



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 276**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03730458 .1**

96 Fecha de presentación : **18.06.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1517677**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

54 Título: **Forma para administración oral que estalla en la boca.**

30 Prioridad: **19.06.2002 US 173814**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2010

73 Titular/es: **CTS Chemical Industries Ltd.
3 Hakidma Street, Industrial Zone
Kiryat Malachi 70953, IL**

72 Inventor/es: **First, Sigal y
Yamin, Rina**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 342 276 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

Forma para administración oral que estalla en la boca.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a formas para administración oral, y a procedimientos para su preparación.

Antecedentes de la invención

10

Las partículas gasificadas son conocidas en la técnica como partículas que contienen un material central, que encapsula un gas a presión que escapa a medida que el material central se disuelve o se rompe.

15

Los procedimientos para obtener partículas gasificadas son conocidos en la técnica de obtención de caramelos. Por ejemplo, en las siguientes publicaciones: patentes U.S. n^{os} 3.985.909, 3.985.910 y 4.001.457, se describen procedimientos para obtener dulces gasificados.

20

La patente U.S. n^o 4.289.794 describe un método para preparar caramelo gasificado, en el que una masa fundida de azúcar se gasifica a presión superatmosférica y después se enfría por debajo de su temperatura de fusión a presión superatmosférica para formar un dulce gasificado. A medida que el dulce gasificado se humedece en la boca, el dulce se funde y el gas se escapa, produciendo una sensación de estallido en la boca divertida.

25

El documento WO 99/64555 describe productos detergentes para la colada que incluyen partículas gasificadas, y también pueden incluir otros materiales tales como agentes de blanqueo y adyuvantes de la composición detergente convencionales. Se afirma que las partículas gasificadas que se usan en el detergente para la colada incrementan la velocidad de disolución del producto en el agua de lavado, y añaden una estética deseable al producto en forma de motas coloreadas. Además, las partículas gasificadas pueden proporcionar señales tanto audibles como olfativas al consumidor de que el producto está funcionando.

30

En la patente U.S. n^o 6.310.014 se describe otro uso de partículas gasificadas, en la que se describe una composición que comprende un sólido gasificado y una base líquida anhidra. Se afirma que tal composición es útil para el cuidado personal y del hogar, y proporciona un sonido de resquebrajamiento o estallido audible durante el uso.

35

Las partículas gasificadas también se conocen para uso en tratamientos cosméticos, particularmente tratamientos capilares como se describe en el documento EP 1059076. Las composiciones cosméticas contienen partículas gasificadas, y el gas se libera al entrar en contacto con el agua o humedad.

40

También se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas efervescentes para administración oral. Una composición farmacéutica efervescente incluye compuestos que desprenden gas por medio de una reacción química que tiene lugar al exponer la composición farmacéutica efervescente al agua u otros fluidos.

45

En las patentes US n^{os} 6.350.470 y 5.178.878, y en el documento EP 1082106, por ejemplo, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un agente efervescente.

El documento US-A-4.271.206 se refiere a trozos con forma uniforme de caramelo gasificado que contiene burbujas de gas que tienen un diámetro inferior a 150 micrómetros que producen una sensación de chisporroteo prolongada cuando se permite que se disuelvan en la boca.

50

El documento EP 0 371 228 se refiere a un caramelo duro que contiene una enzima en la que está atrapado un gas a presión en forma de burbujas finas para emitir sonidos agradables, a medida que se disuelve en la boca, de forma que un consumidor puede ingerir la enzima con cierto placer y sin ninguna sensación de una dosificación farmacéutica.

55

El documento US-A-4.263.328 se refiere a una composición de confitería, en particular un caramelo gasificado, que, cuando se coloca en la boca, produce una sensación de estallido divertida pero efímera.

60

El documento WO 02/062152 se refiere a un comprimido soluble en agua o dispersable en agua que se basa en una matriz de hidratos de carbono que contiene gas atrapado y porosidades suficientemente cerradas para permitir la retención del gas atrapado en una cantidad que promueve la disolución o dispersión del comprimido al entrar en contacto con el agua.

Sumario de la invención

65

La presente invención proporciona, según el primer aspecto de la misma, una composición farmacéutica oral que comprende un ingrediente activo seleccionado de una vitamina, un mineral, un expectorante, un analgésico, un antiipé-
rético, un antiinflamatorio, un antibiótico, un antihipertensivo o un agente antihistamínico, o sus combinaciones, y gas a presión, estando atrapado dicho gas a presión en cavidades dentro de un material farmacéuticamente aceptable, de manera que permite que el gas escape al disolverse o romperse dicho material farmacéuticamente aceptable para uso en un método de administración oral del ingrediente activo a un sujeto que lo necesite con el fin de lograr un efecto

ES 2 342 276 T3

terapéutico y estimular la producción de saliva, en el que dicho sujeto pertenece a la población pediátrica o geriátrica. Una forma de administración/composición farmacéutica según la invención puede comprender más de un ingrediente activo, y preferiblemente comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La expresión “gas a presión” se refiere a un gas a una presión de más de 1 atmósfera.

La forma para administración oral de la presente invención puede comprender además excipientes colorantes, saborizantes y otros excipientes farmacéuticos o nutracéuticos.

10 Se debería observar que la expresión “*forma de administración*” se debería de interpretar en un sentido amplio, e incluye cualquier forma administrada con el fin de lograr un efecto terapéutico en seres humanos o animales. Se puede vender como una forma de administración farmacéutica que tiene una etiqueta para la indicación a la que se destina, ya sea como un fármaco de prescripción o sin receta, o se puede vender sin ninguna indicación específica, por ejemplo como un nutracéutico (los nutracéuticos se denominan a menudo como “*aditivos alimentarios*” o “*suplementos alimentarios*”).

Una “*forma para administración oral*” es una forma de administración, que se puede tragar. Tal forma de administración está destinada a ser proporcionada habitualmente a través de la boca, para tragarla, para tratar la cavidad bucal, etc.

20 La expresión “*ingrediente activo*” se debería de interpretar en un sentido amplio que incluye cualquier ingrediente que se considera que tiene un efecto terapéutico cuando se suministra a un sujeto que lo necesite. El ingrediente activo se selecciona de un analgésico, un agente antipirético, un agente antiinflamatorio, una vitamina, un expectorante, un antibiótico, un antihipertensivo, una antihistamina, un mineral, o sus combinaciones. De este modo, puede ser un fármaco tal como paracetamol, difenhidramina, dextrometorfano, lidocaína, loratadina, ibuprofeno, pseudoefedrina, enalapril, carbonato de calcio, etc., una vitamina o mineral tal como vitamina C, vitamina E, biotina, selenio, cinc, etc., un aditivo alimentario tal como Echinacea, propóleo, extracto de soja, etc., o un ingrediente activo veterinario tal como nitroscanato, abamectina, ivermectina, etc. El sabor del ingrediente activo se puede enmascarar, por ejemplo mediante revestimiento o microencapsulamiento.

30 Los ejemplos no limitantes de materiales adecuados para atrapar en ellos el gas son azúcares tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, maltosa, jarabe de maíz, y sus mezclas.

35 El gas atrapado en las cavidades puede ser cualquier gas inerte farmacéuticamente aceptable. El término “*inerte*” indica que el gas no reacciona con el material farmacéuticamente aceptable, en cuyas cavidades está atrapado el gas a presión y los otros ingredientes incluidos en la forma de administración durante la preparación, almacenamiento o uso. Los ejemplos no limitantes de gases adecuados para la preparación de la forma para administración oral son dióxido de carbono, nitrógeno, aire, helio, argón, y neón.

40 Una forma para administración oral según la presente invención puede tener beneficios en muchas circunstancias; por ejemplo, puede ser popular con niños a los que les gustará la sensación de estallido y que tendrán más ganas de ingerir una forma de administración que estalla en la boca que aquella que no crea una sensación de estallido. El escape del gas no sólo produce una sensación agradable, sino también estimula la producción de saliva, proporcionando de ese modo saliva adicional para ayudar a la disolución en la boca. De forma similar, se puede usar para potenciar la disolución de comprimidos o polvos en un líquido bebible. Tales comprimidos pueden ser útiles para la población geriátrica o con problemas para tragar. Se puede usar en preparaciones semisólidas, oleosas, suspensiones o sólidas, para potenciar la desintegración o disolución de los ingredientes activos en la boca o en el estómago o intestino.

50 Las partículas que contienen gas a presión atrapado se pueden revestir mediante cualquier material adecuado que las proteja del contacto directo con el agua o la humedad durante el almacenamiento. Sin embargo, tal material de revestimiento se debería de disolver cuando se requiera la salida del gas. Los materiales de revestimiento adecuados pueden ser, por ejemplo, manteca de cacao que se funde en la boca, polímeros biodegradables usados típicamente para el suministro gastrointestinal de fármacos (tales como un polímero entérico que se disuelve en el intestino), etc.

55 La forma para administración oral según la presente invención puede tener diferentes formas, tal como un comprimido, polvo, peletes, cápsula, jarabe, aceite, suspensión, gel, gotas, y diversas formas similares a caramelos.

60 En un ejemplo no limitante, la forma de administración similar a un caramelo será una barra de chocolate que incluya partículas gasificadas y un ingrediente activo.

La presente invención proporciona además un método para preparar una forma para administración oral gasificada según la presente invención, comprendiendo el método:

65 i) preparar una mezcla que comprende (a) un ingrediente activo, y (b) un material farmacéuticamente aceptable que atrapa gas a presión dentro de sus cavidades; y

ES 2 342 276 T3

- ii) procesar la mezcla para obtener una forma de administración, estando dicho procesamiento en condiciones que permiten que dicho gas se escape al disolver o romper la forma de administración.

5 La mezcla mencionada en (i) anterior puede comprender más de un ingrediente activo.

Según una realización, la mezcla preparada en (i) también comprende un ingrediente farmacéuticamente aceptable (c) que se funde en la boca, tal como manteca de cacao. Según esta realización, la mezcla obtenida en (i) incluye los ingredientes (a) y (b) de la mezcla, dispersados homogéneamente en el ingrediente (c), y el procesamiento mencionado en (ii) incluye moldear la mezcla en moldes y enfriarla para obtener la forma para la administración oral gasificada.

Según otra realización, la mezcla preparada en (i) es una mezcla de polvos, y el procesamiento mencionado en (ii) incluye comprimir la mezcla para producir un comprimido.

15 La presente invención proporciona además un método para preparar una forma para administración oral gasificada, que comprende:

- i) fundir un material farmacéuticamente aceptable para obtener una masa fundida;
- 20 ii) añadir un gas y al menos un ingrediente activo y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable a la masa fundida a presión superatmosférica para obtener una composición farmacéutica líquida;
- iii) moldear la composición farmacéutica líquida en un molde a presión superatmosférica;
- 25 iv) solidificar la composición farmacéutica moldeada en condiciones adecuadas para obtener una forma para administración oral gasificada; y liberar la presión.

La solidificación mencionada anteriormente en (iv) se puede realizar en un molde que tiene la forma de una forma de administración deseada, por ejemplo un comprimido.

Como alternativa, la composición farmacéutica gasificada obtenida mediante el método anterior en (iii) se puede procesar en una forma para administración oral según la presente invención mediante las siguientes etapas:

- 35 (iv) solidificar dicha composición farmacéutica gasificada para obtener una composición farmacéutica gasificada sólida;
- (v) triturar la composición farmacéutica gasificada sólida para obtener un polvo que estalla en la boca;
- 40 (vi) opcionalmente añadir excipientes a dicho polvo y mezclarlos juntos; y
- (vii) procesar el polvo o mezcla obtenidos para obtener una forma para administración oral que produce una sensación de estallido cuando se humedece.

45 El ingrediente activo usado en cualquiera de los métodos anteriores se puede revestir o microencapsular con un material que enmascare el sabor, con polímeros entéricos, con materiales protectores de la humedad, con materiales protectores de la oxidación, etc.

50 Según un aspecto adicional de la invención, se describe un método para administrar oralmente un ingrediente activo a un paciente. El método comprende administrar oralmente al sujeto una forma para administración oral según la presente invención. Este método se puede usar para la administración oral de fármacos a sujetos que son reacios a tomar composiciones farmacéuticas que no crean una sensación de estallido al humedecerlas.

55 Se describe además un método para tratar un paciente administrándole oralmente una forma de administración según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

60 A fin de comprender la invención y ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, ahora se describirán varias realizaciones específicas, a título de ejemplos no limitantes solamente.

65

ES 2 342 276 T3

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos de paracetamol 500 mg

5 Los siguientes ingredientes se usaron en la preparación de los comprimidos mencionados anteriormente:

	Ingrediente	mg/comprimido
10	Paracetamol revestido	540,0 mg
	Caramelo que estalla en la boca	300,0 mg
15	Crospovidona	30,0 mg
	Estearato de magnesio	15,0 mg
	Aspartamo	10,0 mg
20	Sabor	10,0 mg

25 *Procedimiento para la preparación:* todos los ingredientes mencionados anteriormente se mezclaron juntos para obtener una mezcla uniforme que se comprimió convencionalmente para obtener un comprimido.

Ejemplo 2

Preparación de pastillas para chupar de carbonato de calcio 300 mg

Los siguientes ingredientes se usaron en la preparación de las pastillas para chupar mencionadas anteriormente:

	Ingrediente	mg/pastilla
35	Carbonato de calcio	300,0 mg
40	Sacarosa	100,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Jarabe de maíz	50,0 mg
45	Rojo FD&C # 40	0,02 mg
	Dióxido de carbono	c.s.
50	Sabor a uva	20,0 mg

55 *Procedimiento para la preparación:* se fundieron la sacarosa, la lactosa, el agente colorante y el jarabe de maíz. Se añadió el carbonato de calcio y el sabor, y se mezclaron juntos con la mezcla fundida. Se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla fundida a presión superatmosférica. Después, todavía a presión superatmosférica, la masa fundida se moldeó en moldes con forma de pastillas para chupar, y se enfrió.

60

65

ES 2 342 276 T3

Ejemplo 3

Preparación de polvo de hidrocloreto de pseudoefedrina para reconstitución

5 Los siguientes ingredientes se usaron en la preparación del polvo mencionado anteriormente:

	Ingrediente	mg/g
10	Perlas revestidas de hidro-	
	cloruro de pseudoefedrina	200,0 mg
15	Fructosa	275,0 mg
	Lactosa	275,0 mg
	Glucosa líquida	225,0 mg
20	Nitrógeno	c. s.
	Sabor de cereza	20,0 mg
25	Azul FD&C # 1	0,002 mg
	Rojo FD&C # 40	0,001 mg
	Sacarina sódica	5,0 mg

30

35 *Procedimiento para la preparación:* se fundieron la fructosa, la sacarosa y la glucosa líquida. Se añadió el sabor, el edulcorante y los agentes colorantes, y se mezclaron juntos con la mezcla fundida. El nitrógeno se burbujeó a presión superatmosférica dentro de la mezcla fundida obtenida. Después, la mezcla fundida se enfrió a presión superatmosférica, y después se liberó la presión. La mezcla sólida obtenida se trituró para obtener un polvo que estalla en la boca.

40 Las perlas de pseudoefedrina se mezclaron junto con el polvo obtenido que estalla en la boca, para obtener polvo de hidrocloreto de pseudoefedrina.

40

Ejemplo 4

Preparación de cápsulas de ivermectina 3 mg

45 Los siguientes ingredientes se usaron en la preparación de las cápsulas mencionadas anteriormente:

	Ingrediente	mg/caps.
50	Ivermectina	3,0 mg
	Caramelo que estalla en la boca	100,0 mg
55	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Celulosa microcristalina	150,0 mg

60 *Procedimiento para la preparación:* todos los ingredientes mencionados anteriormente se mezclaron juntos para producir una mezcla uniforme. La mezcla obtenida se introdujo en cápsulas de gelatina duras.

65

ES 2 342 276 T3

Ejemplo 5

Preparación de barra de masa fundida de propóleo

5 Los siguientes ingredientes se usaron en la preparación de la barra mencionada anteriormente:

	Ingrediente	mg/barra
10	Extracto de propóleo	200,0 mg
	Caramelo que estalla en la boca	1000,0 mg
15	Manteca de cacao	800,0 mg
	Sabor a chocolate	20,0 mg

20 *Procedimiento para la preparación:* se fundió manteca de cacao y, mientras se enfriaba, se añadió el extracto de propóleo, el sabor a chocolate y el polvo que estalla en la boca. La masa semisólida se moldeó dentro de moldes de barra de chocolate para producir las barras deseadas.

Ejemplo 6

Preparación de gel de lidocaína

Los siguientes ingredientes se usaron en la preparación del gel mencionado anteriormente:

	Ingrediente	% p/p
30	Lidocaína base	0,2%
35	Caramelo que estalla en la boca (revestido con manteca de cacao)	20,0%
	Propilenglicol	30,0%
40	Carbomer	1,0%
	Hidróxido sódico	c.s.
45	Agua hasta	100,0%

50 *Procedimiento para la preparación:* el carbomer y el agua se calentaron y se mezclaron. Se añadió hidróxido sódico para formar un gel líquido. Mientras se enfría, se añade el resto de los materiales.

Ejemplo 7

Preparación de Comprimido de Ibuprofeno 250 mg

	Ingrediente	mg/comprimido
55	Ibuprofeno revestido	270 mg
60	Grasa dura	500 mg
	Sabor a fresa	3 mg
65	Aspartamo	5 mg
	Caramelo que estalla en la boca	200 mg

ES 2 342 276 T3

Procedimiento para la preparación

El ibuprofeno, el sabor a fresa y el aspartamo se mezclaron en grasa dura calentada hasta 45°C. La mezcla se enfrió hasta 38°C y se añadió el caramelo que estalla en la boca. La mezcla se introdujo en blisters enfriados previamente.

5

Ejemplo 8

Preparación de Comprimido de Amoxicilina 250 mg

10

Ingrediente	mg/comprimido
Amoxicilina	250 mg
Grasa dura	600 mg
Sabor a vainilla	3 mg
Aspartamo	5 mg
Caramelo que estalla en la boca	250 mg

15

20

25

Procedimiento para la preparación

La amoxicilina, el sabor a vainilla y el aspartamo se mezclaron en grasa dura calentada hasta 45°C. La mezcla se enfrió hasta 38°C y se añadió el caramelo que estalla en la boca. La mezcla se introdujo en blisters enfriados previamente.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica oral que comprende un ingrediente activo seleccionado de una vitamina, un mineral, un expectorante, un analgésico, un antipirético, un antiinflamatorio, un antibiótico, un antihipertensivo o un agente antihistamínico, o sus combinaciones, y gas a presión, estando atrapado dicho gas a presión en cavidades dentro de un material farmacéuticamente aceptable, de manera que permite que el gas escape al disolverse o romperse dicho material farmacéuticamente aceptable para uso en un método de administración oral del ingrediente activo a un sujeto que lo necesite con el fin de lograr un efecto terapéutico y estimular la producción de saliva, en el que dicho sujeto pertenece a la población pediátrica o geriátrica.

2. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que dicho material farmacéuticamente aceptable comprende dicho ingrediente activo.

15 3. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, que comprende más de un ingrediente activo.

4. Una composición farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ingrediente activo incluye un fármaco de prescripción o un fármaco que se vende sin receta.

20 5. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, adecuada para uso veterinario.

25 6. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que dicho ingrediente activo se selecciona de paracetamol, difenhidramina, dextrometorfano, loratadina, lidocaína, ibuprofeno, extracto de propóleo, pseudoefedrina, amoxicilina, enalapril, vitamina, biotina, selenio, cinc, y carbonato de calcio.

7. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 5, en la que dicho ingrediente activo se selecciona de nitroscanato, abamectina e ivermectina.

30 8. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ingrediente activo se reviste mediante un revestimiento.

35 9. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 8, en la que dicho revestimiento comprende materiales que enmascaran el sabor, polímeros biodegradables, polímeros entéricos, materiales que protegen de la humedad y/o materiales que protegen de la oxidación.

10. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 8, en la que dicho revestimiento es un revestimiento que enmascara el sabor.

40 11. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una forma de un comprimido, polvo, peletes, cápsula, jarabe, aceite, suspensión, gel, gotas, o forma similar a caramelos.

12. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho material farmacéuticamente aceptable se selecciona de azúcares, jarabe de maíz, o sus mezclas.

45 13. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho gas se selecciona de dióxido de carbono, nitrógeno, aire, helio, argón, y neón.

50 14. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se disuelve en la boca.

15. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el gas a presión se suministra mediante un caramelo que estalla en la boca.

55

60

65