



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 787**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04255750 .4**
(86) Fecha de presentación : **22.09.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1518551**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

(54) Título: **Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende cafeína.**

(30) Prioridad: **23.09.2003 US 671138**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

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

(72) Inventor/es: **Shah, Indukumar G.;**
Szymczak, Christopher E.;
Osei, Anthony A. y
Pruss, Karl J.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende cafeína.

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende cafeína y un cefalálgico tal como un analgésico o un NSAID (fármaco anti-inflamatorio no esterooidal). La cafeína está en forma de partículas sin recubrir, teniendo un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600 micras. La forma de dosificación se puede producir por métodos de compresión directa, y proporciona ventajosamente una rápida disolución de la cafeína.

Antecedentes de la invención

La utilización de cafeína en combinación con otros ingredientes activos en formas de dosificación farmacéutica es ya conocida. En la Patente canadiense No. 1.336.687 se describe un procedimiento para preparar tabletas que contienen ibuprofen, acetaminofen (APAP) y cafeína. Las tabletas se producen preparando primero granulaciones en húmedo de cada ingrediente, combinando las tres granulaciones en una mezcla, y formando tabletas de la mezcla. Esta Patente muestra que la granulación en húmedo separada de los ingredientes es necesaria y preferida sobre la compresión directa de los tres ingredientes activos juntos.

La Patente estadounidense 4.943.565 se refiere a una tableta analgésica que contiene aspirina, APAP, cafeína e hidroxipropilcelulosa. La cafeína se co-granulaba con los otros ingredientes activos empleando hidroxipropilcelulosa.

La Patente estadounidense 4.486.436 se refiere a composiciones que comprenden cafeína junto con analgésicos y/o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID's). La Patente 4.486.436 describe que la cafeína se puede usar en forma de polvo anhidro, o cualquier sal o derivado de cafeína o cualquier mezcla que la lleve en combinación que no sea tóxica, farmacéuticamente aceptable y capaz de acelerar y potenciar una respuesta analgésica o antiinflamatoria cuando se emplea.

Los solicitantes han descubierto ahora que cuando se emplea cafeína de un cierto tipo en formas de dosificación, la cafeína, inesperadamente, se disuelve desde la forma de dosificación de manera más rápida. En particular, las formas de dosificación que comprenden cafeína en forma de partículas no recubiertas que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600 micras proporcionan velocidades de disolución de cafeína rápidas. Típicamente, al menos un 95% de la cafeína se disuelve en menos de 5 minutos, cuando se mide con el Aparato Tipo II (Paletas) de la Farmacopea de Estados Unidos que se fija a 50 rpm.

Compendio de la invención

La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende cafeína y un cefalálgico, donde la citada cafeína está en la forma de partículas sin recubrir que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600 micras.

La invención proporciona también un procedimiento para producir una forma de dosificación farmacéutica sólida, que comprende el mezclado en seco la cafeína y el cefalálgico en una mezcla en la que la citada cafeína está en forma de partículas sin recubrir que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600 micras, y comprimiendo la mezcla.

Descripción detallada de la invención

La forma de dosificación comprende cafeína y uno o más cefalálgicos. El cefalálgico se puede seleccionar, por ejemplo, entre analgésicos, fármacos NSAID, descongestionantes, antihistaminas, y otros agentes conocidos para tratar el dolor de cabeza y trastornos relacionados con el dolor de cabeza. En un modo de realización, el cefalálgico es un analgésico seleccionado entre acetaminofen (APAP) y tramadol. En otro modo de realización, el cefalálgico es un fármaco NSAID seleccionado entre ibuprofen y cetoprofen. En otro modo de realización, el cefalálgico es una antihistamina seleccionada entre difenil-hidramina, clorfeniramina y doxilamina. Preferiblemente, el cefalálgico se selecciona del grupo que consiste en acetaminofen, ibuprofen, cetoprofen, clorfeniramina, difenhidramina y doxilamina.

En un modo de realización, el cefalálgico está en forma de una granulación. El tamaño medio de partícula de esta granulación está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micras. Este intervalo de tamaños de partícula permite un flujo adecuado durante el procesado así como uniformidad del contenido.

La cantidad de cafeína utilizada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, preferiblemente aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg por dosis unidad. La cantidad de cefalálgico, tal como acetaminofen está típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 750 mg, preferiblemente aproximadamente 2 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unidad.

La cafeína está en la forma de partículas más grandes, sin granular, no recubiertas (de morfología "granular") que tienen tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600, preferiblemente 160 a 500, más preferiblemente 200 a 500 micras. Esto es crítico para la invención. Los solicitantes han descubierto que la utilización de cafeína sin granular,

sin recubrir, de tamaño de partícula relativamente mayor da lugar a velocidades de disolución mayores que las de la cafeína pulverizada, incluso cuando se emplean disgregantes con la cafeína pulverizada como parte del proceso de granulación en húmedo. Las superficies de las partículas de cafeína según la invención están substancialmente libres, preferiblemente están libres, de aglutinantes polímeros y de materiales de recubrimiento. Una forma comercialmente disponible de esta cafeína puede adquirirse en BASF con la designación de cafeína anhidra granular, 02/05.

La forma de dosificación es sólida. En una forma de realización, la forma de dosificación es un comprimido o pastilla. La forma de dosificación puede estar sin recubrir o recubierta con materiales de recubrimiento convencionales. La forma de dosificación puede comprender aditivos y excipientes convencionales útiles para las formas de dosificación sólidas, tales como cargas, que incluyen hidratos de carbono comprimibles solubles en agua, tales como sacarosa, manita, sorbita, maltita, xilita, eritrita, lactosa y sus mezclas, aglutinantes en seco convencionales que incluyen celulosa, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado, y mezclas de ellos; edulcorantes que incluyen aspártamo, acesulfame potasio, sucralosa, sacarina, y mezclas de ellos, disgregantes tales como celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada y lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, aceites vegetales y ceras. La forma de dosificación puede incorporar también auxiliares farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, conservantes, aromatizantes, acidulantes, antioxidantes, agentes de deslizamiento, agentes tensioactivos y agentes colorantes.

En un modo de realización de la invención, la forma de dosificación comprende una mezcla comprimida directamente de cafeína en forma de partículas sin recubrir que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 200 a 500 micras y APAP en la forma de una granulación que tiene un tamaño medio de partícula de 100 a 400 micras, junto con un lubricante tal como estearato de magnesio o ácido esteárico.

Es ventajoso obtener la forma de dosificación en seco, por métodos de compresión directa. En particular, la forma de dosificación se puede hacer por mezclado de cafeína en seco en la forma de partículas sin recubrir que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600 micras y mezclar con ello un cefalálgico, y comprimiendo la mezcla.

Típicamente, al menos un 95% de la cafeína se disuelve desde una forma de dosificación de la invención en menos de 5 minutos, cuando se mide en un Dispositivo Tipo II (paletas) de la Farmacopea de EEUU (USP) a 50 rpm. Esto es inesperado ya que la cafeína utilizada es de un tamaño de partícula relativamente grande, comparado con la cafeína pulverizada que tiene un tamaño medio de partícula típico de aproximadamente 50 micras. Se ha encontrado, al mismo tiempo, que la cafeína según la invención satisface la uniformidad de contenido requerida por las normas de la Farmacopea de EEUU (USP) con los cefalálgicos comúnmente usados que tienen tamaños de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micras. Esto es útil para conseguir una acción terapéutica más rápida de la cafeína, lo que es deseable al tratar síntomas tales como dolor de cabeza, migrañas, o en los casos en los que son indeseables efectos tales como sedación.

Ejemplo

Se obtiene una forma de dosificación según la invención por mezclado de los ingredientes dados a continuación, en forma seca. La mezcla se comprime directamente en pastillas utilizando una prensa de tabletas Fette 3090 fijada para producir 200, 360 o 400 mil tabletas por hora (estación 61). Las pastillas comprimidas (con una dureza media de 13 KN (o kilonewtons de fuerza) se recubren con una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E-5) y aceite de ricino hasta una ganancia de peso de 2%. La cafeína estaba en forma de partículas sin recubrir con un tamaño medio de partícula de 300-400 micras, comercialmente disponibles de BASF como cafeína anhidra, 0,2/0,5

Ingrediente	mg/pastilla
granulación de APAP	600,00*
Cafeína	65,00
Celulosa microcristalina PH-101	66,86
Glicolato de almidón sodio	3,70
Estearato de magnesio	4,44
Total	740,00

*Granulación de APAP (por 600 mg): 40 mg de almidón, 500 mg de APAP, 40 mg de celulosa pulverizada, 10 mg de glicolato de almidón sodio y 10 mg de almidón pregelatinizado.

Las pastillas se ensayaron en cuanto a las velocidades de disolución de cafeína y APA empleando el Aparato Tipo II (Paletas) de la Farmacopea de EEUU (USP) a 50 rpm y 100 rpm. El producto comercialmente disponible EXCEDRIN producido por granulación conjunta, en húmedo, de cafeína y APAP y compresión en formas de dosificación, se ensayó

ES 2 295 787 T3

también en cuanto a disolución. Además el producto comercialmente disponible NODOSE, que contiene 200 mg de cafeína como único ingrediente activo, se ensayó en cuanto a su disolución a 50 rpm de velocidad de las paletas.

Las pastillas según la invención mostraron una velocidad de disolución de cafeína significativamente mayor en los primeros puntos de tiempo que los productos EXCEDRIN y NODOSE. El porcentaje medio de cafeína liberada desde las dos formulaciones se da en la siguiente Tabla.

50 rpm/paletas					100 rpm/paletas				50 rpm/ paletas
Tiempo (min)	Pastilla recubierta según la invención		EXCEDRIN		Pastilla recubierta según la invención		EXCEDRIN		NODOSE
	% de cafeína	% de APAP	% de cafeína	% de APAP	% de cafeína	% de APAP	% de cafeína	% de APAP	% de cafeína
5	86	88	36	41	102	95	50	51	19
10	101	101	72	78	104	99	90	89	34
15	102	101	91	95	104	99	101	99	52
30	101	101	96	100	104	99	101	100	94
60	101	101	95	100	104	100	101	100	104

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica sólida de dosificación que comprende cafeína y un cefalágico, donde la citada cafeína
5 está en forma de partículas sin recubrir que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a 600 micras.

2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, donde el cefalágico es un analgésico, fármaco anti-inflama-
torio no esterooidal, descongestionante o antihistamina.

3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, donde el cefalágico es acetaminofen, ibuprofen, cetoprofen,
10 clorfeniramina, difenhidramina o doxetilamina.

4. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el cefalágico está en la forma de
una granulación.

5. La forma de dosificación según la reivindicación 4, donde la granulación tiene un tamaño medio de partícula de
15 100 a 400 micras.

6. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma de tableta directamente com-
20 primida.

7. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde al menos 95% de la cafeína se
disuelve en 5 minutos, cuando se mide con el Aparato Tipo II (de paletas) de la Farmacopea de EEUU (USP) fijado a
50 rpm.

8. Un procedimiento para producir una forma farmacéutica sólida de dosificación, que comprende mezclar en seco
la cafeína y un cefalágico en una mezcla, donde la citada cafeína está en la forma de partículas sin recubrir que tienen
un tamaño medio de partícula de 70 a 600 micras, y la compresión de la mezcla.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, que se utiliza para producir una forma de dosificación como se define
30 en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.