedante es liberada inmediatamente después o una hora siguiente a su administración.
11. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 2 donde comprende al menos un agente seleccionado del grupo consistente en un agente analgésico, un agente antitusivo, un expectorante, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-piretico y un descongestionante.
12. El uso de una cantidad terapéutica efectiva de la composición de antihistamina definida en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para inhibir la liberación de histamina en un paciente.
13. El uso definido en la reivindicación 12 donde el medicamento es administrado durante la tarde o noche y la antihistamina sedante es inmediatamente liberada.
14. El uso definido en la reivindicación 12 donde el medicamento es administrado durante la tarde o noche y la antihistamina no sedante es liberada al día siguiente, 6 a 10 horas siguientes la administración.
15. El uso de la cantidad efectiva terapéuticamente de la composición antihistamina definida en la reivindicación 2 en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la liberación de histamina en un paciente.

ES 2 333 308 T3

16. El uso definido en la reivindicación 15 donde el medicamento es administrado durante el día y la antihistamina no sedante es inmediatamente liberada.

5 17. El uso definido en la reivindicación 15 donde el medicamento es administrado durante el día y la antihistamina sedante es liberada en la tarde o noche, de 8 a 12 horas siguientes a la administración.

18. El uso definido en la reivindicación 13 o 15 donde el paciente sufre de reacción alérgica, rinitis alérgica, constipado común o gripe.

10 19. La composición definida de antihistamina en la reivindicación 1 o 2 donde la parte de retraso de la liberación es lograda con una cubierta del núcleo o granulaciones con al menos un polímero seleccionado que controla la liberación retrasada del grupo consistente en etil celulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros y copolímeros de ácido metacrílico, metil acrilato, etil acrilato, metil metacrilato, etil metacrilato, hidroxipropil metilcelulosa acetato
15 succinato, shellac, celulosa acetato trimellitato, vinil acetato, azo polímeros, pectina, chitosan, amilasa, guar gum, y zein o demás combinaciones.

20 20. La composición de antihistamina definida en la reivindicación 9 o 11 donde el agente analgésico, agente antitusivo, expectorante, agente anti-inflamatorio o descongestionante es mantenido en la forma liberada.

21. La composición definida de antihistamina en la reivindicación 20 donde el efecto de liberación mantenida se logra por formulación del agente analgésico, agente antitusivo, expectorante, agente anti-inflamatorio, o descongestionante con un mantenido control de la liberación del polímero seleccionado del grupo consistente en metil celulosa, etil celulosa, cera, gomas, acetato de celulosa, acetal celulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, polivinil acetato
25 ftalato, ácidos acrílicos de polímeros y copolímeros, polímeros y copolímeros de ácido metacrílico, metil acrilato, etil acrilato, metil metacrilato, hidrocipropil metil celulosa acetato succinato, shellac, acetato celulosa trimellitato, vinil acetato y demás combinaciones.

30

35

40

45

50

55

60

65