



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 167 921**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 9/20
A61K 9/00

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **98940294.6**
⑧⑥ Fecha de presentación: **21.07.1998**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1 003 484**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2000**

⑤④ Título: **Comprimido multiparticular perfeccionado de disgregación rápida.**

③⑩ Prioridad: **21.07.1997 FR 97 09233**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.05.2002

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.05.2002

⑦③ Titular/es:
LABORATOIRES PROGRAPHARM
Z.I. Saint-Arnoult
28170 Châteauneuf-en-Thymerais, FR

⑦② Inventor/es: **Chauveau, Charles;**
Gendrot, Edouard;
Demichelis, Alain Gilles y
Nouri, Noureddine

⑦④ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

DESCRIPCION

Comprimido multiparticular perfeccionado de disgregación rápida.

5 La presente invención tiene por objeto un comprimido multiparticular perfeccionado de disgregación rápida del tipo de los que se desintegran en la boca en menos de 40 segundos y que comprende, por una parte, una sustancia activa en forma de microcristales recubiertos por un agente de recubrimiento y, por otra parte, un excipiente.

10 La sustancia activa se puede elegir en el grupo que comprende los antálgicos, los antipiréticos, los antidiarréicos, los antiespasmódicos, los reguladores de la motricidad digestiva y los antiinflamatorios y más particularmente en el que comprende el paracetamol, el ibuprofeno, la aspirina, el quetoprofeno, la leperamida.

15 Se conocen, para la patente francesa FR91 09245, unos comprimidos multiparticulares del tipo en cuestión que son en general satisfactorios; sin embargo, la textura de algunos de estos comprimidos da origen a una sensación arenosa y pastosa en el momento de la ingestión.

20 Se conocen también, por la patente WO96/02237, unos comprimidos multiparticulares en los cuales los principios activos previamente recubiertos por un agente ligante hidrodispersable, son mezclados con un agente de alto poder de hinchado del tipo celulósico, con un poliol muy soluble en el agua y con uno o varios agentes diluyentes; estos comprimidos son criticables desde el mismo punto de vista que los descritos en el documento anteriormente citado.

25 La invención tiene por objetivo, sobre todo, evitar este inconveniente y proporcionar un comprimido de disgregación rápida y textura sistemáticamente agradable, debiendo este comprimido además conducir a una biodisponibilidad óptima del principio activo.

30 La sociedad solicitante ha tenido el mérito de encontrar, al final de profundas investigaciones, que ese objetivo podía ser alcanzado, por una parte, haciendo comprender al excipiente un agente desintegrante así como por lo menos un agente soluble diluyente particular con propiedades ligantes y, por otra parte, seleccionando el agente de recubrimiento en función de las características físicoquímicas de la sustancia activa.

35 Resulta de ello que el comprimido multiparticular perfeccionado de acuerdo con la invención, que se desintegra en la boca en menos de 40 segundos y que comprende, por una parte, una sustancia activa en forma de microcristales recubiertos y, por otra parte, un excipiente que está caracterizado porque:

40 - el excipiente comprende por lo menos un agente desintegrante y por lo menos un agente soluble diluyente con propiedades ligantes constituido por un poliol de menos de 13 átomos de carbono que se presenta o bien en forma de producto directamente compresible cuyo diámetro medio de las partículas es de 100 a 500 micrometros, o bien en forma de un polvo cuyo diámetro medio de las partículas es inferior a 100 micrómetros, siendo este poliol preferentemente elegido en el grupo que comprende el manitol, el xilitol, el sorbitol y el maltitol, quedando entendido que el sorbitol no puede ser utilizado solo y que, en el caso en que el agente soluble diluyente con propiedades ligantes es único, es utilizado en forma del producto directamente compresible mientras que, en el caso en que hay por lo menos dos agentes solubles diluyentes con propiedades ligantes, uno está presente en la forma directamente compresible y el otro en la forma de polvo, pudiendo el poliol entonces ser el mismo, siendo las proporciones de poliol directamente compresible y de poliol polvo de 99/1 a 50/50, preferentemente de 80/20 a 50/50, y

50 - el recubrimiento de los microcristales de sustancia activa comprende por lo menos un agente de recubrimiento elegido en función de las características físico - químicas de las sustancia activa en el grupo que comprende los polimetacrilatos, los polímeros celulósicos, en particular las etilcelulosas, las hidroxipropil-metilcelulosas, las hidroxipropilcelulosas y los acetofalatos de celulosa y las combinaciones de estos polímeros uno con el otro eventualmente asociados a unos plastificantes o a unos agentes solubles, en particular los polioles.

La invención podrá comprenderse mejor con la ayuda del complemento de descripción que sigue y de los ejemplos no limitativos relativos a unos modos de realización ventajosos.

60 Proponiéndose preparar un comprimido multiparticular del tipo en cuestión se actúa como sigue o de forma equivalente.

ES 2 167 921 T3

Se selecciona en principio la materia activa en el grupo que comprende los antálgicos, los antipiréticos, los antiarréicos, los antiespasmódicos, los reguladores de la motricidad digestiva y los antiinflamatorios y más particularmente en el grupo que comprende el paracetamol, el ibuprofeno, la aspirina, el quetoprofeno, la loperamida.

5

Se prepara el excipiente efectuando la mezcla de por lo menos un agente desintegrante y de por lo menos un agente soluble diluyente con propiedades ligantes constituido por un poliol de menos de 13 átomos de carbono que se presenta o bien en forma del producto directamente compresible cuyo diámetro medio de las partículas es de 100 a 500 micrómetros, o bien en forma de un polvo cuyo diámetro medio de las partículas es inferior a 100 micrómetros, siendo este poliol preferentemente elegido en el grupo que comprende el manitol, el xilitol, el sorbitol y el maltitol, no pudiendo el sorbitol ser utilizado solo.

10

Cuando el agente soluble diluyente con propiedades ligantes es único, por tanto diferente del sorbitol, es utilizado en forma del producto directamente compresible.

15

Cuando se recurre a por lo menos dos agentes solubles diluyentes con propiedades ligantes, uno está presente en forma del producto directamente compresible y el otro, que puede estar constituido por el mismo poliol, en forma de un polvo cuyo diámetro medio de las partículas constitutivas es inferior a 100 micrómetros, siendo las proporciones de poliol directamente compresible y de poliol en polvo de 99/1 a 50/50, preferentemente de 80/20 a 50/50.

20

El agente desintegrante se elige preferentemente en el grupo que comprende la polivinilpirrolidona reticulada designada en este campo por el término crospovidona y la carboximetilcelulosa de sodio reticulada designada en este campo con el término croscamelosa de sodio.

25

Las proporciones respectivas de agente desintegrante y agente ligante o diluyente soluble consideradas para la constitución del excipiente son, con respecto a la masa del comprimido, de 3 a 15 % en peso, preferentemente 5 a 10 % en peso para el primero y de 40 a 90 % en peso, preferentemente de 50 a 70 % en peso para el segundo; la proporción máxima de sorbitol es de 30 % en peso.

30

El principio activo que entra en la constitución del comprimido de acuerdo con la invención se presenta antes de recubrimiento en forma de microcristales cuyo diámetro medio es de aproximadamente 1 a 500 micrómetros.

35

En el caso de algunos principios activos, se utilizan preferentemente unos microcristales de diámetro medio inferior a 100 micrómetros a fin de aumentar la superficie de intercambio entre el principio activo y el medio ambiente; procediendo así, la velocidad de solubilización y/o la solubilidad intrínseca de disolución son optimizadas.

40

El recubrimiento de los microcristales se realiza preferentemente según la técnica llamada de lecho fluidizado.

45

Se procede a un recubrimiento directo en el caso de los microcristales cuyo tamaño medio es de 100 a 500 micrómetros; para los microcristales de tamaño inferior a 100 micrómetros, se procede a un tratamiento previo que consiste o bien en una granulación de los microcristales por un procedimiento de granulación húmedo o seco clásico, o bien a una fijación previa de los microcristales sobre unos soportes neutros conocidos cuando el tamaño medio de dichos microcristales es inferior aproximadamente 20 micrómetros; la fijación de los microcristales sobre los soportes neutros se efectúa de forma clásica utilizando un ligante constituido por ejemplo por la hidroxipropilmetilcelulosa.

50

El recubrimiento está constituido a partir de por lo menos un agente de recubrimiento elegido, teniendo en cuenta las características físico - químicas del principio activo, en el grupo que comprende los polimetacrilatos, en particular algunos de los comercializados bajo la marca EUDRAGIT y más particularmente las dispersiones al 30 % de poli (etilacrilato-metilmetacrilato) comercializados bajo la marca de fábrica EUDRAGIT NE 30 D, los copolímeros de aminoalquilmetacrilato de tipo E comercializados bajo la marca EUDRAGIT E, los polímeros celulósicos, en particular las etilcelulosas, las hidroxipropilmetilcelulosas, las hidroxipropil celulosas y los acetoftalatos de celulosa, las combinaciones de estos polímeros uno con el otro eventualmente asociados a unos plastificantes como por ejemplo el polietilenglicol 6000 ó con unos agentes solubles, en particular unos polioles como por ejemplo el manitol.

60

A título de ejemplo, se señala que el recubrimiento puede estar constituido a partir de:

- EUDRAGIT NE 30 D solo o en mezcla con el EUDRAGIT E en uno o varios solventes orgánicos,

ES 2 167 921 T3

- etilcelulosa sola o en mezcla con una hidroxipropilmetilcelulosa asociada con un plastificante en presencia eventualmente de un solvente hidroalcohólico
- de un polimetacrilato, en particular el EUDRAGIT NE 30 D en mezcla con un derivado celulósico soluble, en particular la hidroxipropil-metilcelulosa y un plastificante y/o un agente soluble diluyente con propiedades ligantes
- EUDRAGIT E 100 solo.

Gracias al recubrimiento de acuerdo con la invención, de los microcristales de sustancia activa, comprendiendo este recubrimiento en particular en combinación un polímero soluble y un polímero insoluble, el comprimido definitivo está caracterizado porque:

- por una parte, en medio ácido, cuyo pH es igual a 5, la cantidad de principio activo que se disuelve, después de la disgregación del comprimido, en 5 a 20 minutos a partir de los microcristales recubiertos es igual a por lo menos 80 % y preferentemente a por lo menos 100 % de la cantidad de principio activo que se disuelve en el mismo plazo después de disgregación a partir de un comprimido que permite la liberación inmediata del principio activo constituido por unos microcristales pero en el cual dichos microcristales no están recubiertos y,
- por otra parte, el principio activo no se disuelve de forma significativa después de una permanencia de una duración inferior a 5 minutos en un medio cuyas condiciones de pH son próximas a las de la saliva, es decir de $7,0 \pm 0,5$, asegurando así un enmascarado del sabor satisfactorio.

Cuando la cantidad de principio activo que se disuelve después de la disgregación del comprimido en 5 a 20 minutos a partir de los microcristales recubiertos es igual a por lo menos 100 % de la cantidad de principio activo que se disuelve en el mismo plazo después de disgregación a partir de un comprimido que permite la liberación inmediata del principio activo constituido por unos microcristales pero en los cuales dichos microcristales no están recubiertos, la biodisponibilidad de la sustancia activa es por lo menos equivalente a la del mismo principio activo obtenida a partir del mencionado comprimido en el cual dichos microcristales no están recubiertos.

Para la fabricación del comprimido, se prepara en principio una mezcla del excipiente y de los microcristales recubiertos y se procede a una homogeneización en un mezclador en seco.

Preferentemente, se hace comprender a esta mezcla un edulcorante, un aroma y un lubricante.

El edulcorante puede ser elegido en el grupo que comprende el aspartamo y el sacarinato de sodio, y el lubricante en el grupo que comprende el estearato de magnesio, el estearilfumarato de sodio, el ácido esteárico y el polietilenglicol 6000.

La mezcla es a continuación sometida a una fuerza de compresión suficiente para conferir al comprimido resultante una dureza suficiente para que pueda ser manipulado y acondicionado industrialmente, y después transportado y manipulado por el paciente sin precauciones particulares; a título indicativo, se señala que unas durezas que responden a estas condiciones están generalmente comprendidas entre 20 y 70 Newtons.

Los comprimidos de acuerdo con la invención presentan, con respecto a los comprimidos del tipo en cuestión que existen ya, a la vez una mejora de la velocidad de puesta a disposición del principio activo en el organismo y una mejora de la palatabilidad.

Ejemplo 1

Comprimido multiparticular de paracetamol dosificado a 500 mg

La composición del mencionado comprimido resulta de la tabla 1 siguiente

ES 2 167 921 T3

TABLA 1

Constituyentes	Fórmula centesimal
Paracetamol recubierto	39,2
Manitol para compresión directa	36,7
Manitol polvo cristalino	12,3
Crospovidona	8,6
Aspartamo	2,7
Aroma grosella	0,4
Estearato de magnesio	0,1
Total	100,0 %

Este comprimido se prepara como se indica a continuación.

Se introducen los microcristales de paracetamol en una instalación con lecho fluidizado y se pulveriza sobre los microcristales una dispersión en etanol de EUDRAGIT E 100, de EUDRAGIT NE 30 D y de sílice coloidal de manera que se obtengan unos microcristales recubiertos con 10 % de polímero.

Se tamizan todos los excipientes y se homogeneiza la mezcla que comprende el paracetamol recubierto y los excipientes en un mezclador en seco.

Se procede a la repartición y al conformado en una compresora equipada con punzones de diámetro 17 mm.

La fuerza de compresión se regula de manera que se obtengan unos comprimidos de una dureza de 40 ± 10 Newtons.

El tiempo de disgregación en la boca de los comprimidos así obtenidos es inferior a 40 segundos.

Este tiempo corresponde a la duración que separa, por una parte, el momento de la introducción del comprimido en la boca en contacto con la saliva y, por otra parte, el momento de la deglución de la suspensión resultante de la disgregación del comprimido en contacto con la saliva.

El tiempo de disgregación inferior a 40 segundos indicado más arriba es la mediana de los valores anotados por un grupo representativo de sujetos sanos.

El estudio farmacocinético al cual ha sido sometido el mencionado comprimido muestra que la biodisponibilidad en la sustancia activa, a saber el paracetamol, no es significativamente diferente del que se ha observado después de administración de un comprimido del comercio a base de paracetamol. El enmascarado del sabor del paracetamol por el recubrimiento presentado por el comprimido de acuerdo con la invención no provoca por tanto retardo de la absorción, siendo esta incluso ligeramente más rápida puesto que el máximo se alcanza en 0,5 horas de mediana mientras que no se alcanza hasta después de 0,88 horas como mediana en el caso del comprimido de referencia comercializado.

Los valores registrados con respecto a las propiedades del comprimido según la invención y las de un comprimido a base de paracetamol ya comercializado con liberación inmediata del principio activo no previamente recubierto, están reunidas en la tabla II siguiente

ES 2 167 921 T3

TABLA II

Parámetros	Comprimido dosificado a 500 mg de paracetamol según la invención	Comprimido comercial dosificado a 500 mg de paracetamol
Lag t (h)	0,17	0,17
tmax (h)	0,50	0,88
Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$6,28 \pm 1,61$	$6,26 \pm 2,37$
AUCO-t ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$18,59 \pm 3,44$	$18,10 \pm 3,40$
AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$19,68 \pm 3,85$	$19,24 \pm 3,79$

En esta tabla,

- lag t designa el tiempo, expresado en horas, transcurrido entre la administración del medicamento y la detección del principio activo en la sangre del sujeto,

- tmax designa el tiempo, expresado en horas, al cabo del cual la concentración sérica del principio activo alcanza un máximo,

- Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$) designa el valor de la concentración máxima de principio activo alcanzado al valor tmax; esta concentración se expresa en μg de principio activo por ml de suero;

- AUCO-t designa la superficie bajo la curva de las concentraciones séricas del principio activo en función del tiempo hasta la última extracción cuantificada, y

- AUCinf designa la superficie bajo la curva de las concentraciones séricas del principio activo en función del tiempo extrapolado al infinito.

El examen de los resultados reunidos en la tabla II muestra que el recubrimiento utilizado para enmascarar el sabor del principio activo no provoca modificación de la biodisponibilidad del principio activo y ningún retardo de absorción, lo que es un resultado determinante en la administración de algunos principios activos de los que se desea una acción rápida, en particular los antálgicos.

Ejemplo 2

Comprimido multiparticular de loperamida dosificado a 2 mg

La composición del mencionado comprimido resulta de la tabla III siguiente:

TABLA III

Constituyentes	Fórmula centesimal
Loperamida recubierta	15,1
Manitol para compresión directa	56,6
Manitol polvo cristalino	18,8
Crospovidona	5,0

ES 2 167 921 T3

TABLA III (Continuación)

Constituyentes	Fórmula centesimal
Aspartamo	3,0
Aroma de menta	0,7
Estearato de magnesio	0,8
Total	100,0%

5

10

15

Este comprimido se prepara de la manera indicada en el ejemplo 1.

20

El principio activo se presenta en forma de microcristales cuyo tamaño medio es inferior a 20 micrómetros; se procede por tanto a una fijación, con la ayuda de una solución de hidroxipropilmetilcelulosa, sobre unos soportes neutros constituidos por un poliol y cuyo tamaño medio es del orden de 60 micrómetros.

Los soportes neutros que comprenden los microcristales de loperamida son a continuación recubiertos con 20% de una mezcla de EUDRAGIT NE 30 D y de EUDRAGIT E 100.

25

Este comprimido presenta una dureza de 30 ± 5 Newtons.

Se disgrega en la boca en 20 segundos.

30

Ejemplo 3

Comprimido de quetoprofeno dosificado a 12,5 mg

La composición del mencionado comprimido resulta de la tabla IV siguientes.

35

TABLA IV

Constituyentes	Fórmula centesimal
Quetoprofeno recubierto	6,7
Manitol para compresión directa	63,3
Manitol polvo cristalino	22,2
Crospovidona	5,0
Aspartamo	1,3
Aroma de menta	0,7
Estearato de magnesio	0,8
Total	100,0%

40

45

50

55

Se ha preparado de la manera indicada en el ejemplo 2.

60

El principio activo se presenta en forma de microcristales cuyo tamaño medio es inferior a 20 micrómetros; se procede por tanto a una fijación, con la ayuda de una solución de hidroxipropilmetilcelulosa, sobre unos soportes neutros constituidos por un poliol y cuyo tamaño medio es del orden de

ES 2 167 921 T3

60 micrómetros.

Los soportes neutros que comprenden los microcristales de quetoprofeno constitutivos del mencionado comprimido son a continuación recubiertos con 20 % de una mezcla de EUDRAGIT NE 30 D, de hidroxipropilmetilcelulosa y de polietilenglicol 6000.

Presenta una dureza de 35 ± 5 Newtons.

Se disgrega en la boca en 20 segundos.

10 Ejemplo 4

Comprimido multiparticular de ácido acetilsalicílico dosificado a 325 mg

15 La composición del mencionado comprimido resulta de la tabla V siguiente.

TABLA V

Constituyentes	Fórmula centesimal
Ácido acetilsalicílico recubierto	37,4
Manitol para compresión directa	38,0
Manitol polvo cristalino	12,6
Crospovidona	8,6
Aspartamo	2,9
Estearilfumarato de sodio	0,5
Total	100,0%

Este comprimido se prepara de la manera indicada en el ejemplo 1.

40 Los microcristales de ácido acetilsalicílico constitutivos del mencionado comprimido son recubiertos con 4,5 % de etilcelulosa N7 y de polietilenglicol 6000.

Este comprimido presenta una dureza de 50 ± 15 Newtons.

45 Se disgrega en la boca en 20 segundos.

Ejemplo 5

Comprimido multiparticular de ibuprofeno dosificado a 100 mg

50 La composición del mencionado comprimido resulta de la tabla VI siguiente.

55

60

ES 2 167 921 T3

TABLA VI

Constituyentes	Fórmula centesimal
Ibuprofeno recubierto	14,4
Manitol para compresión directa	52,5
Manitol polvo cristalino	17,5
Crospovidona	10,0
Aspartamo	3,7
Aroma de cereza	0,9
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,0 %

Este comprimido se prepara de la manera indicada en el ejemplo 1.

Se granulan los microcristales de ibuprofeno cuyo tamaño medio es próximo a 30 micrómetros por un procedimiento clásico de granulación por vía húmeda. La partícula resultante es a continuación recubierta con 20 % de una mezcla de etilcelulosa N7 y de polietilenglicol 6000.

Los cristales de ibuprofeno recubiertos resultantes son mezclados con un excipiente, y después sometidos a compresión.

El comprimido resultante presenta una dureza de 40 ± 10 Newtons.

Se disgrega en la boca en 30 segundos.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido multiparticular que se desintegra en la boca en menos de 40 segundos y que comprende un excipiente así como una sustancia activa en forma de microcristales que presentan un recubrimiento
5 que asegura el enmascarado del sabor, **caracterizado** porque:

- el excipiente comprende, con respecto a la masa del comprimido, de 3 a 15 % en peso de por lo menos un agente desintegrante y de 40 a 90 % en peso de por lo menos un agente soluble diluyente con propiedades ligantes constituido por un poliol que tiene menos de 13 átomos de carbono, estando este poliol o
10 bien en forma directamente compresible que está constituida por partículas cuyo diámetro medio es de 100 a 500 micrómetros, o bien en forma de un polvo que está constituido por partículas cuyo diámetro medio es inferior a 100 micrómetros, siendo elegido dicho poliol en el grupo que comprende el manitol, el xilitol, el sorbitol y el maltitol, quedando entendido que, cuando se utiliza solamente un agente diluyente soluble con propiedades ligantes, se trata de un poliol en forma directamente compresible salvo el sorbitol
15 y, cuando se utilizan por lo menos dos agentes diluyentes solubles con propiedades ligantes uno está en forma directamente compresible y el otro que puede ser el mismo u otro poliol en forma polvo, siendo las proporciones de poliol directamente compresible y de poliol polvo de 95/1 a 50/50 y

- el recubrimiento de los microcristales de sustancia activa comprende por lo menos un agente de
20 recubrimiento elegido en función de las características físico - químicas de la sustancia activa en el grupo que comprende los polimetacrilatos, los polímeros de celulosa y sus combinaciones,

presentando dicho comprimido, por una parte, una textura sistemáticamente agradable y, por otra parte, una biodisponibilidad óptima en razón del hecho de que la cantidad de sustancia activa que se
25 disuelve en 5 a 20 minutos en el seno de un medio ácido que tiene un pH inferior a 5, a partir de los microcristales recubiertos después de desintegración del comprimido, es igual a por lo menos 80 % de la cantidad de sustancia activa que se disuelve en el mismo tiempo después de desintegración a partir de un comprimido idéntico pero en el cual los microcristales no están recubiertos.

2. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las proporciones de
30 agente desintegrante y de agente soluble diluyente con propiedades ligantes son respectivamente de 5 a 10 % y de 50 a 70 % en peso.

3. Comprimido multiparticular según una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la
35 proporción máxima de sorbitol es del 30 % en peso.

4. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la proporción de
poliol directamente compresible con respecto al poliol polvo es de 80/20 a 50/50.

40 5. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agente de recubrimiento se elige en el grupo que comprende la etilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, las hidroxipropilcelulosas y los acetofalatos de celulosa.

45 6. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agente de recubrimiento está combinado con por lo menos uno de los productos del grupo que comprende los plastificantes, los agentes solubles y los polioles.

50 7. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la cantidad de sustancia activa disuelta, después de desintegración del comprimido, a partir de los microcristales recubiertos en 5 a 20 minutos en el seno del medio ácido que tiene un pH inferior a 5, es igual a por lo menos 100 % de la cantidad de sustancia activa que se disuelve en el mismo tiempo después de desintegración a partir de un comprimido idéntico, con la excepción del hecho de que los microcristales no están recubiertos.

55 8. Comprimido multiparticular según una de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado** porque la sustancia activa no es significativamente disuelta a partir de los microcristales recubiertos después de una permanencia de por lo menos 5 minutos en un medio cuyas condiciones de pH son próximas a las de la saliva, a saber $7,0 \pm 0,5$, gracias a lo cual se obtiene un enmascarado del sabor satisfactorio.

60 9. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la sustancia activa se elige en el grupo que comprende los antálgicos, los antipiréticos, los antidiarréicos, los antiespasmódicos,

los reguladores de la motricidad digestiva y los antiinflamatorios.

10. Comprimido multiparticular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la sustancia activa se elige en el grupo que comprende el paracetamol, el ibuprofeno, la aspirina, el quetoprofeno y la loperamida.
5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.
55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
