



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 077**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01301144 .0**

86 Fecha de presentación : **09.02.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1123699**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2001**

54 Título: **Comprimido y procedimiento para preparar el mismo.**

30 Prioridad: **11.02.2000 US 502594**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **McNEIL-PPC, Inc.**
Grandview Road
Skillman, New Jersey 08558, US

72 Inventor/es: **Luber, Joseph R. y**
Bunick, Frank J.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 286 077 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimido y procedimiento para preparar el mismo.

5 La presente invención se refiere a un comprimido que tiene una configuración de núcleo/cubierta preparado a partir de una mezcla que comprende al menos un principio activo y un aglutinante.

Antecedentes de la invención

10 Los productos farmacéuticos destinados para la administración oral se proporcionan normalmente en forma sólida como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas, o gránulos. Los comprimidos se tragan enteros, se mastican en la boca, o se disuelven en la cavidad oral. Los comprimidos blandos que se mastican o bien se disuelven en la boca se emplean a menudo en la administración de productos farmacéuticos cuando no resulta práctico proporcionar un comprimido para tragarlo entero. Con los comprimidos masticables, el acto de masticar ayuda a romper las partículas del comprimido a medida que se disgrega el comprimido y puede aumentar la tasa de absorción por el tracto digestivo. 15 Los comprimidos blandos también son ventajosos cuando se desea poner un principio activo a disposición por vía tópica en la boca o la garganta tanto para efectos locales como para absorción sistémica. Los comprimidos blandos se utilizan también para mejorar la administración de fármacos en pacientes pediátricos y geriátricos. Los comprimidos blandos diseñados para disgregarse en la boca antes de tragar son particularmente útiles para mejorar la conformidad de los pacientes pediátricos. 20

Generalmente, los comprimidos blandos se preparan por compactación de una mezcla de compuestos de tabulación que incluyen un principio activo, aromatizante, aglutinantes, etc. Se alimenta la mezcla dentro de una cavidad de troquel de una prensa de comprimidos y se forma un comprimido aplicando presión. La dureza del comprimido resultante es una función directa de la presión de compactación empleada y la compactibilidad de los componentes en la formulación. Un comprimido más blando que se muerde más fácilmente, puede prepararse empleando presiones de compactación reducidas. El comprimido resultante es más blando, pero también más frágil, quebradizo y puede trocearse más fácilmente. 25

30 Los comprimidos blandos diseñados para disgregarse en la boca sin masticar se describen por Cousin *et al.*, en la patente estadounidense número 5.464.632, y Wehling *et al.*, en las patentes estadounidenses número 5.223.264 y 5.178.878. Mientras que estos comprimidos blandos para la administración oral se disgregan de forma ventajosa completamente en la boca antes de tragar, tienen la desventaja de ser sumamente friables, requiriendo envasado y manipulación especializada costosa con el fin de evitar la ruptura. 35

Varios trabajadores en el campo han descrito comprimidos masticables que comprenden un principio activo y un material aglutinante polimérico o graso. La solicitud PCT número WO 93/13758 describe comprimidos preparados combinando y comprimiendo un aglutinante que puede fundirse, excipientes, y un principio farmacéuticamente activo dentro de un comprimido, fundiendo el aglutinante en el comprimido, y solidificando el aglutinante. Durante la etapa de fusión, el aglutinante, un material tal como una grasa natural o polietilenglicol, fluye y llena las grietas pequeñas dentro del comprimido. Si se desea un recubrimiento sobre el comprimido, debe recubrirse con un material de recubrimiento en una etapa separada. 40

La patente estadounidense número 4.684.534 describe un comprimido masticable que tiene una cubierta externa más dura y un interior más blando. El comprimido se prepara a partir de aglomerados que comprenden un hidrato de carbono y una pequeña cantidad de un aglutinante de hidrato de carbono tal como maltodextrina, además del principio activo. Los aglomerados se comprimen para proporcionar un comprimido, dando como resultado la cubierta externa más dura que rodea el interior más blando. La dureza de la cubierta externa es del orden de 60 N a 180 N. 45

50 Se ha descubierto ahora que un comprimido, preferiblemente un comprimido blando, que tiene una configuración de núcleo/cubierta, puede prepararse a partir de una mezcla que comprende al menos un principio activo y un aglutinante que tiene un punto de fusión de aproximadamente 20°C a aproximadamente 180°C. Se forma un aglomerado granular a partir de la mezcla, y se calienta para fundir el aglutinante sólo en o cerca de la superficie del aglomerado granular. Se enfría entonces el aglomerado granular de modo que el aglutinante fundido solidifica dentro de la fase continua de una capa fusionada, que rodea y protege el núcleo del comprimido. 55

Sumario de la invención

60 La invención proporciona un procedimiento para preparar un comprimido que comprende un núcleo de aglomerado granular y una capa fusionada que rodea a dicho núcleo, que comprende: a) formar un núcleo de aglomerado granular a partir de una mezcla que comprende al menos un principio activo y un aglutinante que tiene un punto de fusión de aproximadamente 20°C a aproximadamente 180°C; b) calentar el núcleo de aglomerado granular a una temperatura y durante un periodo de tiempo para fundir el aglutinante sólo en o cerca de la superficie del núcleo de aglomerado granular; y c) enfriar el núcleo de aglomerado granular de modo que el aglutinante fundido solidifica dentro de una fase sustancialmente continua de dicha capa fusionada, así como un comprimido preparado mediante un procedimiento de este tipo. 65

La invención también proporciona un comprimido que comprende un núcleo de aglomerado granular y una capa fusionada que rodea dicho núcleo, en el que dicho núcleo y dicha capa fusionada tienen la misma composición que comprende al menos un principio activo y un aglutinante que tiene un punto de fusión de aproximadamente 20°C a aproximadamente 180°C, y adicionalmente en el que dicho aglutinante forma una fase sustancialmente continua dentro de la capa fusionada.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una sección transversal de una parte de la superficie de un comprimido según la invención.

Descripción detallada de la invención

El comprimido se prepara a partir de una mezcla que comprende uno o más principios activos y uno o más aglutinantes. Los principios activos adecuados incluyen productos farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos. Los productos farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, descongestionantes, expectorantes, antitusivos, antihistamínicos, agentes gastrointestinales, diuréticos, broncodilatadores, agentes inductores del sueño y mezclas de los mismos. Los productos farmacéuticos preferidos para su uso como el principio activo incluyen paracetamol, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, aspirina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, maleato de clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, cetiricina, antácidos, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más preferiblemente, el principio activo se selecciona del grupo constituido por paracetamol, ibuprofeno, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenhidramina, clorfeniramina, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio, mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El/los principio(s) activo(s) está(n) presente(s) en la mezcla en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En la determinación de tales cantidades, deben considerarse el compuesto particular que se está administrando, las características de biodisponibilidad del principio activo, el régimen de dosificación, la edad y peso del paciente, y otros factores.

Si el principio activo tiene un sabor desagradable, puede recubrirse con un recubrimiento enmascarador del sabor, tal como se conoce en la técnica. Se describen ejemplos de recubrimientos enmascaradores del sabor adecuados en la patente estadounidense número 4.851.226, la patente estadounidense número 5.075.114, y la patente estadounidense número 5.489.436. También pueden emplearse principios activos de sabor enmascarado disponibles comercialmente. Por ejemplo, pueden usarse en la presente invención partículas de paracetamol que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros mediante un procedimiento de coacervación. El paracetamol encapsulado por coacervación puede adquirirse comercialmente de Eurand America, Inc. Vandalia, Ohio, o de Circa Inc. Dayton, Ohio.

El aglutinante es un material termoplástico que tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 180°C, de manera preferida de aproximadamente 40°C a aproximadamente 140°C, más preferiblemente de aproximadamente 55°C a aproximadamente 100°C. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen grasas tales como manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de semilla de palma, aceite de algodón, aceite de girasol, y aceite de soja, mono, di, y triglicéridos, fosfolípidos, ceras tales como cera de Carnauba, cera espermaceti, cera de abejas, cera de Candelilla, cera de laca, cera microcristalina, y cera de parafina, polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, óxidos de polietileno y derivados, y ésteres de sacarosa. Preferiblemente, el aglutinante se selecciona de aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol, ceras, y mezclas de los mismos.

La cantidad de aglutinante presente en la mezcla es de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso de la mezcla, preferiblemente de hasta aproximadamente el 10 por ciento en peso de la mezcla, más preferiblemente de hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso de la mezcla.

La mezcla puede contener otros componentes convencionales, tales como productos de relleno, que incluyen hidratos de carbono comprimibles solubles en agua tales como dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa, y mezclas de los mismos; aglutinantes secos convencionales como celulosa, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado, y mezclas de los mismos, y en particular celulosa microcristalina; edulcorantes como aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa y sacarina; y lubricantes, tales como estereato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras. La mezcla puede incorporar también adyuvantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, conservantes, aromas, antioxidantes, tensioactivos, y agentes colorantes.

La mezcla de principio activo, aglutinante, y cualquier componente opcional se forma dentro de un aglomerado granular. Esto puede realizarse mediante cualquier procedimiento, incluyendo por ejemplo el uso de tecnología de rodillos de compactación tal como un Chilsonator o rodillo tensor, o mediante tecnologías de moldeado, colada, o extrusión. Preferiblemente, se forma el aglomerado granular por compactación usando una prensa de comprimidos giratoria tal como se conoce en la técnica. En una prensa de comprimidos giratoria, se llena un volumen medido de polvo dentro de la cavidad de troquel, que gira como parte de una "mesa de troquelado" desde la posición de llenado hasta una posición de compactación en la que se compacta el polvo entre un punzón superior e inferior hasta una posición de expulsión en la que se empuja el comprimido resultante desde la cavidad de troquel por el punzón inferior y se guía hasta un conducto de expulsión mediante una barra de "despegue" estacionaria.

ES 2 286 077 T3

Preferiblemente, se prepara el aglomerado granular de modo que el comprimido es relativamente blando, es decir, que puede disolverse en la boca o que se mastica. La dureza del comprimido es preferiblemente de hasta aproximadamente 147,15 Newton por centímetro cuadrado (N/cm²). Más preferiblemente, la dureza del comprimido está en el intervalo de aproximadamente 9,81 a aproximadamente 78,48, lo más preferiblemente de aproximadamente 19,62 N/cm² a aproximadamente 49,05 N/cm². Dureza es un término usado en la técnica para describir la resistencia a la ruptura diametral tal como se mide mediante equipos de prueba de la dureza farmacéutica convencionales, tales como un durómetro Schleuniger. Con el fin de comparar valores a lo largo de comprimidos de diferente tamaño, la resistencia a la ruptura debe normalizarse para la zona de la ruptura. Este valor normalizado, expresado en N/cm², se denomina algunas veces en la técnica resistencia a la tensión de comprimidos. Se encuentra un análisis general de las pruebas de dureza de comprimidos en Leiberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Volumen 2, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., 1990, págs. 213 - 217, 327 - 329.

A continuación, se calienta el aglomerado granular hasta una temperatura y durante un periodo de tiempo para fundir el aglutinante sólo en o cerca de la superficie del aglomerado granular, preferiblemente hasta una profundidad en el núcleo del comprimido de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,0 mm desde la superficie. Durante el calentamiento es crítico que el aglutinante permanezca en la fase sólida por debajo de la superficie del aglomerado granular. De esta manera, el aglutinante fundido en la superficie del aglomerado granular fluye para formar la fase continua de una capa fusionada. En el interior, el núcleo del comprimido permanece sólido y mantiene sus propiedades físicas, incluyendo la dureza. La temperatura de la superficie del comprimido durante la etapa de calentamiento debe estar por encima del punto de fusión del aglutinante, pero por debajo de los puntos de fusión y las temperaturas de descomposición de los otros componentes del comprimido, incluyendo el principio activo. En consecuencia, la temperatura durante el calentamiento está normalmente en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 200°C. El tiempo de calentamiento debe ser mínimo, es decir, del orden de menos de aproximadamente 30 segundos, más preferiblemente inferior a 15 segundos, para garantizar que sólo se funde el aglutinante en o cerca de la superficie del aglomerado granular. Las fuentes de calor adecuadas incluyen un calentador radiante o un láser.

La temperatura y tiempo de enfriamiento son tales como para solidificar el aglutinante fundido. Normalmente, la temperatura durante el enfriamiento es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 0°C, y el tiempo de enfriamiento es de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 segundos.

De forma ventajosa, la capa fusionada forma un recubrimiento protector sin necesidad de la aplicación separada de materiales de recubrimiento. La capa fusionada y el núcleo del comprimido tienen sustancialmente la misma composición, es decir, ambos comprenden el principio activo, el aglutinante, y cualesquiera otros componentes opcionales en las mismas cantidades y proporciones. El comprimido tiene friabilidad mejorada en comparación con un comprimido convencional preparado a partir de un aglomerado granular que contiene los mismos componentes y formado de la misma manera, pero no calentado y enfriado para formar la capa fusionada según la invención. Mientras que la friabilidad del comprimido no tratado, convencional será normalmente superior al 2%, es decir, del 2 - 10%, la friabilidad de los comprimidos preparados según la invención será normalmente inferior al 2%, es decir, del 0 - 0,75%. Se presenta un análisis de la friabilidad de comprimidos en el documento USP 23 (1995) <1216> pág. 1981. Tal friabilidad mejorada permite una mayor flexibilidad en el procesamiento y manejo posterior del comprimido.

Además, puesto que el comprimido de la invención puede comprimirse hasta una dureza inferior bajo presiones reducidas debido a que se beneficia de la protección de la capa fusionada, se reduce la incidencia de fracturar cualquier recubrimiento enmascarador del sabor en las partículas del principio activo. El comprimido de la presente invención proporciona por tanto el enmascaramiento del sabor superior de un comprimido blando, mientras se mantiene la robustez respecto a los procedimientos de manejo, envío y envasado sólo lograda previamente por comprimidos más duros.

La figura 1 muestra una vista en sección transversal de una porción de un comprimido según la invención. El comprimido comprende un núcleo 2 de aglomerado granular bajo una capa 1 fusionada. El núcleo 2 está formado de gránulos sólidos de aglutinante 3a, principio 4 activo y un componente 5 opcional. La capa 1 fusionada contiene gránulos sólidos de principio 4 activo y componente 5 opcional, así como una fase 3b continua de aglutinante.

Pueden aplicarse recubrimientos externos convencionales al comprimido si se desea. Como una ventaja añadida, la capa externa fusionada sirve como una barrera para proteger el núcleo del comprimido del daño por disolventes usados durante procedimientos de recubrimiento externo convencionales. Tales recubrimientos externos comprenden uno o más materiales de recubrimiento de comprimidos convencionales, tales como isomaltosa, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, derivados de celulosa, gomas laca, alcoholes polihidroxilados tales como xilitol, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol, y similares. Se conocen en la técnica una variedad de tales recubrimientos externos, y puede emplearse cualquiera de estos usando técnicas también conocidas en la técnica.

Se ilustran realizaciones específicas de la presente invención mediante los siguientes ejemplos. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes y proporciones proporcionados a continuación son en peso.

65 Ejemplo

Se prepararon comprimidos masticables según la invención y comprimidos comparativos tal como sigue y se evaluaron después para determinar la friabilidad.

ES 2 286 077 T3

Tanto para los comprimidos según la invención como para los comprimidos comparativos, se mezclaron los siguientes componentes, en forma de sólidos, en las proporciones enumeradas hasta que fueron visualmente uniformes:

5	46,3%	Paracetamol recubierto (90% de paracetamol)
	6,25%	Polietilenglicol 8000
	0,65%	Aspartamo
	5,2%	Crospovidona
	2,1%	Ácido algínico
10	0,65%	Bicarbonato de sodio
	0,65%	Aroma
	0,65%	Polvo anhidro de ácido cítrico
	37,1%	Dextratos.

15

Se añadió el siguiente componente adicional a la mezcla, que se combinó de nuevo hasta que fue visualmente uniforme:

20

0,43% Estereato de magnesio.

Se prepararon entonces los comprimidos compactando esta mezcla en una prensa de comprimidos usando mecanizado de 48,6/81,2 cm hasta una dureza de 10 N a 30 N, y un peso de comprimido objetivo de aproximadamente 1200 mg.

25

Se expusieron los comprimidos según la invención a un calentador radiante ajustado a 500°C durante 10 segundos por lado. Se enfriaron entonces los comprimidos hasta temperatura ambiente. Los comprimidos comparativos no se calentaron.

30

Se evaluaron los comprimidos para determinar la friabilidad usando el aparato descrito en el documento USP 23 (1995) <1216> Tablet Friability, pág. 1981. Se evaluaron los comprimidos tras 100 caídas en 4 minutos. Un cien por cien de los comprimidos comparativos se rompió tras 40 revoluciones, mientras que ninguno de los comprimidos calentados según la invención durante 10 segundos por lado se rompió tras 100 revoluciones.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 286 077 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para preparar un comprimido que comprende un núcleo de aglomerado granular y una capa fusionada que rodea a dicho núcleo, que comprende:

a) formar un núcleo de aglomerado granular a partir de una mezcla que comprende al menos un principio activo y un aglutinante que tiene un punto de fusión de 20°C a 180°C;

10 b) calentar el núcleo de aglomerado granular a una temperatura y durante un periodo de tiempo para fundir el aglutinante sólo en o cerca de la superficie del núcleo de aglomerado granular; y

c) enfriar el núcleo de aglomerado granular de modo que el aglutinante fundido solidifica dentro de una fase sustancialmente continua de dicha capa fusionada.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una dureza de hasta aproximadamente 196,2 N/cm².

20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho aglutinante es una grasa, cera, polímero soluble en agua, alcoholes de cadena larga o derivados de los mismos, o una mezcla de los mismos.

25 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho principio activo es paracetamol, ibuprofeno, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenhidramina, clorfeniramina, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio, una mezcla de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha capa fusionada tiene un espesor de 0,01 mm a 2 mm.

30 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho aglutinante comprende menos del 20 por ciento en peso del aglomerado granular.

35 7. Un comprimido que comprende un núcleo de aglomerado granular y una capa fusionada que rodea a dicho núcleo, en el que dicho núcleo y dicha capa fusionada tienen la misma composición que comprende al menos un principio activo y un aglutinante que tiene un punto de fusión de 20°C a 180°C, y adicionalmente en el que dicho aglutinante forma una fase sustancialmente continua dentro de dicha capa fusionada.

8. Comprimido según la reivindicación 7, en el que dicho aglutinante es una grasa, cera, polímero soluble en agua, alcohol de cadena larga, derivado de los mismos o una mezcla de los mismos.

40 9. Comprimido según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que dicha capa fusionada tiene un espesor de 0,01 mm a 2 mm.

45 10. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la friabilidad de dicho comprimido es inferior a aproximadamente el 2,0%.

50

55

60

65

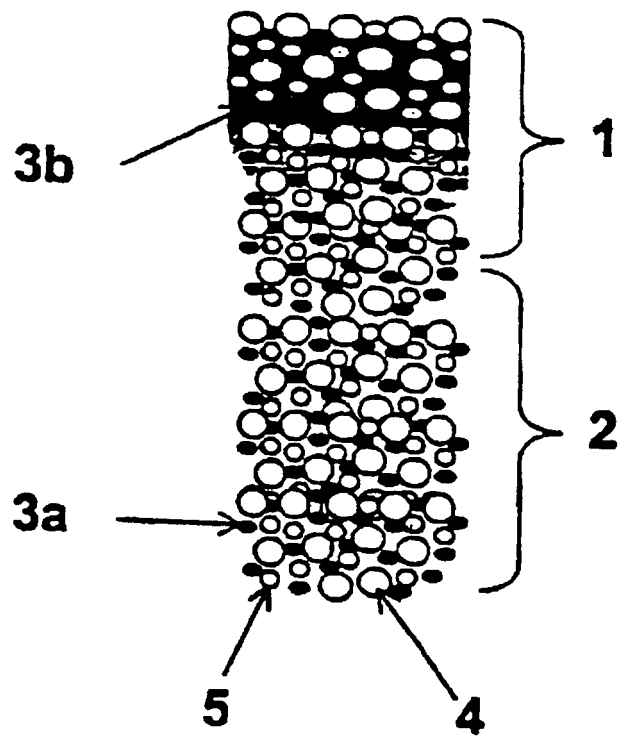


Figura 1