



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 651**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04251530 .4**

86 Fecha de presentación : **17.03.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1459740**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Composiciones que contienen sucralosa.**

30 Prioridad: **18.03.2003 US 391396**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

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

72 Inventor/es: **Szymczak, Christopher E.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 287 651 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 sucralosa.

### 5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una composición para recubrir sustratos, tales como comprimidos y cápsulas, y métodos para producir dichos comprimidos y cápsulas recubiertos.

### 10 **Antecedentes de la invención**

Una preocupación principal en el diseño de formas de dosificación farmacéuticas es preparar medicaciones convenientes, apetitosas, que facilitan la conformidad del paciente con el régimen de dosificación recomendado. Una de las formas de dosificación farmacéutica más populares incluye comprimidos que pueden tragarse. La práctica habitual es recubrir dichas formas de dosificación con sustancias, tales como polímeros formadores de película, grasas, azúcares o gelatina, para facilitar la facilidad de tragado, ocultar un sabor desagradable del comprimido, y/o proporcionar un sabor agradable perceptible al comprimido.

El diseño de una forma de dosificación con un mejor sabor, sensación en la boca u otras características organolépticas, tales como las que proporcionan una "indicación" sensorial para el consumidor de que la medicina puede estar empezando a trabajar, son todos métodos conocidos para obtener el producto preferido por el consumidor. Recientemente en el mercado de las golosinas, pastillas de menta, gomas y tiras para refrescar el aliento, que proporcionan una sensación refrescante en la boca o garganta, se han hecho también especialmente populares para los consumidores.

En el mercado farmacéutico, los agentes de refrigeración se han usado también en formas de dosificación no sólo para satisfacer la preferencia del consumidor por una forma de sabor agradable, sino también para potenciar los beneficios fisiológicos y/o percibidos, por ejemplo, velocidad de alivio, duración del alivio y estética mejorada de la medicina. Por ejemplo, se sabe cómo incluir compuestos de tipo menta volátiles, tales como mentol o aceite de menta, en recubrimientos para comprimidos farmacéuticos tragables para proporcionar al usuario una sensación refrescante. Véase, por ejemplo la Patente de Estados Unidos N° 5.098.715 y la Patente de Estados Unidos N° 5.827.852. Sin embargo, debido al sabor y olor asociados con el uso de dichos compuestos volátiles, el riesgo de abuso es significativo. Otra limitación asociada con el uso de compuestos de tipo menta volátiles son las restricciones de la dieta respecto al uso de menta en ciertas poblaciones de pacientes, por ejemplo, aquellos con enfermedad de reflujo gastro-esofágico ("GERD"). Otra limitación más respecto al uso de dichos compuestos volátiles es un estigma social percibido asociado con el olor de una medicina mentolada en público. Adicionalmente, las formas de dosificación que tienen un olor a "menta" o de tipo mentol pueden confundirse con caramelos y pastillas de menta o pastillas para la tos. En el caso de mascotas que dependen del sentido del olfato o que están discapacitados visualmente, esto podría provocar también la ingestión accidental de una medicación o confusión con otros artículos ingeridos normalmente.

Los agentes de refrigeración se han empleado también en forma de dosificación masticable para crear una sensación refrescante prolongada en la garganta. Véase la publicación PCT N° 97/24036 o la publicación PCT N° 92/17161. Sin embargo, dichas formas de dosificación masticables están diseñadas para permanecer en la boca durante algún periodo de tiempo y no pueden disgregarse o disolverse completamente una vez masticadas. Esto no sólo puede retrasar la disolución del agente activo, sino que también puede retrasar el comienzo de la actividad.

Los refrigerantes o agentes de refrigeración se han empleado también con edulcorantes en composiciones líquidas para el tratamiento de la tos. Véase la Publicación PCT N° WO 02/45714. Sin embargo, la portabilidad de líquidos limita su uso, y algunos edulcorantes de alta intensidad tales como aspartamo están sometidos a degradación cuando se calientan.

Por lo tanto permanece la necesidad de una forma de dosificación económica, fácil de tragar, que proporcione una sensación refrescante agradable sustancialmente ausente de ninguna estimulación olfativa y que esté sustancialmente libre de un compuesto volátil.

### 55 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención se proporciona una forma de dosificación farmacéutica, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Una forma de dosificación sólida preferida comprende una composición de recubrimiento que comprende:

- a) un agente de recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa;
- 65 b) un agente edulcorante de sucralosa estable al calor, de alta intensidad; y
- c) un agente de refrigeración no volátil de éster de mentilo.

Se ha descubierto que en la forma de dosificación de la presente invención, su composición de recubrimiento enmascara cualquier sabor desagradable que pueda estar asociado con la forma de dosificación y/o el propio agente de recubrimiento. La composición de recubrimiento proporciona adicionalmente al usuario una sensación refrescante suave y agradable en la boca y garganta durante la ingestión sin ningún aroma sustancial o estimulación olfativa.

5

### Descripción detallada de la invención

Como se usa en este documento, el término “forma de dosificación” se aplica a cualquier composición sólida, semi-sólida o líquida diseñada para contener una cantidad predeterminada específica o “dosis” de un cierto ingrediente, por ejemplo un ingrediente activo como se define a continuación. Las formas de dosificación pueden incluir, aunque sin limitación: a) sistemas de suministro de fármaco farmacéutico incluyendo aquellos para administración oral, administración bucal, administración rectal, suministro tópico o a través de la mucosa, implantes para suministros cutáneos u otros sistemas de suministro de fármaco implantados; o b) composiciones para suministrar minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes para la higiene oral, aromatizantes y similares. Las formas de dosificación de la presente invención típicamente se consideran sólidos; sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semi-sólidos. Las “formas de dosificación sólidas” adecuadas de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, comprimidos tales como comprimidos encapsulados, cápsulas, sellos y similares. Una forma de dosificación sólida adecuada es un comprimido alargado habitualmente denominado comprimido encapsulado. En una realización, la forma de dosificación sólida es un sistema administrado por vía oral para suministrar un ingrediente farmacéutico activo al tracto GI.

Las formas de dosificación típicamente contienen un sustrato o núcleo. Como se usa en este documento, los términos “sustrato” o “núcleo” pueden usarse de forma intercambiable y se refieren a una superficie o soporte subyacente, sobre el que otra sustancia reside o actúa al menos parcialmente. Típicamente, el núcleo está en forma de un sólido tal como, por ejemplo, un comprimido comprimido o moldeado, que se prepara por compresión o moldeo. Como alternativa, el núcleo puede estar en forma de un semi-sólido o un líquido en la forma de dosificación acabada.

La “dureza”, como se usa en este documento, describe la resistencia a rotura diametral de cualquiera del núcleo o la forma de dosificación sólida recubierta medida mediante un equipo de ensayo de dureza farmacéutica convencional, tal como un ensayador de dureza Schleuniger Hardness. Para comparar valores entre comprimidos de diferente tamaño, la resistencia a rotura debe normalizarse para el área de la rotura. Este valor normalizado, expresado en  $\text{kp}/\text{cm}^2$ , a menudo se denomina en la técnica “resistencia a tracción del comprimido”. Un análisis general del ensayo de dureza del comprimido se encuentra en Leiberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Volumen 2, 2ª ed., Marcel Dekker Incl, 1990, pág. 213-217, 327-329.

“Composición de recubrimiento”, como se usa en este documento, se refiere a una composición seca en forma de un recubrimiento sobre una forma de dosificación o sobre una pluralidad de partículas contenidas en una forma de dosificación.

“Solución de recubrimiento”, como se usa en este documento, se refiere a un material de recubrimiento fluido en forma de una dispersión, suspensión o emulsión que es adecuado para aplicarlo a la superficie de un sustrato por ejemplo mediante pulverización, inmersión o moldeo. Típicamente, la solución de recubrimiento incluye un disolvente o vehículo líquido, que se retira durante el procesado, por ejemplo por secado, para formar la composición de recubrimiento seca final.

En una realización, una forma de dosificación particularmente útil de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica sólida recubierta tal como por ejemplo un comprimido o comprimido encapsulado tragable. En otra realización, una forma de dosificación útil de la presente invención tiene el recubrimiento sobre una pluralidad de partículas que contienen ingredientes activos, farmacéuticos, y se incorporan a una forma de dosificación farmacéutica tal como por ejemplo un comprimido masticable.

En una realización, la forma de dosificación de la presente invención comprende una composición de recubrimiento que puede emplearse como recubrimiento para enmascarar el sabor para partículas del ingrediente activo. Los ejemplos de recubrimientos para enmascarar el sabor y métodos para aplicar un recubrimiento de enmascaramiento del sabor sobre las partículas se describen por ejemplo en la Patente de Estados Unidos N° 4.851.226, la Patente de Estados Unidos N° 5.075.114, y la Patente de Estados Unidos N° 5.489.436. En una realización, las partículas recubiertas con una composición para enmascarar el sabor pueden emplearse como parte de una forma de dosificación sólida tal como, por ejemplo, un comprimido masticable. En otra realización, las partículas recubiertas pueden emplearse en una forma de dosificación sólida multiparticulada tal como por ejemplo sellos, pulverizados y similares.

En realizaciones en las que la forma de dosificación de la invención comprende una composición de recubrimiento que se incorpora como recubrimiento sobre una forma de dosificación sólida tragable, tal como un comprimido tragable, la forma de dosificación recubierta típicamente tiene un peso de 50 mg a 2000 mg, por ejemplo de 100 mg a 1000 mg, con un 0,5 por ciento al 4 por ciento de aumento en peso respecto a la forma de dosificación no recubierta.

En realizaciones en las que la forma de dosificación de la invención comprende una composición de recubrimiento que se aplica sobre una partícula, cada partícula recubierta individualmente típicamente tiene un diámetro medio de 10 micrómetros a 2000 micrómetros, por ejemplo de 50 micrómetros a 1000 micrómetros o de 100 micrómetros a

## ES 2 287 651 T3

800 micrómetros, con lo que el espesor de la composición de recubrimiento puede variar de aproximadamente 20 micrómetros a 800 micrómetros, es decir por ejemplo de 50 micrómetros a 125 micrómetros. “Soluble en agua” como se usa en este documento respecto a materiales no poliméricos significará de poco soluble a muy soluble, es decir no se necesitan más de 100 partes de agua para disolver una parte de soluto no polimérico soluble en agua. Véase Remington “The Science and Practice of Pharmacy” páginas 208-209 (2000). “Soluble en agua” como se usa en este documento respecto a materiales poliméricos, significa que el polímero se hincha en agua y puede dispersarse a nivel molecular para formar una dispersión homogénea.

Los “agentes de refrigeración”, como se usa en este documento, incluyen sustancias sólidas o líquidas que inhiben los receptores de calor o estimulan los receptores de refrigeración localizados en las terminaciones nerviosas libres de nervio trigémino CN V. En una realización, los agentes de refrigeración proporcionan un efecto refrigerante sensorial, inmediato o retrasado, al usuario sin una interacción significativa con uno o más de los sensores de sabor tales como amargo, agrio, dulce, umami o salado.

Los “agentes de refrigeración no volátiles” como se usa en este documento, representan un subgrupo de agentes de refrigeración compuestos por uno o más compuestos químicos individuales que están sustancialmente libres de olor y vapor inodoro de manera que a) no pierden más de aproximadamente el 1% en peso cuando se ponen en un recipiente abierto a 50°C durante al menos una hora; y normalmente b) tienen un peso molecular medio mayor de 300 unidades moleculares atómicas (uma) o más como describe la página web “The Royal Society of Chemistry”, Londres UK ([www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2001/caphane/flavour.html](http://www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2001/caphane/flavour.html), 2002). “Peso molecular medio” como se usa en este documento, significa una media ponderada matemática de todos los componentes individuales pesados de acuerdo con la fracción en peso o concentración porcentual en solución como se define en Martin, *Physical Pharmacy*, 561 (4ª Ed. 1933) (denominado también “peso molecular medio en peso”).

Los “azúcares refrigerantes” como se describe en este documento, incluyen todos los alcoholes de azúcar que tienen calores negativos de solución (entalpía,  $\Delta H < 0$  J/mol) y se sabe que confieren alguna sensación refrigerante cuando se ponen sobre la lengua del usuario.

Los “adyuvantes de refrigeración”, como se describe en este documento, se refiere a todos los compuestos que tienen calores negativos de solución (es decir una entalpía,  $\Delta H$  de menos de 0 J/mol). Los ejemplos de adyuvantes de refrigeración adecuados incluyen, aunque sin limitación, azúcares refrigerantes.

La primera realización de esta invención de refiere a una forma de dosificación que comprende una composición de recubrimiento que incluye, basándose en el peso total de la composición de recubrimiento, a) del 3 por ciento al 99,93 por ciento, por ejemplo del 65 por ciento al 85 por ciento de un agente de recubrimiento seleccionado entre el grupo compuesto por polímeros formadores de película, grasas que tienen un punto de fusión menor de 80°C, ceras que tienen un punto de fusión menor de 80°C, y mezclas de los mismos; b) del 0,01 por ciento al 89 por ciento, por ejemplo del 0,01 por ciento al 25 por ciento de un agente edulcorante estable al calor de alta intensidad; c) del 0,01 por ciento al 92 por ciento, por ejemplo de 0,01 por ciento al 37 por ciento de un agente de refrigeración no volátil; y d) del 0 por ciento al 37 por ciento, por ejemplo del 0 por ciento al 25 por ciento de un adyuvante de refrigeración.

Otra realización más de esta invención se refiere a una forma de dosificación que comprende una composición de recubrimiento que incluye, basándose en el peso total de la composición de recubrimiento, a) del 38 por ciento al 99,97 por ciento, por ejemplo del 62 por ciento al 99,97 por ciento de un agente de recubrimiento de carbohidrato cristalizables; b) del 0,01 por ciento al 29 por ciento, por ejemplo del 0,01 por ciento al 17 por ciento de un agente edulcorante estable al calor de alta intensidad; y c) del 0,01 por ciento al 38 por ciento, por ejemplo del 0,01 por ciento al 25 por ciento de un agente de refrigeración no volátil.

En una realización, la composición de recubrimiento está sustancialmente libre de agentes de refrigeración volátiles tales como menta y mentol. “Agentes de refrigeración sustancialmente libres de volátiles”, como se usa en este documento, significa la inclusión de menos del 0,1 por ciento, por ejemplo menos del 0,01 por ciento, de agentes de refrigeración volátiles basados en el peso total de la composición de recubrimiento.

Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen, aunque sin limitación, carbohidratos cristalizables tales como sacarosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa y azúcares refrigerantes tales como sorbitol, eritritol, lactitol, maltitol, manitol, xilitol y mezclas de los mismos. Otros agentes de recubrimiento adecuados incluyen, aunque sin limitación, polímeros formadores de película; ceras que tienen un punto de fusión menor de 80°C tales como polietilenglicol, cera de abejas, goma laca, cera carnauba, cera candelina, y cera microcristalina; grasas que tienen un punto de fusión menor de 80°C; y mezclas de las mismas.

Cualquier polímero formador de película conocido en la técnica es adecuado para usarlo en la composición de recubrimiento de la presente invención. Los ejemplos de polímeros formadores de película adecuados incluyen, aunque sin limitación, alcohol polivinílico, (PVA), hidroxipropil almidón, hidroxietil almidón, pululano, metiletil almidón, carboximetil almidón, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), acetato de celulosa (CA), acetato ftalato de celulosa (CAP), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HEEC), hidroxietilhidroxipropilmetil celulosa (HEMPMC), almidones y polímeros y derivados y mezclas de los mismos.

## ES 2 287 651 T3

Un compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa adecuado es "HPMC 2910" que es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 1,9 y una sustitución molar con hidroxipropilo de 0,23, y que contiene, basado en el peso total del compuesto, del 29 al 30% de metoxilo y del 7% al 12% de grupos hidroxipropilo. HPMC 2910 está disponible en el mercado en Dow Chemical Company con el nombre comercial "Methocel E" o "Methocel E5", que es una calidad de HPMC-2910 adecuada para usar en la presente invención, que da una viscosidad de 4 a 6 cps (4 a 6 milipascales por segundo) a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. De forma similar "Methocel E6", que es otra calidad de HPMC-2910 adecuada para usar en la presente invención, tiene una viscosidad de 5 a 7 cps (5 a 7 milipascales por segundo) a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. "Methocel E15", que es otra calidad de HPMC-2910 adecuada para usar en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 15000 cps (15 milipascales por segundo) a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. Como se usa en este documento, "grado de sustitución" significa el número medio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidroglucosa, y "sustitución molar con hidroxipropilo" significa el número de moles de hidroxipropilo por mol de anhidroglucosa.

Como se usa en este documento, "almidones modificados", incluyen almidones que se han modificado por reticulación, modificados químicamente para mejorar la estabilidad o modificados físicamente para mejorar las propiedades de solubilidad. Como se usa en este documento, "almidones pregelatinizados" o "almidones instantáneos" se refieren a almidones modificados que se han prehumedecido, y después secado para potenciar su solubilidad en agua fría. Los almidones modificados adecuados están disponibles en el mercado a partir de diversos suministradores tales como por ejemplo A. E. Staley Manufacturing Company, and National Starch & Chemical Company. Un almidón modificado adecuado incluye almidones derivatizados de maíz ceroso pregelatinizado que están disponibles en el mercado en National Starch & Chemical Company con los nombres "Purity Gum" y "FilmSet", y derivados copolímeros y mezclas de los mismos. Dichos almidones de maíz ceroso típicamente contienen, basado en el peso total del almidón del 0 al 18 por ciento de amilosa y del 100 por ciento al 88 por ciento de amilopectina.

Las dextrinas de tapioca adecuadas incluyen aquellas disponibles en National Starch & Chemical Company con el nombre comercial "Cristal Gum" o "K-4484", y derivados de las mismas tales como almidón para uso alimentario modificado derivado de tapioca, que está disponible en National Starch and Chemical con el nombre comercial "Purity Gum 40", y copolímeros y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de grasas adecuadas incluyen, aunque sin limitación, aceites vegetales hidrogenados tales como manteca de cacao, aceite de almendra de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de girasol hidrogenado y aceite de soja hidrogenado; ácidos grasos libres y sales de los mismos; y mezclas de los mismos.

Los "edulcorantes estables al calor de alta intensidad" adecuados incluyen compuestos químicos o mezclas de compuestos que suscitan un sabor dulce al menos cinco veces más dulce que la sacarosa, medido de acuerdo con el método de ensayo descrito en la Patente G. B. N° 1.543.167. Típicamente dichos edulcorantes están sustancialmente libres de degradantes después de calentarlos durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 40°C. Los ejemplos de dichos edulcorantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, sucralosa, neotamo, y mezclas de los mismos.

La sucralosa, que se conoce también como 4,1,6'-tridesoxi-galactosacarosa, es un edulcorante estable al calor de alta intensidad que puede producirse de acuerdo con el proceso descrito en la Patente U. K. 1.544.167 y en las Patentes de Estados Unidos 5.136.031 y 5.498.709.

Neotamo que se conoce también como éster 1 metílico de N-(N-(3,3-dimetilbutil)-L-a-aspartil)-L-fenilalanina, un derivado del dipéptido compuesto por dos aminoácidos, ácido aspártico y fenilalanina, es un edulcorante estable al calor de alta intensidad que se aprobó para usar en Estados Unidos, en julio de 2002 y está disponible en el mercado en The NutraSweet® Company.

Los agentes de refrigeración no volátiles adecuados incluyen, aunque sin limitación, ésteres de mentilo, carboxamidas, ureas, óxidos de fosfina y mezclas de los mismos, hasta el grado de que dichos agentes están sustancialmente libres de olor o vapor inodoro y por lo tanto no pierden más de aproximadamente el 1% en peso cuando se ponen en un recipiente abierto a 50°C durante al menos una hora. Típicamente, dichos agentes pueden tener un peso molecular medio mayor de 300 unidades moleculares atómicas (uma) o mayor. Un ejemplo de agentes de refrigeración no volátiles adecuados es la mezcla éster de mentilo disponible en el mercado en Flavors & Fragrances con el nombre comercial "Refrigerante N° 2".

La composición de recubrimiento puede comprender adicionalmente otros ingredientes tales como, basado en el peso total de la solución de recubrimiento, del 0 al 30 por ciento de un espesante; del 0 al 15 por ciento de plastificantes; del 0 al 9 por ciento de conservantes tales como parabenos; del 0 al 5 por ciento de agentes opacificantes tales como dióxido de titanio; y/o del 0 al 15% por ciento de colorantes. Véase *Remington's Practice of Pharmacy*, Martin & Cook, 17ª ed., pág. 1625-30.

Cualquier plastificante conocido en la técnica farmacéutica es adecuado para usar en la presente invención y puede incluir, aunque sin limitación, polietilenglicol; glicerina, citrato de trietilo, trietilamina, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, aceites vegetales tales como aceite de ricino; tensioactivos tales como polisorbatos, lauril sulfato sódicos, y dioctil sulfosuccinatos sódicos; propilenglicol; monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, gomas naturales y mezclas de los mismos.

## ES 2 287 651 T3

Cualquier agente colorante adecuado para usar en aplicación farmacéutica puede usarse en la presente invención y puede incluir, aunque sin limitación, colorantes azo, colorantes quinoftalona, colorantes trifenilmetano, colorantes xanteno, colorantes indigoides, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales y mezclas de los mismos. Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen aunque sin limitación, azul patente V, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorrubina, ponceau 4R, amaranto, D&C rojo 33, D&C rojo 22, D&C rojo 26, D&C rojo 28, D&C amarillo 10, FD&C amarillo 5, FD&C amarillo 6, FD&C rojo 3, FD&C rojo 40, FD&C azul 1, FD&C azul 2, FD&C verde 3, negro brillante BN, negro carbono, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antihocianinas, turméricos, extracto coqueal, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betaína y mezclas de los mismos.

Opcionalmente, en realizaciones en las que el agente de recubrimiento es un polímero formador de película, una grasa que tiene un punto de fusión menor de 80°C, una cera que tiene un punto de fusión menor de 80°C, o una mezcla de los mismos, la composición de recubrimiento puede incluir también, basado en el peso total de la composición de recubrimiento, del 0 por ciento al 37 por ciento, por ejemplo del 0 por ciento al 25 por ciento de un adyuvante de refrigeración que incluye, aunque sin limitación, azúcares refrigerantes tales como sorbitol, eritritol, lactitol, maltitol, manitol, xilitol y mezclas de los mismos.

La composición de recubrimiento puede aplicarse a sustratos como una solución de recubrimiento en forma de un líquido o líquido con un sólido suspendido mediante sustratos sumergidos en su interior o pulverizando sustratos en el mismo. Dichas soluciones de recubrimiento contienen un disolvente en una cantidad, basada en el peso total de la dispersión, del 30 por ciento al 99 por ciento, por ejemplo del 70 por ciento al 95 por ciento o del 78 por ciento al 90 por ciento. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitación, agua; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes orgánicos tales como cloruro de metileno, acetona y similares; y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es agua. La solución de recubrimiento resultante posee típicamente un nivel de sólidos basado en el peso total de la solución de recubrimiento antes de la retirada del disolvente, del 1 por ciento al 70 por ciento, por ejemplo, del 5 por ciento al 30 por ciento, o del 10 por ciento al 22 por ciento.

En una realización, la solución de recubrimiento contiene, basado en el peso total de la solución de recubrimiento, a) más del 1% y menos del 70% de un agente de recubrimiento; b) más del 0,001% y menos del 20% de un agente edulcorante estable al calor de alta intensidad; c) más del 0,001% y menos del 10% de un agente de refrigeración no volátil; d) más del 30% a menos del 99% de un disolvente.

En una realización, la composición de recubrimiento de la presente invención puede prepararse disolviendo el agente edulcorante, por ejemplo sucralosa en el disolvente, por ejemplo agua, por mezcla. Opcionalmente, un azúcar refrigerante soluble en agua puede añadirse a una mezcla en condiciones ambientales a una temperatura que no sea mayor de 100°C. El agente de recubrimiento, por ejemplo un polímero formador de película tal como hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de polímeros formadores de película que comprende esencialmente hidroxipropilmetilcelulosa o alcohol polivinílico tal como el disponible en el mercado de Colorcon con el nombre comercial "Opa-Dry" o "Opa-Dry II" de Colorcon); el agente de refrigeración no volátil, por ejemplo, la mezcla de éster de mentilo que está disponible en el mercado en International Flavors & Fragrances con el nombre comercial "Refrigerante N° 2" y cualquier otro ingrediente restante pueden añadirse después a la misma y mezclarse suficientemente para formar una mezcla homogénea.

Otra realización de la presente invención se refiere a un forma de dosificación sólida compuesta por: a) un núcleo; b) una primera capa de recubrimiento opcional sobre la superficie del núcleo compuesta por un sub-recubrimiento que cubre sustancialmente el núcleo; y c) una segunda capa de recubrimiento que cubre sustancialmente la superficie de la primera capa de recubrimiento, comprendiendo la segunda capa de recubrimiento la composición de recubrimiento de la presente invención. Como se usa en este documento, "que cubre sustancialmente" significa que al menos el 95% del área superficial del sustrato subyacente está cubierto por el recubrimiento dado. Por ejemplo, con respecto a la primera capa de recubrimiento y la segunda de recubrimiento, al menos el 95% de la superficie de la primera capa de recubrimiento está cubierta por la segunda capa de recubrimiento.

En otra realización, la forma de dosificación farmacéutica está compuesta por: a) un núcleo; b) una primera capa de recubrimiento opcional sobre la superficie del núcleo compuesta por un sub-recubrimiento que cubre una parte de núcleo; y c) una segunda capa de recubrimiento que cubre una parte de la superficie de la primera capa de recubrimiento y/o la superficie del núcleo, estando compuesta la segunda capa de recubrimiento por la composición de recubrimiento de la presente invención. Como se usa en este documento "parte" significa una parte de la forma de dosificación que tiene un área superficial que es igual a o menor del 95 por ciento del área superficial del sustrato subyacente.

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica contiene una primera parte, una segunda parte y una pluralidad de recubrimientos externos compuestos por la composición de recubrimiento de la presente invención teniendo la primera parte un primer recubrimiento externo sobre la misma y teniendo dicha segunda parte un segundo recubrimiento externo sobre la misma. En otra realización más, el segundo recubrimiento externo es visualmente diferente del primer recubrimiento externo, por ejemplo respecto a color, textura del patrón, y/o similares.

El uso de sub-recubrimientos se conoce bien en la técnica y se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 3.185.626. Cualquier composición adecuada para recubrir con película un comprimido puede usarse como sub-recubrimiento de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de sub-recubrimientos adecuados se describen

## ES 2 287 651 T3

en las Patentes de Estados Unidos N° 4.683.256, 4.543.370, 4.643.894, 4.828.841, 4.725.441, 4.802.924, 5.630.871 y 6.274.162. Los sub-recubrimientos adecuados adicionales incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos tales como goma de xantano, almidón y maltodextrina; plastificantes incluyendo por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales tales como aceites de ricino, tensioactivos tales como polisorbato 80, lauril sulfato sódico y dioctil-sulfosuccinato sódico; polícarbohidratos, pigmentos y opacificantes.

En una realización, el sub-recubrimiento puede estar compuesto por, basada en el peso total del comprimido sub-recubierto, del 2 por ciento al 8 por ciento, por ejemplo del 4 por ciento al 6 por ciento de un éter de celulosa soluble en agua y del 0,1 por ciento al 1 por ciento de aceite de ricino, como se describe en detalle en la Patente de Estados Unidos N° 5.658.589. En otra realización, el sub-recubrimiento puede estar compuesto por, basado en el peso total de sub-recubrimiento, del 20 por ciento al 50 por ciento, por ejemplo del 25 por ciento al 40 por ciento de HPMC, del 45 por ciento al 75 por ciento, por ejemplo del 50 por ciento al 70 por ciento de maltodextrina; y del 1 por ciento al 10 por ciento, por ejemplo de 5 por ciento al 10 por ciento de PEG 400.

Los sustratos recubiertos con la composición de recubrimiento de la presente invención pueden contener uno o más agentes activos. El término "agente activo" se usa en este documento en un sentido amplio y puede incluir cualquier material que pueda llevar o estar atrapado en el sistema. Por ejemplo, el agente activo puede ser un fármaco nutracéutico, vitaminas, complemento de la dieta, nutriente, hierba, colorante, compuesto nutricional, mineral, suplemento o similares y combinaciones de los mismos.

La forma de dosificación puede contener cualquier número de agentes activos. Los agentes activos pueden estar contenidos en cualquier parte de la forma de dosificación, por ejemplo en el núcleo o en el sustrato, en la composición de recubrimiento de la invención y/o en cualquier recubrimiento adicional. En realizaciones en las que los agentes activos están contenidos en un recubrimiento adicional, el recubrimiento adicional puede ser, por ejemplo una primera capa de recubrimiento entre el sustrato o el núcleo y el recubrimiento de la presente invención, o puede ser una segunda composición de recubrimiento que reside sobre una parte del núcleo, mientras que la composición de recubrimiento de la invención reside sobre una parte diferente del núcleo. En una realización, uno o más agentes activos están contenidos en el núcleo de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación de la presente invención contienen una cantidad segura y eficaz del agente activo, lo que significa que una cantidad del agente que es suficientemente alta, cuando se administra por vía oral, para modificar significativamente positivamente la afección a tratar o para prevenir una afección adversa o no deseada mediante el uso inmediato a corto plazo o el uso crónico repetido a largo plazo dentro del alcance del juicio médico. La seguridad y cantidad eficaz de agente activo variará con la afección particular a tratar; el estado físico y edad del paciente al tratar, la naturaleza de la terapia concurrente si la hubiera; la duración del tratamiento; el vehículo particular utilizado; el agente o agentes activos específicos empelados; y similares. Típicamente, el agente o agentes activos se usan en una cantidad, basada en el peso total de la forma de dosificación, del 0,001 por ciento al 99,9 por ciento, por ejemplo del 0,1 por ciento al 75 por ciento.

El ingrediente o ingredientes activos pueden estar presentes en la forma de dosificación en diversas formas. Por ejemplo, el ingrediente o ingredientes activos pueden estar dispersos a niveles moleculares, por ejemplo fundidos o disueltos, dentro de la forma de dosificación o pueden estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Si el ingrediente activo está en forma de partículas, las partículas (recubiertas o no recubiertas) típicamente tienen un tamaño de partícula medio de 1 micrómetro a 2000 micrómetros. En dicha realización, dichas partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1300 micrómetros. En otra realización, las partículas son gránulos o bolitas que tienen un tamaño de partícula medio de 50 micrómetros a 2000 micrómetros, por ejemplo de 50 micrómetros a 1000 micrómetros o de 100 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros.

Los agentes activos útiles en este documento pueden seleccionarse entre las clases de aquellas en las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores de ácido; alcaloides; antiácidos, analgésicos, agentes anabólicos, fármacos anti-anginales, agentes anti-alérgicos, agentes anti-arritmia, anti-asmáticos; antibióticos; anti-colesterolémicos, anti-convulsivos; anti-coagulantes; anti-depresivos; preparaciones anti-diarreicas, anti-eméticos; anti-histaminas, anti-hipertensivos; anti-infectivos; anti-inflamatorios; agentes anti-lipídicos; anti-maníacos; agentes anti-migraña; anti-náuseas; anti-psicóticos; agentes anti-apoplejía; preparaciones anti-tiroideas; fármacos anabólicos; agentes anti-obesidad, anti-parasíticos; anti-psicóticos; anti-piréticos; anti-espasmódicos; anti-trombóticos; agentes anti-tumorales; anti-tusivos; agentes anti-ulcerosos; agentes anti-uricémicos; agentes ansiolíticos; estimulantes del apetito, supresores del apetito, agentes beta bloqueantes, broncodilatadores; agentes cardiovasculares, dilatadores cerebrales; agentes quelantes, antagonista de colecistequinina; agentes quimioterapéuticos; activadores de la cognición; anticonceptivos; dilatadores coronarios, supresores de la tos, descongestivos, desodorantes, agentes dermatológicos, agentes para diabetes, diuréticos, emolientes, enzimas, fármacos eritropoyéticos, expectorantes, agentes de fertilidad, fungicidas, agentes gastrointestinales, reguladores del crecimiento, agentes para sustitución de hormonas, agentes hiperglicémicos, agentes hipoglicémicos, resinas de intercambio de iones, laxantes, tratamiento de migraña, suplementos minerales, mucolíticos, narcóticos, neurolepticos, fármacos neuromusculares, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, (NSAID), aditivos nutricionales, vasodilatadores periféricos, polipéptidos, prostaglandinas, psicotrópicos, inhibidores de renina, estimulantes respiratorios, sedantes, esteroides, estimulantes, simpatolíticos, preparaciones tiroideas, tranquilizantes, relajantes uterinos,

## ES 2 287 651 T3

preparaciones vaginales, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes para vértigo, vitaminas, agentes para el curado de heridas y otros.

Los agentes activos que pueden usarse en la invención incluyen, aunque sin limitación: acetaminofeno; ácido acetilsalicílico, incluyendo sus formas tamponadas; acrivastina; albuterol y su sulfato; fosfatasa alcalina; alantoína; aloe; acetato, carbonato, clorhidrato e hidróxido de aluminio; alprazolam; aminoácidos; ácido aminobenzoico; amoxicilina; ampicilina; amsacrina; amsalgot; anetol; ácido ascórbico; astemizol; atenolol; azatidina y su maleato; bacitracina; balsamo de Perú; BCNU (carmustina); dipropionato de beclometasona; benzofenonas; benzquinamida y su clorhidrato; betanecol; biotina; bisacodilo; subsalicilato de bismuto; acetato de bornilo; bromofeniramina y su maleato; buspirona; cafeína; carbonato cálcico, casinato e hidróxido; alcanfor; captoprilo; cáscara sagrada; cefaclor; cefadroxilo; cefalexina; centrizina y su clorhidrato; cetirizina; cloruro de cetilpiridinio; cloramfenicol; clorhidrato de clorcliclina; gluconato de clorhexidina; cloroxilenol; cloropentostatina; clorfeniramina y sus maleatos y tannatos; clorpromazina; resina de colestiramina; bitartrato de colina; proteína estimulante condrogénica; cimetidina; clorhidrato de cinnamendrina; citalopram; claritromicina; clemastina y su fumarato; clonidina; clorfibrato; codeína y su fumarato y fosfato; acetato de cortisona; ciprofloxacina HCl; cianocobalamina; clorhidrato de ciclicina; ciproheptadina; dantrón; maleato de dexbromofeniramina; dextrometorfano y su halohidrato; diazepam; dibucaína; dicloralfenazona; diclofeno y sus sales de metal alcalino; diclofenac sódico; digoxina; dihidroergotamina y sus hidrogenados/mesilatos; diltiazem; dimeticona; dioxibenzona; difenhidramina y su citrato; difenhidramina y su clorhidrato; divalproex y sus sales de metal alcalino; docusato cálcico, potásico y sódico; doxiciclina hidrato; succinato de doxilamina; efaroxan; enalapril; enoxacin; ergotamina y su tartrato; eritromicina; estropipato; etinil estradiol; efedrina; bitartrato de epinefrina; eritropoyetina; eucaliptol; famotidina; fenoprofeno y sus sales metálicas; fumarato ferroso, gluconato y sulfato; fexofenadina; fluoxetina; ácido fólico; fosfenitoína; 5-fluorouracilo (5-FU); fluoxetina; flurbiprofeno; furosemida; gabapentano; gentamicina; gemfibrozil; glipizida; glicerina; estearato de glicerilo; granisetron; griseofulvina; hormona del crecimiento; guaifenesina; hexilresorcinol; hidrocortisona; hidrocortisona y su acetato; sulfato de 8-hidroxiquinolina; hidroxizina y su pamoato y sales clorhidrato; ibuprofeno; indometacina; inositol; hierro; isosorbida y sus mono- y dinitratos; isoxicam; ketamina; caolín; cetoprofeno; lecitina; acetato de leuprolida; lidocaína y su sal clorhidrato; lifinopril; liotrix; loperamida, loratadina; lovastatina; hormona luteinizante; LHRH (hormona que sustituye a la hormona luteinizante); carbonato, hidróxido, salicilato, y trisilicato de magnesio; melicina; ácido mefenámico; ácido meclofenámico; meclofenamato sódico; acetato de medroxiprogesterona; mandelato de metenamina; clorhidrato de meperidina; sulfato de metaproterenol; metacopolamina y sus nitratos; metasergida y su maleato; nicotinato de metilo; salicilato de metilo; metasuximida; metoclopramida y sus haluros/hidratos; metronidazol; tartrato de metoprolol; nitrato de miconazol; minoxidilo; morfina; naproxeno y sus sales sódicas y de metales alcalinos; nifedipina; sulfato de neomicina; niacina; niacinamida; nicotina; nicotinamida; nimesulida; nitroglicerina; nonoxinol-9; noretindrona y su acetato; nistatina; ácidos grasos omega-3 poliinsaturados; omeprazol; ondansetron y su clorhidrato; ácido oxalónico; oxibenzona; oxtrifilina; padimato-O; parametadiona; pentastatina; tetranitrato de pentaeritritol; pentobarbital sódico; perfenazina; sulfato de fenelzina; fenindamina y su tartrato; maleato de feniramina; fenobarbital; fenoltaleína; fenilefrina y su tannato y clorhidratos; fenilpropanolamina; fenitoína; pirmenol; piroxicam y sus sales; sulfato de polimicina B; cloruro y nitrato potásico; prazepam; clorhidrato de procainamida; procatenol; prometazina y su clorhidrato; propoxifeno y su clorhidrato y napsilato; pramiracetina; pramoxina y su sal clorhidrato; proclorperazina y su maleato; propanolol y su clorhidrato; prometazina y su clorhidrato; propanolol; pseudoefedrina y sus sulfatos y clorhidratos; piridoxina; pirolamina y sus clorhidratos y tannatos; quinapril; quinidina gluconato y sulfato; quínestrol; ralitolina; ranitadina; resorcinol; riboflavina; ácido salicílico; escopolamina; aceite de sésamo; bicarbonato, citrato, y fluoruro sódico; sulfato sódico; quínestrol; ralitolina; ranitadina; resorcinol; riboflavina; ácido salicílico; escopolamina; aceite de sésamo; bicarbonato, citrato, y fluoruro sódico; monofluorofosfato sódico; sucralfato; sulfanetoxazol; sulfasalacina; azufre; sumatriptano y su succinato; tacrina y su clorhidrato; teofilina; terfenadina; tieliperazina y su maleato; timolol y su maleato; tioperidona; tramadol; trimetrexato; triazolam; tretinoína; clorhidrato de tetraciclina; tolmetina; tolnaftato; trimethobenzamida y su clorhidrato; tripeleennamina y su clorhidrato; clorhidrato de tripolidina; ácido undecilénico; vancomicina; verapamil HCl, fosfato de vidaribina; vitaminas A, B<sub>1-12</sub>, C, D, E, y K; clorhidrato de xilometazolina; zinc. Los agentes activos pueden incluir adicionalmente, aunque sin limitación, extractos alimentario o herbáceos; metales insolubles e hidróxidos minerales, carbonatos, óxidos, policarbófilos, y sales de los mismos; adsorbatos de fármacos activos sobre una base de trisilicato de magnesio y sobre una base de silicato de magnesio y aluminio, y mezclas de los mismos.

Cualquiera de los agentes activos mencionados anteriormente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos son adecuados también para usar en la presente invención.

En una realización, la forma de dosificación contiene un agente activo adecuado para usar en el tratamiento de los síntomas de tos, resfriado, afecciones de tipo resfriado, alergia y/o gripe en un mamífero. En otra realización, la forma de dosificación puede contener guaifenesina en combinación con acetaminofeno y pseudoefedrina HCl. En otra realización alternativa, la forma de dosificación puede estar compuesta por un núcleo de placebo (que contiene, por ejemplo lactosa y celulosa), que no contiene un agente activo.

La ganancia de peso medio de la forma de dosificación seca después de la aplicación de la composición de recubrimiento de la presente invención a la misma es, basada en el peso total de la forma de dosificación recubierta seca, del 0,25 por ciento al 10 por ciento, por ejemplo de 2 por ciento al 4 por ciento. El espesor medio de la capa seca de la composición de recubrimiento típicamente es de 30 micrómetros a 400 micrómetros. Sin embargo, un especialista en la técnica entenderá fácilmente excesiva experimentación que el espesor de la composición de recubrimiento pue-

## ES 2 287 651 T3

de variarse para proporcionar una forma de dosificación más suave, más fácil de tragar; para cambiar la estética del recubrimiento; o para conseguir el perfil de disolución deseado.

5 La composición de recubrimiento de la presente invención puede aplicarse al núcleo o a los sustratos mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por lavado, recubrimiento por inmersión, y moldeo como se describe, por ejemplo, en McGinity, "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms" de la serie "Drugs and the Pharmaceutical Sciences" (Volumen 36, 1989).

10 En una realización, la solución de recubrimiento puede aplicarse a un comprimido encapsulado o núcleo del comprimido por pulverización en un recubridor por lavado usando calor a una temperatura suficiente para retirar cualquier disolvente que pueda estar en la solución de recubrimiento. Como alternativa, parte o todo el núcleo puede estar recubierto con la solución de recubrimiento sumergiendo el sustrato en su interior. En una realización alternativa más, la solución de recubrimiento puede pulverizarse sobre una partícula o pluralidad de partículas, que podrían incorporarse después a una forma de dosificación más grande, por ejemplo, comprimirse en un comprimido masticable.

15 Inesperadamente se ha descubierto que la composición de recubrimiento de la forma de dosificación de la presente invención enmascara cualquier sabor desagradable que puede estar asociado con las formas de dosificación no recubiertas o convencionales recubiertas con película. El usuario de una forma de dosificación recubierta con la composición de recubrimiento experimenta también una sensación refrescante suave en la garganta y/o la boca sin ningún aroma/olor asociado, desagradable o sabor polarizante como el que puede experimentarse usando recubrimientos que contienen mentol y otros aromas volátiles intensos de tipo menta. Sorprendentemente, la sensación refrescante, que principalmente ocurre después del tragado, puede "reactivarse" o "re-intensificarse" a elección del usuario durante varios minutos después del consumo simplemente respirando un poco más profundamente o exagerando un poco la respiración a pesar de la ausencia de la forma de dosificación sólida en la boca o garganta. La composición de recubrimiento potencia también la sensación de una medicina particular respecto a medicinas recubiertas con película convencionales de manera que los usuarios no evitan tomar su medicina.

20 Otra ventaja de las composiciones de recubrimiento de la forma de dosificación de la presente invención es que la forma de dosificación recubierta tiene un sabor dulce sin la inclusión de azúcar. Esto no sólo mejorará la conformidad del paciente para tomar el fármaco prescrito sino que tampoco promoverá la caída de dientes o el aumento de ingesta calórica con productos recubiertos con azúcar. Además, el recubrimiento sin azúcar es especialmente adecuado para usuarios diabéticos y aquellos que restringen los azúcares de sus dietas. Además, los recubrimientos de azúcar desventajosamente son relativamente menos estables que los recubrimientos de sucralosa y a menudo reaccionan con otros componentes en el recubrimiento y se decoloran. También adicionalmente, los recubrimientos de sucralosa de la presente invención no proporcionan una fuente nutricional para contaminación microbiana potencial como lo hacen los productos recubiertos con azúcar.

25 Otra ventaja más es debida a que la composición de recubrimiento de la forma de dosificación de la presente invención está sustancialmente libre de agentes de refrigeración volátiles tales como menta, proporciona al usuario un beneficio de refrigeración sin agravar las afecciones tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico denominada habitualmente "GERD".

30 Otra ventaja más era que la inclusión del agente de refrigeración no volátil en la composición de recubrimiento disminuía su tiempo de desaireación de pre-recubrimiento a menos de un tercio del tiempo de desaireación requerido por otras formulaciones de recubrimiento polimérico de formación de película. "Desaireación" como se usa en este documento, significa la ausencia sustancial de espuma discernible visualmente.

35 Diversos ejemplos se muestran a continuación para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención y la manera para realizarla.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

55 *Preparación de una Solución de Recubrimiento Fría*

Una solución de recubrimiento fría que tiene los componentes mostrados a continuación se preparó de la siguiente manera:

60 *Ingredientes de la solución*

15,32 mg de Opadry II Verde (85F11782)\*

65 \*Mezcla que contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, FD&C azul N° 1, Aluminium Lake, D&C amarillo N° 10 Aluminium Lake, FD&C rojo N° 40 Aluminium Lake, que está disponible en el mercado en Colorcon.

## ES 2 287 651 T3

5,39 mg de manitol, NF

0,500 mg de sucralosa NF\*\*\*

5 \*\*\* Sucralosa se obtuvo de McNeil Nutricional Products Division of McNEIL-PPC, Inc.

2,31 mg de mezcla de éster de mentilo

\*\* Mezcla disponible en el mercado en IFF, Inc. con el nombre comercial "Refrigerante N° 2 líquido SN 069450"

10

### *Preparación de la Solución*

15 Todos los ingredientes se añadieron a 94 mg (por base de comprimido) de agua con mezcla continua durante 10 minutos hasta que se hizo homogéneo. La mezcla homogénea resultante contenía sólo una pequeña cantidad de espuma superficial distinguible visualmente sobre la superficie. Después de 10 minutos, la espuma se disipó y la solución resultante estuvo lista para pulverizar.

### Ejemplo 2

20 *Preparación de Núcleo Sólido no Recubierto*

555 mg de *Agentes Activos compuestos por:*

325 mg de acetaminofeno

25

200 mg de guaifenesina

30 mg de pseudoefedrina HCl

30

235 mg de *Inactivos compuestos por:*

6,2 mg de polivinilpirrolidona

35

6,5 mg de almidón glicolato sódico

119,3 mg de celulosa

91,0 mg de almidón

40

1,9 mg de dióxido de silicio

8,0 mg de ácido esteárico

2,1 mg de estearato de magnesio

45

Cada uno de los agentes activos se granuló en húmedo y se secaron independientemente de la siguiente manera:

#### a) *Guaifenesina*

50

200 mg de guaifenesina se granularon en húmedo usando 6,2 mg de polivinilpirrolidona en un granulador de alta cizalla, después se transfirieron y se secaron en un granulador de lecho fluido.

#### b) *Acetaminofeno*

55

325 mg de acetaminofeno se granularon en húmedo y después se secaron usando 4,2 mg de almidón glicolato sódico, 32,5 mg de almidón, y 26 mg de celulosa en un granulador de lecho fluido a una temperatura de aproximadamente 75°C a aproximadamente 85°C.

#### c) *Pseudoefedrina*

60

30 mg de pseudoefedrina se granularon en húmedo usando 2,3 mg de almidón glicolato sódico, 15,7 mg de celulosa, 58,5 mg de almidón en un granulador de lecho fluido.

65

Las tres granulaciones se mezclaron después con 77,6 mg de celulosa, 2,1 mg de estearato de magnesio, 1,9 mg de dióxido de silicio, y 8,0 mg de ácido esteárico, después las mezclas resultantes se comprimieron en un sólido que tenía forma de comprimido encapsulado en una máquina rotatoria de formación de comprimidos Fette 1200.

## ES 2 287 651 T3

### Ejemplo 3

#### *Preparación de Solución de Recubrimiento de Película “Plana”*

5 Una solución de recubrimiento que tenía los componentes indicados a continuación se preparó de la siguiente manera:

#### *Ingredientes de la solución*

10 22,7 mg de Opadry II verde (85F11782)\*

\*Mezcla de que contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, FD&C azul N° 1 Aluminium Lake, D&C amarillo N° 10 Aluminium Lake, FD&C rojo N° 40 Aluminium Lake, que está disponible en el mercado en Colorcon

#### *Preparación de la Solución*

15 La mezcla Opadry II verde se añadió a 90,8 mg (por base de comprimido) de agua con mezcla continua en un recipiente de 1,5 litros usando una mezcladora Janke & Kunkle RW 20 DZM durante aproximadamente 30 minutos. En este momento la solución era homogénea y estaba sustancialmente libre de espuma distinguible visualmente.

### Ejemplo 4

#### *Preparación de Núcleos de Placebo no Recubiertos*

#### *Ingredientes del Núcleo (inactivos)*

30 480 mg de lactosa monohidrato

292,5 mg de celulosa

7,5 mg de estearato de magnesio

35 Los ingredientes inactivos anteriores se mezclaron en seco usando una mezcladora en V de 0,027 m<sup>3</sup> (1 pie cúbico) durante 5 minutos a una velocidad de aproximadamente 25 rpm. La mezcla se comprimió después mediante el procedimiento del Ejemplo 2 para formar comprimidos encapsulados que tenía el mismo tamaño que los del Ejemplo 2.

### Ejemplo 5

#### *Sustratos de Recubrimiento por Pulverización con Soluciones de Recubrimiento*

#### *Ejemplo 5 A*

#### *Activo Recubierto en Frío*

50 Aproximadamente 10000 (o aproximadamente la mitad) de los núcleos producidos de acuerdo con el Ejemplo 2 se recubrieron por pulverización con la solución de recubrimiento del Ejemplo 1 usando un Recubridor por Pulverización Accela-Cota<sup>®</sup> de 0,61 m (24 pulgadas). La solución se pulverizó a una velocidad de 30-60 g/min sobre cada núcleo, después cada núcleo recubierto se secó usando aire calentado suficientemente para conseguir una temperatura del lecho diana de aproximadamente 40°C a 50°C durante ambas fases de pulverización y secado.

#### *Ejemplo 5B*

#### *Placebo Recubierto en Frío*

60 Aproximadamente 9000 (o aproximadamente la mitad) de los núcleos producidos de acuerdo con el Ejemplo 4 se recubrieron por pulverización con la solución de recubrimiento del Ejemplo 1 usando un Recubridor por Pulverización Accela-Cota<sup>®</sup> de 0,61 m (24 pulgadas). La solución se pulverizó a una velocidad de 30-60 g/min sobre cada núcleo, después cada núcleo recubierto se secó usando aire calentado suficientemente para conseguir una temperatura del lecho diana de aproximadamente 40°C a 50°C durante ambas fases de pulverización y secado.

65

## ES 2 287 651 T3

### Ejemplo 5C

#### *Activo Recubierto Liso*

5 Aproximadamente 9000 (o aproximadamente la mitad) de los núcleos producidos de acuerdo con el Ejemplo 2 se recubrieron por pulverización con la solución de recubrimiento del Ejemplo 3 usando un Recubridor por Pulverización. Accela-Cota<sup>®</sup> de 0,61 m (24 pulgadas). La solución se pulverizó a una velocidad de 30-60 g/min sobre cada núcleo, después cada núcleo recubierto se secó usando aire calentado suficientemente para conseguir una temperatura del lecho diana de aproximadamente 40°C a 50°C durante ambas fases de pulverización y secado.

10

### Ejemplo 5D

#### *Placebo Recubierto Liso*

15 Aproximadamente 16000 producidos de acuerdo con el Ejemplo 4 se recubrieron por pulverización con la solución de recubrimiento del Ejemplo 3 usando un Recubridor por Pulverización. Accela-Cota<sup>®</sup> de 0,61 m (24 pulgadas). La solución se pulverizó a una velocidad de 30-60 g/min sobre cada núcleo, después cada núcleo recubierto se secó usando aire calentado suficientemente para conseguir una temperatura del lecho diana de aproximadamente 40°C a 50°C durante ambas fases de pulverización y secado.

20

### Ejemplo 6

#### *Comparación de Sustratos Recubiertos y No Recubiertos*

25

Se realizaron tres estudios usando los ejemplos 5A, 5B, 5C y 2 (como sustrato no recubierto).

#### *Ejemplo 6A*

30

#### *Comparación de Placebo Recubierto con Película “Plana” con Placebo Recubierto “en frío”*

En un estudio ciego, 2 comprimidos encapsulados recubiertos de idéntico color de acuerdo con el Ejemplo 5B (placebo recubierto “en frío”) se administraron independientemente a doscientos setenta (270) adultos. Después de cada muestra, cada adulto evaluó los comprimidos encapsulados según los atributos mostrados en la Tabla A.

35

Este procedimiento se repitió con 2 comprimidos encapsulados recubiertos de idéntico color preparados de acuerdo con el Ejemplo 5D (placebo recubierto “liso”). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla A.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 287 651 T3

TABLA A

*Evaluación de Placebo Recubierto "Liso" con Placebo Recubierto "En Frío"*

<u>Atributo Evaluado</u>	<u>Placebo Recubierto</u> <u>"Liso"</u>	<u>Placebo Recubierto</u> <u>Frío</u>
Preferencia Global (Número de individuos entre 270)	85	185
Gusto Global*	4,3 (1,3)	4,8 (1,4)**
Sabor*	4,0 (1,0)	4,8 (1,3)**
Regusto*	4,0 (0,8)	4,6 (1,1)**
Tamaño*	3,7 (0,6)	3,6 (0,6)
Nivel de dulzor*	1,4 (0,8)	2,5 (1,0)**
Nivel de refrigeración*	1,4 (0,8)	1,9 (1,0)**
Facilidad de tragado*	2,6 (1,1)	2,6 (1,0)
<p>* Escalas de evaluación de propiedad:</p> <p><u>Gusto global:</u> (1 -no gusta nada) ←→ (7 - gusta mucho);</p> <p><u>Sabor:</u> (1 - no gusta nada) ←→ (7 - gusta mucho);</p> <p><u>Tamaño:</u> (1 - demasiado pequeño) ←→ (5 - demasiado grande);</p> <p><u>Nivel de dulzor:</u> (1 - ninguno) ←→ (5 - alto);</p> <p><u>Nivel de refrigeración:</u> (1 - ninguno) ←→ (5 - alto);</p> <p><u>Facilidad de tragado:</u> (1 - muy fácil) ←→ (5 - muy difícil);</p> <p><u>Regusto:</u> (1 - muy desagradable) ←→ (7 muy agradable);</p> <p>** Diferencia estadísticamente significativamente a <math>p \leq 0,001</math>.</p>		

Este estudio demostró que el comprimido encapsulado recubierto con la composición de recubrimiento en frío de la presente invención era preferido por el 69% de los adultos respecto al comprimido encapsulado recubierto con película "plana" (o "convencional"). El comprimido encapsulado con la composición de recubrimiento en frío recibió también un índice estadísticamente más favorable de gusto global, sabor, tamaño, nivel de dulzor y regusto y era comparable a los comprimidos encapsulados recubiertos con película con respecto a facilidad de tragado y tamaño.

Ejemplo 6B

*Comparación de Sustratos que Contienen Agentes Activos Recubiertos con Película "Plana" y Recubiertos "En frío"*

En el estudio ciego, 2 comprimidos encapsulados recubiertos preparados de acuerdo con el Ejemplo 5A (recubrimiento en frío, núcleo activo) y 2 comprimidos encapsulados recubiertos preparados de acuerdo con el Ejemplo 5C (recubiertos lisos, núcleo activo) se administraron independientemente a ciento diecisiete (117) adultos de la siguiente manera: A cada adulto se le dieron instrucciones para tomar uno de los dos comprimidos encapsulados recubiertos de forma idéntica preparados de acuerdo con el Ejemplo 5C de un sobrecillo en su boca, consumir agua si fueran a tragar el comprimido encapsulado, después expectorar el comprimido encapsulado. Este método se repitió con el otro

## ES 2 287 651 T3

comprimido encapsulado recubierto en el sobrecillo. Cada adulto evaluó estos comprimidos encapsulados según los atributos mostrados en la Tabla C, cada adulto evaluó después dos comprimidos encapsulados recubiertos de forma idéntica de acuerdo con el Ejemplo 5A de una forma similar. Los resultados se muestran en la Tabla B a continuación:

TABLA B

*Evaluación de comprimidos encapsulados recubiertos con película "plana" frente a comprimidos encapsulados recubiertos con refrigerante*

<b><u>Atributo Evaluado</u></b>	<b><u>Sustrato Activo Recubierto "Liso"</u> <u>(comprimido encapsulado)</u></b>	<b><u>Sustrato Activo Recubierto "En Frío"</u> <u>(comprimido encapsulado)</u></b>
Preferencia Global (Número de individuos entre 117)	8	109
Gusto Global*	2,5 (1,4)	5,1 (1,5)**
Sabor*	2,3 (1,3)	5,2 (1,5)**
Regusto*	2,4 (1,3)	4,8 (1,5)**
Nivel de dulzor*	1,1 (0,4)	2,9 (0,9)**
Nivel de refrigeración*	1,4 (0,7)	2,5 (1,0)**
<p>* Escalas de evaluación de propiedad:</p> <p><u>1) Gusto global:</u> (1 -no gusta nada) ←→ (7 - gusta mucho);</p> <p><u>2) Sabor:</u> (1 - no gusta nada) ←→ (7 - gusta mucho);</p> <p><u>3) Regusto:</u> (1 - muy desagradable) ←→ (7 muy agradable);</p> <p><u>4) Nivel de dulzor:</u> (1 - ninguno) ←→ (5 - alto);</p> <p><u>5) Nivel de refrigeración:</u> (1 - ninguno) ←→ (5 - alto);</p> <p>** Diferencia estadísticamente significativamente a <math>p \leq 0,001</math>.</p>		

Este estudio demostró que el 93% de los adultos preferían los comprimidos encapsulados que contenían el activo con la solución de recubrimiento de la presente invención respecto a los comprimidos encapsulados que contenía el activo recubierto con el recubrimiento de película (liso). Los comprimidos encapsulados que contenían el activo recubierto con la solución de recubrimiento recibían también estadísticamente índices más favorables para cada atributo evaluado: Gusto Global, Sabor, Tamaño, Nivel de Dulzor y Regusto.

### Ejemplo 6C

#### *Comparación de Sustrato que contiene Activo No Recubierto con Sustrato Recubierto En Frío*

En un estudio ciego, 2 comprimidos encapsulados no recubiertos que contienen activo preparados de acuerdo con el Ejemplo 2 se administraron independientemente a ciento treinta y tres (133) adultos de la siguiente manera: a cada adulto se le dieron instrucciones para poner uno de los dos comprimidos encapsulados idénticos no recubiertos que contienen activo de un sobrecillo en su boca, consumir agua como si fueran a tragar el comprimido encapsulado, después expectorar el comprimido. Este método se repitió con el otro comprimido encapsulado no recubierto que contiene activo del sobrecillo. Después de que cada adulto evaluara estos comprimidos encapsulados para los atributos mostrados en la Tabla C, 2 comprimidos encapsulados que contienen activo recubiertos "en frío" preparados de acuerdo con

## ES 2 287 651 T3

el Ejemplo 5A se administraron independientemente a cada adulto, respectivamente de una forma similar. Cada adulto evaluó entonces de forma similar estos dos últimos comprimidos. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla C:

5

TABLA C

*Evaluación de comprimidos encapsulados no recubiertos que contienen activo con comprimidos encapsulados que contienen activo recubiertos "en frío"*

10

15

20

25

30

35

40

45

<u>Atributo Evaluado</u>	<u>Sustrato no recubierto</u> <u>(comprimido encapsulado)</u>	<u>Sustrato recubierto</u> <u>"en frío" (comprimido encapsulado)</u>
Preferencia Global (Número de individuos entre 113)	14	119
Gusto Global*	2,2 (1,3)	5,1 (1,5)**
Sabor*	2,1 (1,2)	5,2 (1,5)**
Regusto*	2,1 (1,2)	4,8 (1,5)**
Nivel de dulzor*	1,1 (0,5)	2,9 (0,9)**
Nivel de refrigeración*	1,3 (0,7)	2,5 (1,0)**
* Escalas de evaluación de propiedad:		
1) <u>Gusto global</u> : (1 - no gusta nada) ←→ (7 - gusta mucho);		
2) <u>Sabor</u> : (1 - no gusta nada) ←→ (7 - gusta mucho);		
3) <u>Regusto</u> : (1 - muy desagradable) ←→ (7 muy agradable);		
4) <u>Nivel de dulzor</u> : (1 - ninguno) ←→ (5 - alto);		
5) <u>Nivel de refrigeración</u> : (1 - ninguno) ←→ (5 - alto);		
** Diferencia estadísticamente significativamente a $p \leq 0,001$ .		

50

Este estudio demostró que el 89% de los adultos preferían el comprimido encapsulado que contiene activo recubierto con la composición de recubrimiento en frío de la presente invención respecto al comprimido encapsulado no recubierto. El comprimido encapsulado que contiene el activo recubierto con la composición de recubrimiento en frío recibió también índices estadísticamente más favorables para cada atributo evaluado: Gusto Global, Sabor, Tamaño, Nivel de Dulzor y Regusto.

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Una forma de dosificación sólida farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento externo, comprendiendo dicho recubrimiento externo la composición del recubrimiento que comprende:

- a) un agente de recubrimiento;
- b) un agente edulcorante estable al calor de alta intensidad; y
- 10 c) un agente de refrigeración no volátil,

15 en la que el agente de refrigeración es un carbohidrato cristalizabile; un polímetro formador de película; una grasa que tiene un punto de fusión menor de 80°C; una cera que tiene un punto de fusión menor de 80°C; o una mezcla de los mismos.

2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el carbohidrato cristalizabile es sacarosa.

3. La forma de dosificación de la reivindicación 1 o 2, en la que el agente de recubrimiento es:

20 a) un polímetro formador de película que es alcohol polivinílico, (PVA), hidroxipropil almidón, hidroxietil almidón, pululano, metiletil almidón, carboximetil almidón, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilhidroxipropilmetilcelulosa (HEMPMC), acetato de celulosa (CA), acetato ftalato de celulosa (CAP), carboximetilcelulosa (CMC), un almidón o un polímero, derivado o mezcla de los mismos.

b) una cera que tiene un punto de fusión menor de 80°C; o

c) una mezcla de los mismos.

30 4. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente edulcorante es sucralosa.

35 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente de refrigeración no volátil está compuesto por al menos un éster de mentilo que tiene un peso molecular medio mayor de aproximadamente 300 unidades moleculares atómicas.

40 6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente, basado en el peso seco total de la composición de recubrimiento más del 0% y menos del 25% de un adyuvante de refrigeración.

7. La forma de dosificación de la reivindicación 6, en la que el adyuvante de refrigeración es un azúcar refrigerante, que preferiblemente es sorbitol, eritritol, lactitol, maltitol, manitol, xilitol o una mezcla de los mismos.

45 8. Una forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende un núcleo, un sub-recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo, y un recubrimiento externo que cubre sustancialmente dicho sub-recubrimiento.