



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 178 876**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A61K 9/00

(12)

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99907592.2**

(86) Fecha de presentación: **04.03.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1 058 538**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2000**

(54) Título: **Pastillas de desintegración rápida.**

(30) Prioridad: **06.03.1998 EP 98104035**

(73) Titular/es: **Eurand International S.p.A.**  
**Piazzale Marengo, 8**  
**20121 Milano, IT**

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**01.01.2003**

(72) Inventor/es: **Dobetti, Luca**

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**01.01.2003**

(74) Agente: **Sanz-Bermell Martínez, Alejandro**

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

Pastillas de desintegración rápida.

La presente invención se refiere a las pastillas de desintegración rápida y en concreto con pastillas que no sólo se desintegran rápidamente sino que presentan, además, buenas características de friabilidad.

Las pastillas de la presente invención son idóneas en concreto para liberar rápidamente un medicamento soluble o insoluble en agua en forma granular o microencapsulada, por ejemplo, cuando el medicamento se destina a la liberación controlada, sostenida o con un objetivo concreto, o cuando el medicamento requiere la protección gástrica o el enmascaramiento de su sabor, etc.

### Antecedentes de la invención

En los últimos años, las formas de dosificación en multi-partículas revestidas han cobrado cada vez más importancia en el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas tanto de liberación controlada como de sabor enmascarado.

Entre la variedad de las tecnologías de revestimiento, la microencapsulación se reconoce comúnmente como técnica versátil para el revestimiento de partículas de medicamentos activos para mejorar su valor terapéutico. La microencapsulación se logra mediante dos procesos distintos, la separación de fases / coacervación y el revestimiento por suspensión de aire. Dichos procesos envuelven pequeñas partículas de la sustancia del medicamento en envoltorios diminutos, sólidos y discretos que tienen el aspecto de un polvo fino a simple vista.

Aunque existen en el mercado muchas formas distintas de dosificación sólida para la administración peroral que contienen medicamentos microencapsulados, tales como pastillas, cápsulas, sobres etc., actualmente existe una gran demanda de formas agradables de dosificación en multi-partículas caracterizadas por un tiempo de desintegración rápida.

Dichas formas de dosificación sólida oral son ventajosas concretamente para la aplicación oral de grandes monodosis, puesto que una pastilla u otra forma conformada puede ser difícil de ingerir especialmente para los pacientes como los niños y los ancianos. Estos problemas pueden ser exacerbados cuando no hay agua disponible.

Las pastillas masticables que contienen partículas revestidas de medicamentos activos constituyen una conocida forma de dosificación (ver por ejemplo el libro de texto "Pharmaceutical dosage form - tablets" Vol. 1, publicado por H.A. Liberman et al. Marcel Dekker, Inc. (1989)).

USA 4866046 divulga unas composiciones con aspirina<sup>®</sup> en partículas, almidón soluble compresible y fosfato dicálcico y un tiempo de desintegración de 10 segundos con una friabilidad del 1,9 %.

El objetivo es que dichas composiciones se desintegren en la boca bajo la acción de la masticación y típicamente son mayores que las pastillas que pretenden ser masticables. Las ventajas sobre las fórmulas de dosificación para la deglución incluyen la biodisponibilidad mejorada por la desintegración inmediata, la comodidad para los pacientes por la eliminación de la necesidad de agua y la aceptación por parte de los pacientes debido a su sabor agradable.

Sin embargo, un problema habitual con las pastillas masticables es que la masticación puede dar lugar a una descomposición de la membrana que reviste las partículas activas. Además, la extensión de la masticación, asociada con el tiempo durante el que el medicamento permanece en la boca, tiene un papel importante en la determinación de la cantidad de enmascaramiento del sabor. Por consiguiente, es frecuente que el paciente percibe el sabor desagradable del medicamento y la sensación arenosa en la garganta.

Para superar dichos problemas, han sido desarrolladas otras formas de dosificación sólidas denominadas pastillas de dispersión o desintegración rápida. La base de las pastillas de desintegración rápida que contienen partículas del ingrediente activo es la presencia de uno o más agentes de desintegración que permiten que la pastilla, al ser tomada por vía oral, se desagregue rápidamente en múltiples núcleos revestidos del ingrediente activo. Sin embargo, la presencia de dichos agentes suele debilitar la estructura de la pastilla, con los consiguientes valores inferiores de friabilidad.

Por consiguiente, las pastillas de rápida desintegración han padecido problemas debidos a su limitada

integridad física demostrada por su alta friabilidad en comparación con las formas de pastilla convencional. De este modo se ha encontrado que las pastillas de desintegración rápida se rompen o se desconchan fácilmente y por tanto requieren mucha meticulosidad en su embalaje y manipulación antes de colocarlos en la boca. Por lo general, aparte del agente de desintegración, dichas pastillas pueden contener otros  
 5 ingredientes farmacéuticos, por ejemplo, agentes de hinchamiento o espesantes responsables de producir, cuando las pastillas se desintegren directamente en la boca o en un vaso de agua, un medio viscoso que facilita la suspensión de las partículas sólidas. En consecuencia, el peso total de las pastillas de desintegración rápida puede ser bastante elevado; por tanto, dichas formas de dosificación son generalmente  
 10 menos aceptables para un paciente, sobre todo cuando se necesita una alta dosificación del ingrediente activo.

Se han empleado procesos de liofilización para elaborar formas de dosificación de desintegración rápida. En función del proceso de fabricación, el producto obtenido se caracteriza por una microestructura muy porosa secada y sólida del agente de soporte soluble, (es decir, manitol, glicina, lactosa, gelatina etc.) en  
 15 el que el activo está dispersado de forma homogénea. Aunque esta tecnología produce un producto que se desintegra rápidamente en agua o en la cavidad oral, existe el problema de la mala integridad física de su estructura física que limita considerablemente las operaciones de fabricación posteriores como la conformación de envases blister.

Otro inconveniente significativo de la tecnología de liofilización en la fabricación de dichas formas de dosificación son los altos costes de fabricación a causa de la larga duración de cada ciclo de liofilización (normalmente entre 24 y 48 horas). La complejidad de las plantas industriales constituye otro factor importante que impide el uso a gran escala de esta tecnología para el desarrollo de las pastillas de desintegración rápida. Además, los impactos térmicos, consecuencia directa de cada ciclo de liofilización,  
 20 pueden modificar físicamente las propiedades físico-químicas de la membrana exterior de las partículas microencapsuladas.

Por lo tanto existe la necesidad de una pastilla de compresión con propiedades de desintegración rápida y una integridad estructural satisfactoria y en concreto de una pastilla de este tipo con un tiempo  
 30 de desintegración rápida al ser tomada por vía oral (es decir, dentro de 45-40 segundos, preferentemente dentro de 30 segundos y como máximo preferentemente 20 segundos o menos). Existe una necesidad de una pastilla de desintegración rápida que sea pequeña para aumentar la aceptabilidad por el paciente sin reducir las prestaciones clínicas. También hay una necesidad de una pastilla de desintegración rápida (como una pastilla que se desintegra en la boca en 75 segundos o menos) de una integridad estructural  
 35 mejorada, por ejemplo con una friabilidad inferior al 2,0 % de acuerdo con la prueba USP XXIII; preferentemente inferior al 1,5 % y más preferentemente 1,0 % o inferior.

Además existe una necesidad de una pastilla de desintegración en forma de multi-partículas que se puede fabricar a escala industrial mediante un proceso de fabricación sencilla basándose en un método  
 40 de compresión directa de una mezcla de ingredientes seleccionados.

También existe una necesidad de una pastilla de desintegración rápida que tiene preferentemente un tiempo muy reducido de desintegración, cuantificable en menos de 20 segundos, cuando se toma directamente por vía oral sin agua y sin la necesidad de masticar la pastilla y en el que el ingrediente activo  
 45 toma la forma de microcápsulas de liberación controlada y/o gastro-resistencia y/o propiedades de enmascaramiento de sabores.

Ventajosamente, cualquier pastilla de desintegración rápida de multi-partículas debería poseer una integridad física que se acerca a la de una pastilla convencional sin limitar las prestaciones de desintegración de la pastilla.  
 50

Por sorpresa hemos encontrado que por una selección meticulosa de los ingredientes, es posible elaborar unas pastillas de desintegración rápida mediante la aplicación de unos medios de fabricación convencionales que presentan o bien unas tasas de desintegración más rápidas que las pastillas anteriormente  
 55 conocidas o propiedades de friabilidades superiores o ambos aspectos. Además, hemos sido capaces de preparar pastillas de rápida desintegración sin tener que utilizar sustancias que efervescenten en contacto con agua.

Actualmente se ha detectado que los inconvenientes indicados de las pastillas anteriores pueden ser  
 60 superados utilizando una mezcla seca de excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades seleccionadas. Dicha mezcla consta de al menos un excipiente inorgánico insoluble en agua y al menos un desintegrante en cantidades adecuadas, combinados opcionalmente con uno o más constituyentes solubles

en agua.

Hemos encontrado inesperadamente que el tiempo de la desintegración de las pastillas con propiedades mecánicas satisfactorias (como la dureza y la friabilidad) una vez colocadas en la cavidad oral depende no sólo de la cantidad de desintegrante utilizada, pero también de la cantidad de excipiente inorgánico insoluble y del excipiente soluble, si estuviera incluido, y la relación de peso relativo entre dichos componentes (desintegrante, excipiente insoluble y el medicamento y el excipiente soluble, si estuviera incluido).

En consecuencia, la desintegración puede ocurrir en menos de 20 segundos, produciéndose la desintegración exclusivamente mediante la acción de los componentes (es decir, no requiere la masticación). Se obtienen las pastillas mezclando los componentes de la mezcla sólida en forma de polvo (cuando el activo tiene la forma de partículas revestidas o no revestidas) y aplicando directamente fuerzas de compresión para fabricar pastillas con una integridad física mejorada sin afectar sus excelentes propiedades de desintegración.

Optimizando el rendimiento del desintegrante, es posible además conseguir una reducción del peso total de la forma de dosificación terminada en comparación por ejemplo con distintas tecnologías y caracterizadas por tener un tiempo similar de desintegración. Ningún otro enfoque de la técnica anterior, basándose en la compresión directa, logra estos resultados beneficiosos.

De acuerdo con esta invención se proporciona una pastilla de desintegración rápida que consta de un medicamento en forma de multi-partículas es decir, granular o microencapsulado; uno o más excipientes inorgánicos insolubles en agua, uno o más desintegrantes; y opcionalmente uno o más excipientes solubles en agua, las cantidades de dichos ingredientes siendo de tal modo que se proporcione un tiempo de desintegración en la boca del orden de 75 segundos o menos, por ejemplo, 40 segundos o menos, preferentemente menos de 30 segundos y más preferentemente menos de 20 segundos.

Hemos encontrado además que es posible aplicar suficiente compresión al conformar la pastilla para producir unas resistencias a la tracción que imparten las características deseadas tales como baja friabilidad sin perjudicar las tasas de desintegración.

La friabilidad es un índice que proporciona una medida de la capacidad de la pastilla de resistir tanto el impacto como la abrasión sin fragmentarse durante la manipulación implicada en la fabricación, el embalaje, envío y uso por el consumidor. Como medio de controlar y cuantificar la medición de la friabilidad, se utiliza comúnmente un dispositivo de laboratorio conocido como el friabilómetro Roche. El método utilizado para determinar dicha medición se adapta tanto a las normas de la USP XXIII como las de la Farmacopea Europea. Las pastillas convencionales que pierden menos del 0,5 al 1,0 % en peso se suelen considerar particularmente aceptables. Por supuesto, en función de su característica física, las pastillas de desintegración rápida anteriormente conocidas tienen pérdidas de peso de friabilidad superiores.

Por consiguiente un aspecto adicional de la presente invención proporciona una pastilla adaptada para desintegrarse en menos de unos 75 segundos, preferentemente 40 segundos o menos, que consta de un medicamento en forma de multi-partículas, es decir, granular o microencapsulada; uno o más excipientes inorgánicos insolubles en agua; uno o más desintegrantes; y opcionalmente uno o más excipientes sustancialmente solubles en agua, la cantidad de dichos ingredientes y la resistencia a la tracción de la pastilla siendo de tal modo que la pastilla tenga un valor de friabilidad inferior al 2 %, preferentemente inferior al 1,5 % y más preferentemente aproximadamente un 1 % o inferior.

Preferentemente el medicamento utilizado será sustancialmente insoluble en agua o revestido de una membrana o capa sustancialmente insoluble en agua, que protege/aísla el activo al menos por la boca y garganta y si fuera necesario, por el estómago o por el estómago y el intestino delgado. Las micropartículas revestidas o no revestidas del medicamento pueden tener típicamente una distribución de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1000 micra. Las dimensiones medias de las partículas pueden ser por ejemplo entre 120 y 150 micra o más, es decir 200 micra. A fin de conseguir un tacto agradable en la boca sin aspereza, se prefieren las micropartículas con unas dimensiones de partículas máximas inferiores a 700 micra. Las micropartículas revestidas del medicamento activo pueden ser elaboradas mediante distintas tecnologías ya conocidas tales como, por ejemplo, sin implicar limitación alguna, la separación de fases y el revestimiento de lecho fluido. Las micropartículas revestidas con unas propiedades de enmascaramiento de sabor se obtienen preferentemente por la separación de fases (coacervación) puesto que el proceso asegura el recubrimiento más uniforme de la sustancia del medicamento.

Las micropartículas no revestidas de activo incluyen partículas sustancialmente insolubles en agua que

pueden ser fabricadas, por ejemplo, por conocidas tecnologías tales como la granulación seca, granulación húmeda, granulación fundida, granulación directa mediante una granuladora de rotores y esferonización de extrusión.

5 La cantidad del medicamento revestido o no revestido en multi-partículas suele ser el 14 % o más del peso de la pastilla en función del activo y puede ser hasta un 75 % o más. Los valores típicos del activo revestido o no revestido son entre un 20 % y un 70 % por peso de la pastilla. Para los activos como el Ibuprofen, los valores preferentes son entre un 40 % y un 60 %.

10 Los agentes de desintegración adecuados para el uso en las presentes formulaciones incluyen los excipientes farmacéuticos que facilitan la desintegración de una pastilla cuando se coloca en un ambiente acuoso. Una vez en contacto con el agua, los desintegrantes se hinchan, hidratan, cambian de volumen o forma para producir una fuerza disruptiva que actúa contra la eficiencia del (de los) ligante(s), provocando la desintegración de la tableta comprimida. Pertenecen a distintas clases morfológicas y poseen  
15 distintas propiedades funcionales. Se facilita a continuación una lista no-limitadora de las distintas clases de desintegrantes o mezclas de los mismos que se puede usar en las formulaciones de la presente invención:

- (1) Almidones naturales, tales como el almidón de maíz, patata etc., almidones directamente compresibles tales como el almidón 1500, almidones modificados tales como carboximetilalmidones y glicolato de almidón sódico disponibles bajo las marcas PRIMOJEL<sup>®</sup> y EXPLOTAB<sup>®</sup> Y EXPLOSOL<sup>®</sup> y derivados de almidón como amilosa.
- (2) Polivinilpirrolidonas cruzadas, por ejemplo crospovidonas disponibles por ejemplo bajo las marcas POLYPLASDONE XL<sup>®</sup> y KOLLIDON XL<sup>®</sup>.
- 25 (3) Celulosas modificadas tales como las carboximetilcelulosas sódicas cruzadas disponibles, por ejemplo, en forma de AC-DI-SOL<sup>®</sup>, PRIMELLOSE<sup>®</sup>, PHARMACEL XL<sup>®</sup>, EXPLOCEL<sup>®</sup> y NYMCEL ZSX<sup>®</sup>;
- (4) Ácido algínico y alginato sódico.
- 30 (5) Celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL<sup>®</sup>, PHARMACEL<sup>®</sup>, EMOCELL<sup>®</sup>, VIVAPUR<sup>®</sup>.
- (6) Sales copoliméricas de ácido metacrílico-divinilbenceno disponibles bajo las marcas de por ejemplo AMBERLITE<sup>®</sup> IRP-88.

35 Se prefieren las categorías (1), (2) y (3) anteriores que se denominan en el sector técnico desintegrantes "súper". Por consiguiente se prefiere que el desintegrante presente en las formulaciones de la presente invención consta de al menos un súper-desintegrante. Se prefieren en concreto los PVPs cruzados.

40 Aunque la celulosa microcristalina se considera a menudo un desintegrante débil, se utiliza también en la preparación de pastillas a causa de sus propiedades como relleno y agente plastificante y por tanto se puede considerar un excipiente substancialmente insoluble en agua.

Hemos detectado que la presencia de celulosa microcristalina es concretamente ventajosa en la consecución de características de pastillas superiores a causa de sus propiedades de plastificación. Por tanto, en otro aspecto, esta invención proporciona una pastilla del modo anteriormente definido que se compone además de celulosa microcristalina.

50 Las pastillas de desintegración rápida en multi-partículas de la presente invención se obtienen por procedimientos estándar de fabricación de pastillas tales como la formación de una mezcla seca compuesta por todos los componentes anteriormente mencionados antes de la compresión directa en troqueles/matrices.

Los excipientes inorgánicos substancialmente insolubles en agua incluyen por ejemplo, rellenos insolubles en agua y/o diluyentes, por ejemplo, las sales como fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico y sulfato dicálcico. Se prefieren en concreto el fosfato cálcico dibásico (hidratados o anhídricos) siendo la forma anhídrica la más preferida. Constituye una ventaja que las dimensiones de la partícula del excipiente inorgánico insoluble en agua sean de tal modo que al menos un 35 % de las partículas son mayores de 75  $\mu\text{m}$ . Preferentemente al menos un 45 % de las partículas son mayores de 75  $\mu\text{m}$ . Más preferentemente al menos 80 % de las partículas son mayores de 75  $\mu\text{m}$ .

60 Los componentes substancialmente solubles en agua que pueden ser utilizados en la presente invención

incluyen por ejemplo los azúcares de compresión o rellenos solubles (por ejemplo lactosa, sucrosa, amilosa, dextrosa, manitol, inositol etc.) agentes aromáticos, edulcorantes, (por ejemplo aspartame, sacarina etc.), agentes de ajuste del pH (por ejemplo ácido fumárico, ácido cítrico, acetato sódico etc.), ligantes (por ejemplo glicoles de polietileno, hidroxialquilcelulosas solubles, polivinilpirrolidonas, gelatinas, gomas naturales etc.), tensioactivos, es decir esteres de sorbitano, docusato sódico, sulfato de lauril sódico, cetrimida etc.), sales inorgánicas solubles (por ejemplo carbonato sódico, bicarbonato sódico, cloruro sódico etc.).

En las realizaciones preferentes, la mezcla seca de los componentes esenciales de la invención produce por compresión directa unas pastillas de desintegración rápida con un tiempo de desintegración inferior a 20 segundos en la cavidad oral.

Al preparar las pastillas de desintegración rápida de la presente invención hemos encontrado que se pueden lograr unas propiedades de pastillas superiores eligiendo las cantidades adecuadas de los ingredientes de acuerdo con la clasificación mostrada a continuación.

(A) ingrediente insoluble; esto incluye la cantidad del medicamento revestido o no revestido y la cantidad de excipientes insolubles incluyendo la sal inorgánica insoluble utilizada como relleno/diluyente, (por ejemplo fosfato cálcico di o tri-básico), el relleno orgánico (por ejemplo celulosa microcristalina) o lubricante insoluble en agua (por ejemplo estearato magnésico, fumarato estearílico sódico, ácido esteárico o behenato de glicerilo) y un elemento de escurrimiento (*glidant*) (por ejemplo talco, dióxido de silica etc.).

(B) componentes substancialmente solubles, por ejemplo la cantidad de azúcares de compresión (es decir lactosa, agentes aromáticos, edulcorantes (aspartame), ligantes (por ejemplo PVP) y tensioactivos etc..

(C) desintegrante, especialmente súper-desintegrante como almidón de maíz o almidones modificados, pirrolidona polivinílica cruzada o carboximetilcelulosa sódica.

Además, hemos encontrado que para relaciones constantes de ingredientes (A) y (B), el hecho de aumentar la cantidad de desintegrante suele dar valores de friabilidad inferiores y mayores tiempos de desintegración. En vistas de ello la cantidad de súper desintegrante (C) no debe ser excesiva y por tanto será preferentemente del orden de entre 0,5 y 30 % , más preferentemente 1-20 %, y más preferentemente 2-15 % por peso de la pastilla.

La cantidad de los componentes substancialmente insolubles en agua (A) puede ser por ejemplo del orden de entre un 50 y un 99,5 % de la formulación por peso, por ejemplo 60-99,5 %, preferentemente 70-95 %, más preferentemente entre 72-92 % por peso.

La cantidad de excipiente inorgánico substancialmente insoluble en agua puede ser por ejemplo entre un 2 y un 40 % de la formulación por peso, por ejemplo 2-35 %, preferentemente 4-25 % y más preferentemente entre 6-18 % por peso. Puesto que la cantidad de componentes insolubles disminuye, hemos encontrado que el tiempo de desintegración aumenta. Por consiguiente, cuando el ingrediente activo es muy potente, el tiempo de desintegración se optimiza compensando la ausencia del medicamento insoluble o el medicamento microencapsulado insoluble (cuando el medicamento puede ser soluble o insoluble) incluyendo un relleno insoluble, por ejemplo celulosa microcristalina, dióxido de silica o aumentando la cantidad de excipiente inorgánico insoluble, por ejemplo una sal cálcica como fosfato cálcico dibásico. Ventajosamente la cantidad de activo revestido o no revestido relativo al excipiente inorgánico sustancialmente insoluble en agua será entre 25:1 y 0,35:1, preferentemente entre 10:1 y 0,37:1 y más preferentemente entre 9:1 y 2:1.

La cantidad del (de los) componente(s) opcional(es) sustancialmente soluble(s) en agua (B) se encuentra por ejemplo en la gama del 0-25 % de la formulación por peso, preferentemente 0-20 %, y más preferentemente 4-16 % por peso.

Puede haber celulosa microcristalina en un valor de hasta 40 % por peso de la formulación, preferentemente 5-30 %, más preferentemente entre 8 y 25 %, por ejemplo 12-22 %.

La cantidad de excipiente(s) inorgánico(s) insoluble(s) en agua relativa a los superdesintegrante(s)

puede ser entre 1:9 y 9:1, preferentemente del orden de 1:5 y 4:1 por peso; más preferentemente del orden de 1:2,5 a 3,6:1 por peso.

5 Cuando se incluye celulosa microcristalina en la formulación la relación de excipiente inorgánico insoluble en agua con celulosa microcristalina es preferentemente del orden de 100:1 y 1:9 por peso.

Las formulaciones de polvo de la presente invención se preparan convenientemente utilizando procedimientos convencionales para asegurar la mezcla homogénea de los componentes. Es posible elaborar pastillas de dichas formulaciones por métodos de compresión directa.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

*Procedimiento general correspondiente a ejemplos 1-14*

15 Se elaboraron mezclas de polvo de acuerdo con el siguiente procedimiento general:

Los excipientes (salvo el estearato magnésico) fueron pre-mezclados en una bolsa de polietileno mediante agitación manual y fueron tamizados por una pantalla de 700  $\mu\text{m}$ . Se añadieron microcápsulas a la mezcla de excipientes y se mezclaron en un recipiente de 8 litros o 1,6 litros utilizando una mezcladora 20 Erweka AR400 (D-Heusenstamm) durante 20 minutos a 20 rpm. El estearato magnésico, caso de ser incluido, se añade a la mezcla en esta fase y se mezcla durante 5 minutos a 20 rpm. La compresión fue realizada con una máquina de elaboración de pastillas rotativa (Ronchi mod. AM13/8, I-Cinisello Bálsamo), equipada con o bien dos troqueles rayados planos de 12 mm o 15 mm de diámetro. Las condiciones operativas fueron estandarizadas a 20 rpm. La máquina de pastillas fue conectada para medir las 25 fuerzas de compresión y expulsión con galgas de deformación, conectadas por interfaz con un analizador y ordenador de datos Yokogawa mod. 3655E.

*Características de las pastillas*

30 La dureza se midió mediante la trituration diametral en un medidor de dureza Schleuninger mod. 6D (CH-Solothurn). Las pruebas fueron realizadas de acuerdo con la Farmacopea Europea 1997 Sección 2.9.8.

35 El peso medio de la pastilla y la variación de peso fueron calculados utilizando una balanza Mettler mod. PM 460 (Sae. Scientifica, I-Mazzo di Rho), incorporando una calculadora Stat Pac-M y una impresora GA44.

El espesor fue determinado utilizando una galga Mitutoyo mod. 500-311 (Tecnogalencia, 1-Cernusco sul Naviglio).

40 La friabilidad fue medida mediante un friabilómetro Erweka TA (D-Heusenstamm). La prueba fue realizada durante 4 minutos utilizando 20 pastillas.

45 El tiempo de desintegración fue determinada colocando una pastilla en un frasco de 2 litros (diámetro 14 cm., altura 18 cm.) que contenía 1 litro de agua a temperatura ambiente mientras se agitaba, utilizando una hélice a  $100 \pm 5$  rpm. La hélice fue colocada en una posición fija justo por debajo de la superficie del agua. La dispersión completa de las pastillas fue considerada el final de la prueba.

*Ejemplo 1*

50 Las pastillas de desintegración rápida fueron elaboradas de acuerdo con el método anterior utilizando formulaciones con los ingredientes mostrados en la siguiente Tabla 1:

55

60

TABLA 1

|    |                                |                    |                                  |
|----|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 5  | Ingrediente de la formulación  | Ejemplo 1 peso(mg) | Ejemplo Comparativo 1A peso (mg) |
|    | Ibuprofen MC                   | 530                | 530                              |
|    | Aerosil 200V                   | 6                  | 6                                |
| 10 | Avicel PH101                   |                    | 90                               |
|    | Kollidon CL                    | 60                 | 60                               |
|    | Ac-Di-Sol                      | 50                 | 50                               |
|    | Dicafos C52-14*                | 250                |                                  |
|    | Lactosa SD                     |                    | 160                              |
| 15 | Aspartame                      | 25                 | 25                               |
|    | Aroma de fresa                 | 15                 | 15                               |
|    | Talco                          | 50                 | 50                               |
|    | Estearato magnésico            | 4                  | 4                                |
| 20 | Peso total de la pastilla (mg) | 990                | 990                              |
| 25 | Peso total /g (mezcla inicial) | 1980               | 1980                             |

\* Dicafos C52-14 = fosfato cálcico dibásico dihidrato

### 30 Resultados

#### Pastillas de 15 mm de diámetro

Se elaboraron unas pastillas de 15 mm de diámetro con los ingredientes del Ejemplo 1 con resistencias a la tracción de 0,38 N/mm<sup>2</sup> (fuerza de compresión 20 kN) y 0,47 N/mm<sup>2</sup> (fuerza de compresión 25,2 kN). Los tiempos de desintegración fueron  $20 \pm 1$  segundos y  $21 \pm 1$  segundos respectivamente. A efectos de comparación se elaboraron también unas pastillas (de 15 mm de diámetro) de acuerdo con el Ejemplo 1A (en base al Ejemplo 1 de la Patente EE.UU. 5464632) diferentes por el hecho de no contener relleno/diluyente insoluble inorgánico. A unas resistencias a la tracción de 0,39 y 0,59 N/mm<sup>2</sup> estas últimas dieron unos tiempos de desintegración mucho más lentos de  $40 \pm 2$  segundos y  $46 \pm 2$  segundos, respectivamente.

Los valores de friabilidad correspondientes a las pastillas de diámetro 15 mm del Ejemplo 1 fueron mejoradas, siendo 4,4% (fuerza de compresión 20kN) y 1,4% (fuerza de compresión 25,2kN) para las respectivas formulaciones anteriores.

De acuerdo con estos resultados es posible preparar pastillas de acuerdo con la Formulación 1 con muy buenos tiempos de desintegración del orden de 20 segundos. Además, se puede conseguir de forma habitual los valores de friabilidad iguales a o cerca de los de las pastillas convencionales (por ejemplo 2% o menos) aumentando la resistencia a la tracción sin comprometer los tiempos de desintegración.

A fin de conseguir unos tiempos de desintegración más rápidos para la formulación comparativa 1A, la fuerza de compresión para elaborar la pastilla se redujo a 15 kN. Sin embargo, aunque se consiguió un tiempo de desintegración de  $33 \pm 6$  segundos, la integridad de las pastillas fue debilitada, como mostró el aumento del valor de friabilidad de 4,6%.

#### Pastillas de 12 mm de diámetro

Cuando las formulaciones de la TABLA 1 anteriores fueron elaboradas en pastillas de diámetro 12 mm, se obtuvo los siguientes tiempos de desintegración/friabilidades:

## ES 2 178 876 T3

| Formulación            | Resistencia a la tracción (N/mm <sup>2</sup> ) | Tiempo de desintegración (segundos) | Friabilidad (%)   |
|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Ejemplo 1              | 0,96<br>0,52                                   | 17 ± 1<br>15 ± 1                    | 0,1<br>0,5        |
| Ejemplo comparativo 1A | 1,12<br>0,59<br>0,41                           | 41 ± 3<br>31 ± 2<br>25 ± 1          | 0,1<br>0,2<br>1,6 |

Estos resultados muestran que la formulación de la presente invención es adecuada para la elaboración de pastillas de desintegración rápida con friabilidades en la gama de pastillas convencionales que no sólo se desintegran más rápidamente que la técnica anterior sino que también demuestran excepcionales propiedades de friabilidad.

### Ejemplo 2

La siguiente formulación se elaboró utilizando el método general anteriormente descrito.

TABLA 2

| Ingrediente de la formulación   | Ejemplo 2<br>peso (mg) |
|---------------------------------|------------------------|
| Ibuprofen MC                    | 225                    |
| Avicel PH101                    | 71                     |
| Almidón 1500                    | 98                     |
| Dicafos C52-14                  | 71                     |
| Aspartame                       | 20                     |
| Aroma de fresa                  | 15                     |
| Estearato magnésico             | 5                      |
| Peso total / mg (pastilla)      | 505                    |
| Peso total / g (mezcla inicial) | 353                    |

Dicafos C52-14 = fosfato cálcico dibásico dihidrato

### Resultados

Se elaboraron pastillas de 12 mm de la formulación del Ejemplo 2 a una resistencia a la tracción de 0,51 N/mm<sup>2</sup> (fuerza de compresión 16,6 kN). Las pastillas elaboradas de este modo tenían un tiempo de desintegración de 28 ± 1 segundos con una friabilidad de 0,7%.

### Ejemplo 3

Se elaboraron unas formulaciones con los siguientes ingredientes mostrados en la TABLA 3 a continuación y se conformaron pastillas de 12 mm de diámetro.

TABLA 3

| Ingrediente de la<br>Formulación | Ejemplo 3<br>peso(mg) | Ejemplo<br>Comparativo 3A |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Ibuprofen MC                     | 240                   | 240                       |
| Aerosil 200V                     | 5                     | 5                         |
| Avicel PH101                     |                       | 120                       |
| Almidón de maíz                  | 7                     | 7                         |
| Kollidon CL                      | 27                    | 27                        |
| Dicafos C52-22*                  | 120                   |                           |
| Ácido cítrico                    | 15                    | 15                        |
| Aspartame                        | 10                    | 10                        |
| Aroma de fresa                   | 20                    | 20                        |
| Estearato magnésico              | 15                    | 15                        |
| Peso total de la pastilla (mg)   | 459                   | 459                       |
| Peso total /g (mezcla inicial)   | 321                   | 321                       |

- Dicafos C52-22 = fosfato cálcico dibásico anhídrido

### Resultados

Las pastillas (diámetro 12 mm) elaboradas según la formulación del Ejemplo 3, comprimidas para producir una resistencia a la tracción de 0,62 N/mm<sup>2</sup>, tenían una velocidad de desintegración de  $29 \pm 1$  segundos y una friabilidad de 0,4 %.

Las pastillas (diámetro 12 mm) elaboradas de acuerdo con la formulación del Ejemplo 3A con una resistencia a la tracción de 0,67 N/mm<sup>2</sup>, mostraron una desintegración completa solamente después de  $103 \pm 5$  segundos.

Las friabilidades de las dos pastillas de los Ejemplos 3 y 3A eran muy buenas a <0,5 % pero la lenta desintegración de la formulación del Ejemplo 3A significa que no se puede considerar que constituya una pastilla de rápida desintegración.

Estos ejemplos muestran que la presencia del fosfato cálcico dibásico imparte propiedades de desintegración superiores al ser comparado con una formulación en la que dicho componente se sustituye por celulosa microcristalina.

### Ejemplo 4

Se elaboró una formulación según los ingredientes de la TABLA 4 a continuación. Las pastillas fueron preparadas con un diámetro de 12 mm.

TABLA 4

| Formulación de los ingredientes                      | Ejemplo 4 |
|------------------------------------------------------|-----------|
| Ibuprofen MC                                         | 240       |
| Aerosil 200V                                         | 5         |
| Avicel PH101                                         | 75        |
| Almidón de maíz                                      | 7         |
| Kollidon CL                                          | 27        |
| Dicafos C52-14* (fosfato cálcico dibásico dihidrato) | 45        |
| Ácido fumárico                                       | 15        |
| Aspartame                                            | 10        |
| Aroma de fresa                                       | 20        |
| Pruv                                                 | 15        |
| Peso total/mg (pastilla)                             | 459       |
| Peso total /g (mezcla inicial)                       | 321       |

#### Resultados

Aumentando la fuerza de compresión durante la elaboración de las pastillas, se elaboró una serie de pastillas con resistencias a la tracción cada vez mayores.

Se detectaron unos tiempos de desintegración inferiores a 20 segundos a unos valores de resistencia a la tracción de  $<0,7 \text{ N/mm}^2$ . Se encontró que el valor de friabilidad a una resistencia a la tracción de 0,68 fue 0,2 % y el tiempo de desintegración in vitro fue 18 segundos.

La comparación con los resultados del Ejemplo 3 anterior muestra que la presencia de celulosa microcristalina (Avicel PH101) en la relación de 75:45 con fosfato cálcico dibásico proporciona un tiempo de desintegración más rápido que las pastillas que no contenían celulosa microcristalina (Ejemplo 3) y asimismo mejora los valores de friabilidad.

#### Ejemplos 5-7

Para comparar la eficacia de desintegración de crospovidona con otros desintegrantes que pertenecen a distintas clases morfológicas tales como AC-DI-SOL<sup>®</sup> y el almidón de maíz, se elaboró la siguiente mezcla de los componentes (i), (ii) y (iii). Los componentes (ii) y (iii) fueron cribados por una malla de 700 micras y mezclados en un mezclador equipado de un recipiente de acero de 18L durante 20 minutos a 20 rpm. El componente (i) anteriormente cribado por una malla de 700 micras fue añadido a la mezcla del excipiente y se mezcló durante 15 minutos a 20 rpm. Las composiciones fueron, en cualidades y cantidades:

|       |                                          |         |
|-------|------------------------------------------|---------|
| (i)   | Microcápsulas de Ibuprofen               | 2400 g. |
|       | (membrana de ftalato acetato celulósico) |         |
| (ii)  | Acido fumárico                           | 150 g.  |
|       | Aspartame                                | 100 g.  |
|       | Aroma de fresa                           | 200 g.  |
| (iii) | Celulosa microcristalina                 | 750 g.  |
|       | Fosfato cálcico tribásico                | 450 g.  |
|       | Dióxido de silicio compactado            | 50 g.   |

[Los ingredientes (i) y (iii) son sustancialmente insolubles; los ingredientes (ii) son sustancialmente solubles].

Se tomaron muestras (246 g.) de la mezcla inicial y se vertieron en un recipiente de acero de 1,6 litros. A las muestras se añadió 9,0 g. de fumarato sódico de estearilo y las siguientes cantidades de agente desintegrante:

(Ejemplo 5) 13,2 g. de crospovidona,  
(Ejemplo 6) 13,2 g. de croscarmelosa sódica,  
(Ejemplo 7) 13,2 g. de almidón de maíz,

respectivamente, anteriormente cribados por una malla de 700 micras. Cada mezcla fue mezclado durante 10 minutos a 24 rpm.

La compresión fue realizada con una máquina de pastillas rotativa (Ronchi mod. AM 13/8) dotada de dos punzones rayados planos de diámetro 12 mm. Las condiciones operativas fueron normalizadas a 20 rpm a fin de obtener pastillas con resistencias a la tracción de aproximadamente entre 0,45 y 0,55 N/mm<sup>2</sup>.

Cada pastilla contiene 240 mg de microcápsulas de Ibuprofen correspondientes a 200 mg de ingrediente activo.

Los datos pertinentes de las pastillas de rápida desintegración figuran en la Tabla 6.

TABLA 6

*Dosificación de pastillas de desintegración Ibuprofen: 200 mg por pastilla*

| Formulación | Peso(mg) | Espesor (mm) | Friabilidad (%) | Resistencia a la tracción (N/mm <sup>2</sup> ) | Tiempo de desintegración (segundos) |
|-------------|----------|--------------|-----------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ejemplo 5   | 447 ± 5  | 3,63 ± 0,04  | 2,0             | 0,46                                           | 16 ± 1                              |
| Ejemplo 6   | 445 ± 4  | 3,53 ± 0,04  | 0,6             | 0,54                                           | 31 ± 2                              |
| Ejemplo 7   | 450 ± 6  | 3,50 ± 0,03  | 1,9             | 0,55                                           | 22 ± 1                              |

Los resultados indican que los objetivos de la presente invención se consiguen con una selección de distintos agentes de desintegración. El uso de dichos agentes desintegrantes puede ser extendido con éxito a microcápsulas que contienen otros medicamentos.

#### Ejemplo 8

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 5 anterior, se elaboró la siguiente mezcla farmacéutica :

|       |                                                                                                         |                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| (i)   | Microcápsulas de fluoxetina<br>(membrana de etilcelulosa)                                               | 620 g.                              |
| (ii)  | Aspartame<br>Aroma de fresa                                                                             | 90 g.<br>190 g.                     |
| (iii) | Celulosa microcristalina<br>Fosfato dicálcico<br>Dióxido de silicio compactado<br>Estearato de magnesio | 760 g.<br>480 g.<br>20 g.<br>140 g. |
| (iv)  | Crospovidona<br>Almidón de maíz                                                                         | 250 g.<br>60 g.                     |

[Los ingredientes (i) y (iii) son insolubles en la boca; (ii) son solubles y (iv) son súper-desintegrantes].

La compresión fue realizada con una máquina de elaboración de pastillas rotativa (Ronchi mod. AM13/8), equipada con dos troqueles rayados planos de 9 mm de diámetro. Las condiciones operativas fueron estandarizadas a 20 rpm a fin de obtener pastillas con una resistencia a la tracción utilizando fuerzas compresivas de aproximadamente 4,5 kN. Cada pastilla, con un peso de 261 mg, contiene 62 mg de microcápsulas de fluoxetina correspondiente a 20 mg de ingrediente activo. La friabilidad era 0,5 % y el tiempo de desintegración in vitro fue 17 segundos.

#### Ejemplo 9

2000 g. de un granulado húmedo de cimetidina con PVP K 30 como ligante, en el que cada gránulo medía menos de 700 micra, fue microencapsulada por un proceso de separación de fases con 400 g. de etilcelulosa. Las microcápsulas de cimetidina fueron mezcladas en seco con los excipientes de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. Se elaboró la siguiente mezcla farmacéutica:

|       |                                                           |         |
|-------|-----------------------------------------------------------|---------|
| (i)   | Microcápsulas de cimetidina<br>(membrana de etilcelulosa) | 2400 g. |
| (ii)  | Lactosa SD                                                | 150 g.  |
|       | Ácido fumarico                                            | 150 g.  |
|       | Aspartame                                                 | 100 g.  |
|       | Aroma de fresa                                            | 190 g.  |
| (iii) | Celulosa microcristalina                                  | 760 g.  |
|       | Fosfato dicálcico                                         | 480 g.  |
|       | Dióxido de silicio compactado                             | 20 g.   |
|       | Estearato magnésico                                       | 140 g.  |
| (iv)  | Crospovidona                                              | 250 g.  |
|       | Almidón de maíz                                           | 60 g.   |

[Los ingredientes (i) y (iii) son insolubles en la boca; (ii) son solubles y (iv) son súper-desintegrantes].

La compresión fue realizada con una máquina de elaboración de pastillas rotativa (Ronchi mod. AM 13/8), dotada de dos troqueles rayados planos de 12 mm de diámetro. Las condiciones operativas fueron estandarizadas a 20 rpm utilizando fuerzas compresivas de 17-20 kN a fin de obtener pastillas con una resistencia a la tracción de aproximadamente 0,60 N/mm<sup>2</sup>. Cada pastilla pesaba 470 mg y contenía 240 mg de microcápsulas de cimetidina correspondiente a 200 mg de ingrediente activo. La friabilidad era 0,6 % y el tiempo de desintegración in vitro 22 segundos.

Los Ejemplos 8 y 9 ilustran el uso de una mezcla de súper-desintegrantes.

#### Ejemplos 10-14

Las siguientes formulaciones fueron preparadas y convertidas en pastillas, cuyas características se reflejan en la siguiente tabla:

TABLA 7

|    |                                                |                      |                      |                      |                      |                      |
|----|------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 5  | Ingredientes de la Formulaci3n                 | Ejemplo 10 (peso mg) | Ejemplo 11 (peso mg) | Ejemplo 12 (peso mg) | Ejemplo 13 (peso mg) | Ejemplo 14 (peso mg) |
| 10 | Microc3psulas de Ibuprofen                     | 240                  | 240                  | 240                  | 240                  | 240                  |
|    | Aerosil 200V (S3lice)                          | 5                    | 5                    | 5                    | 5                    | 5                    |
| 15 | Avicel PH101 (Celulosa)                        | 75                   | 75                   | 75                   | 103                  | 103                  |
| 20 | Fosfato c3lcico trib3sico                      | 45                   | 45                   | 45                   | 62                   | 62                   |
|    | 3cido fum3rico                                 | 15                   | 15                   | 15                   | -                    | -                    |
| 25 | Aspartame                                      | 10                   | 10                   | 10                   | -                    | -                    |
|    | Aroma de fresa                                 | 20                   | 20                   | 20                   | -                    | -                    |
| 30 | Crospovidona (Koll. Cl.)                       | 9                    | 22                   | 43                   | 43                   | 85                   |
| 35 | Na estearilo fumarato                          | 15                   | 15                   | 15                   | 15                   | 15                   |
|    | Total                                          | 434                  | 447                  | 468                  | 468                  | 510                  |
| 40 | Resistencia a la tracci3n (N/mm <sup>2</sup> ) | 0,59 ± 0,05          | 0,46 ± 0,06          | 0,43 ± 0,01          | 0,38 ± 0,04          | 0,38 ± 0,05          |
|    | Friabilidad (%)                                | 1,0                  | 2,0                  | 4,6                  | 1,4                  | 1,7                  |
| 45 | Tiempo de desintegraci3n (seg.)                | 19 ± 2               | 16 ± 1               | 18 ± 2               | 22 ± 1               | 25 ± 4               |

## Ejemplos 15-23

*Elaboraci3n general*

Las mezclas de polvo fueron preparadas de acuerdo con el procedimiento general indicado a continuaci3n:

Los excipientes (salvo el estearato magn3sico) fueron premezclados en una bolsa de polietileno mediante la agitaci3n manual y cribados por una malla de 700  $\mu\text{m}$ . Las microc3psulas fueron a3adidas a la mezcla de excipientes y mezcladas en un recipiente de 1,6 L (o 30 L.) utilizando un mezclador Erweka AR400 durante 20 minutos (o 25 minutos) a 20 rpm (o 15 rpm). El estearato magn3sico, anteriormente cribado por una malla de 700 de  $\mu\text{m}$ , se a3adi3 a la mezcla y se mezcl3 durante 20 minutos (o 10 minutos) a 20 rpm (o 15 rpm). La compresi3n se realiz3 con una m3quina rotativa de elaboraci3n de pastillas (Ronchi mod. AM 13,8), dotada de dos punzones biconvexos de un di3metro de 13 mm (R=20 mm). Las

## ES 2 178 876 T3

condiciones operativas fueron estandarizados a 20 rpm.

### *Caracterización de las pastillas*

El tiempo de desintegración in vivo fue realizado con 3-5 voluntarios.

El tiempo de desintegración in vitro fue determinado colocando una pastilla en un frasco de 2 litros de diámetro 14 cm., altura 18 cm., que contenía 1 litro de agua a temperatura ambiente mientras se removía continuamente utilizando una hélice a  $100 \pm 5$  rpm. La hélice se colocó en una posición fija justo por debajo de la superficie de agua. La completa dispersión de las pastillas se consideró el punto final.

Asimismo, se realizó la prueba de desintegración, según la Farmacopea Europea.

Las otras pruebas de caracterización de pastillas (peso medio de la pastilla, dureza, espesor y friabilidad) son del modo indicado en la sección “Caracterización de pastillas” de los Ejemplos 1-14.

Las siguientes formulaciones (Ejemplos 15-23) fueron elaboradas y comprobadas:

### Ejemplo 15

| Ingrediente                                                            | MG/Pastilla      |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Microcápsulas de Ibuprofen<br>(membrana de ftalato acetato celulósico) | 247 (activo 200) |
| Almidón de maíz                                                        | 65               |
| Croscarmelosa sódica/Ac-Di-Sol® )                                      | 20#              |
| Ácido cítrico                                                          | 15               |
| Sacarina                                                               | 15               |
| Aroma de fresa                                                         | 16               |
| Celulosa microcristalina(Avicel PH112)                                 | 55               |
| Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)                              | 34               |
| Dióxido de silicio                                                     | 10               |
| Talco < 75 $\mu$ m                                                     | 20               |
| Estearato magnésico                                                    | 13               |
| Peso de la pastilla                                                    | 510 mg           |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones biconvexos de diámetro 13 mm (R=20 mm).

## ES 2 178 876 T3

### Características

|    |                                   |                |
|----|-----------------------------------|----------------|
|    | Dureza                            | 28-45 N        |
| 5  | Friabilidad                       | 0,3 - 0,6 %    |
|    | Tiempo de desintegración in vivo  | 20-25 segundos |
|    | Tiempo de desintegración in vitro | 30-35 segundos |
| 10 | Desintegración según Farm. Eur.   | < 20 segundos  |

# Se encontraron unas características análogas utilizando Primellose<sup>®</sup> y Pharmacel XL<sup>®</sup> (otras marcas de croscarmelosa sódica) en lugar de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>.

### 15 Ejemplo 16

|    |                                                                        |                  |
|----|------------------------------------------------------------------------|------------------|
|    | Ingrediente                                                            | MG/Pastilla      |
| 20 | Microcápsulas de Ibuprofen<br>(membrana de ftalato acetato celulósico) | 247 (activo 200) |
|    | Almidón de maíz                                                        | 65               |
| 25 | Ácido cítrico                                                          | 10               |
|    | Sacarina                                                               | 24               |
| 30 | Aroma de plátano                                                       | 12               |
|    | Celulosa microcristalina (Avicel PH112)                                | 68               |
| 35 | Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)                              | 41               |
|    | Dióxido de silicio                                                     | 10               |
| 40 | Talco <75 $\mu$ m                                                      | 20               |
|    | Estearato magnésico                                                    | 13               |
| 45 | Peso de la pastilla                                                    | 510 mg           |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones biconvexos de diámetro 13 mm (R=20 mm).

### Características

|    |                                   |                     |
|----|-----------------------------------|---------------------|
| 50 | Dureza                            | $38 \pm 2$ N        |
|    | Friabilidad                       | 0,5 %               |
|    | Tiempo de desintegración in vitro | $34 \pm 3$ segundos |

55

60

## ES 2 178 876 T3

### Ejemplo 17

|    |                                                                        |                 |
|----|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    | Ingrediente                                                            | MG/Pastilla     |
| 5  | Microcápsulas de Ibuprofen<br>(membrana de ftalato acetato celulósico) | 247(activo 200) |
|    | Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> )                         | 20              |
| 10 | Ácido cítrico                                                          | 10              |
|    | Sacarina                                                               | 24              |
|    | Aroma de plátano                                                       | 12              |
| 15 | Celulosa microcristalina (Avicel PH112)                                | 98              |
|    | Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)                              | 56              |
| 20 | Dióxido de silicio                                                     | 10              |
|    | Talco <75 $\mu\text{m}$                                                | 20              |
|    | Estearato magnésico                                                    | 13              |
| 25 | Peso de la pastilla                                                    | 510 mg.         |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones biconvexos de diámetro 13 mm (R=20 mm).

#### Características

|    |                                   |                             |
|----|-----------------------------------|-----------------------------|
| 30 | Dureza                            | $36 \pm 2 \text{ N}$        |
|    | Friabilidad                       | 0,4%                        |
|    | Tiempo de desintegración in vitro | $35 \pm 2 \text{ segundos}$ |

### 35 Ejemplo 18

|    |                                           |                  |
|----|-------------------------------------------|------------------|
|    | Ingrediente                               | MG/Pastilla      |
| 40 | Microcápsulas de Ibuprofen                | 247 (activo 200) |
|    | Amberlite <sup>®</sup> IRP 88             | 55               |
|    | Ácido cítrico                             | 15               |
| 45 | Sacarina                                  | 15               |
|    | Aroma de fresa                            | 16               |
|    | Celulosa microcristalina (Avicel PH112)   | 76               |
| 50 | Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22) | 43               |
|    | Dióxido de silicio                        | 10               |
|    | Talco <75 $\mu\text{m}$                   | 20               |
| 55 | Estearato magnésico                       | 13               |
|    | Peso de la pastilla                       | 510 mg.          |

60 Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones biconvexos de diámetro 13 mm (R=20 mm).

## ES 2 178 876 T3

### Características

|   |                                   |                      |
|---|-----------------------------------|----------------------|
|   | Dureza                            | $30 \pm N$           |
|   | Friabilidad                       | 0,4 %                |
| 5 | Tiempo de desintegración in vivo  | $30 \pm 40$ segundos |
|   | Tiempo de desintegración in vitro | $34 \pm 2$ segundos  |

### Ejemplo 19

10

15

20

25

30

35

40

| Ingrediente                                  | mg/Pastilla      |
|----------------------------------------------|------------------|
| Microcápsulas de Ibuprofen                   | 247 (activo 200) |
| Ácido algínico (Protacid <sup>®</sup> F-120) | 55               |
| Ácido cítrico                                | 15               |
| Sacarina                                     | 15               |
| Aroma de fresa                               | 16               |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112)      | 76               |
| Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)    | 43               |
| Dióxido de silicio                           | 10               |
| Talco <75 $\mu\text{m}$                      | 20               |
| Estearato magnésico                          | 13               |
| Peso de la pastilla                          | 510 mg.          |

45

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones biconvexos de un diámetro de 13 mm (R=20 mm).

### Características

|    |                                   |                     |
|----|-----------------------------------|---------------------|
| 50 | Dureza                            | $33 \pm 2 N$        |
|    | Friabilidad                       | 0,4 %               |
|    | Tiempo de desintegración in vivo  | 40-45 segundos      |
|    | Tiempo de desintegración in vitro | $60 \pm 5$ segundos |

55

60

## ES 2 178 876 T3

### Ejemplo 20

| Ingrediente                                                            | mg/Pastilla      |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Microcápsulas de Ibuprofen<br>(membrana de ftalato acetato celulósico) | 240 (activo 200) |
| Almidón de maíz                                                        | 60               |
| Croscarmelosa sódica (AcDiSol <sup>®</sup> )                           | 16               |
| Glicolato de almidón sódico (Explotab <sup>®</sup> )                   | 15               |
| Ácido cítrico                                                          | 15               |
| Sacarina                                                               | 15               |
| Aroma de menta-regaliz                                                 | 16               |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112)                                | 57               |
| Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)                              | 35               |
| Dióxido de silicio                                                     | 15               |
| Talco <75 $\mu\text{m}$                                                | 25               |
| Estearato magnésico                                                    | 11               |
| Peso de la pastilla                                                    | 520 mg.          |

### Características

|                                   |                                |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Dureza                            | $46 \pm 2 \text{ N}$           |
| Resistencia a la tracción         | $0,64 \pm 0,03 \text{ N/mm}^2$ |
| Friabilidad                       | 0,2 %                          |
| Tiempo de desintegración in vivo  | 30-35 segundos                 |
| Tiempo de desintegración in vitro | $46 \pm 1 \text{ segundos}$    |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones planos de un diámetro de 12,7 mm.

## ES 2 178 876 T3

### Ejemplo 21

|    |                                                                 |                  |
|----|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| 5  | Ingrediente                                                     | mg/Pastilla      |
| 10 | Microcápsulas del ingrediente activo revestidas de etilcelulosa | 510 (activo 450) |
| 15 | Crospovidona (Collidon CL <sup>®</sup> )                        | 90               |
| 20 | Glicirrizinato amónico (Glycamil A <sup>®</sup> )               | 40               |
| 25 | Aspartame                                                       | 40               |
| 30 | Aroma de menta fuerte ( <i>Fisherman</i> )                      | 40               |
| 35 | Celulosa microcristalina (Avicel PH112)                         | 71               |
|    | Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)                       | 60               |
|    | Dióxido de silicio                                              | 7                |
|    | Estearato magnésico                                             | 22               |
|    | Peso de la pastilla                                             | 880 mg.          |

#### Características

|    |                                   |                               |                        |
|----|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| 40 | Dureza                            | 40-50 N                       | 62 N                   |
|    | Resistencia a la tracción         | 0,35 ± 0,42 N/mm <sup>2</sup> | 0,56 N/mm <sup>2</sup> |
|    | Friabilidad                       | 0,8-1,2%                      | 0,3%                   |
|    | Tiempo de desintegración in vivo  | 30-35 segundos                | 35-45 seg.             |
| 45 | Tiempo de desintegración in vitro | < 30 segundos                 | 40 seg.                |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones planos de un diámetro de 16 mm.

50

55

60

## ES 2 178 876 T3

### Ejemplo 22

|    |                                                   |                  |                  |
|----|---------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 5  | Ingrediente                                       | mg/Pastilla      | mg/Pastilla      |
|    | Microcápsulas revestidas de etilcelulosa          | 510 (activo 450) | 510 (activo 450) |
| 10 | Crospovidona (Collidon CL <sup>®</sup> )          | 60               | 45               |
|    | Croscarmelosa sódica (AcDiSol <sup>®</sup> )      | 25               | 28               |
| 15 | Almidón de maíz                                   | -                | 12               |
|    | Glicirrizinato amónico (Glycamil A <sup>®</sup> ) | 39               | 39               |
| 20 | Aspartame                                         | 34               | 34               |
|    | Aroma de menta fuerte ( <i>Fisherman</i> )        | 39               | 39               |
| 25 | Celulosa microcristalina (Avicel PH112)           | 65               | 65               |
| 30 | Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)         | 56               | 56               |
|    | Dióxido de silicio                                | 5                | 5                |
| 35 | Estearato magnésico                               | 17               | 17               |
| 40 | Peso de la pastilla                               | 850 mg.          | 850 mg.          |

### Características

|    |                                  |                               |                               |
|----|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 45 | Dureza                           | 40 ± 3 N                      | 49 ± 3 N                      |
|    | Resistencia a la tracción        | 0,36 ± 0,03 N/mm <sup>2</sup> | 0,45 ± 0,03 N/mm <sup>2</sup> |
|    | Friabilidad                      | 1,6 %                         | 1,1 %                         |
|    | Tiempo de desintegración in vivo | 40 ± 2 segundos               | 45 ± 3 seg.                   |
| 50 | Desintegración según Farm. Eur.  | < 20 segundos                 | 25 seg.                       |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones planos de un diámetro de 16 mm.

55

60

## ES 2 178 876 T3

### Ejemplo 23

|    |                                                        |            |                     |
|----|--------------------------------------------------------|------------|---------------------|
| 5  | Formulación                                            | Ejemplo 23 | Ejemplo Comparativo |
|    | Microcápsulas placebo con base de etilcelulosa         | 30 mg.     | 30 mg.              |
| 10 | Crospovidona (Kollidon CL)                             | 40 mg.     | 40 mg.              |
|    | Celulosa microcristalina (Avicel PH101)                | 39 mg.     | 20 mg.              |
| 15 | Lactosa                                                | -          | 102 mg.             |
|    | Fosfato cálcico dibásico (Dicafos C52-22)              | 80 mg.     | -                   |
| 20 | Aroma de plátano                                       | 2 mg.      | 2 mg.               |
|    | Aspartame                                              | 10 mg.     | 10 mg.              |
| 25 | Sílice                                                 | 2 mg.      | 2 mg.               |
|    | Behenato de glicerilo (Compritol 888 ato) (lubricante) | 3 mg.      | 3 mg.               |
| 30 | Estearato magnésico                                    | 4 mg.      | 4 mg.               |
|    | Peso de la pastilla                                    | 210 mg.    | 210 mg.             |

|    |                                               |                 |             |
|----|-----------------------------------------------|-----------------|-------------|
| 35 | Dureza (N)                                    | 26              | 17          |
|    | Resistencia a la tracción N/mm <sup>2</sup>   | 0,62            | 0,41        |
|    | Friabilidad (%)                               | 0,2             | 0,7         |
| 40 | Tiempo de desintegración in vivo (20 sujetos) | 13 ± 4 segundos | 24 ± 7 seg. |

Las pastillas fueron elaboradas utilizando dos punzones planos de un diámetro de 9 mm.

45

50

55

60

## REIVINDICACIONES

1. Pastilla de desintegración rápida compuesta por un medicamento en forma de multipartículas, **caracterizada** en que contiene:

- (i) componentes sustancialmente insolubles en agua en una cantidad de entre un 50 y un 99,5 % por peso, preferentemente 65-98 %, o más preferentemente entre un 70 y un 95 %.
- (ii) uno o más excipientes inorgánicos insolubles en agua, en una cantidad de entre un 2 y un 40 %, preferentemente 4-25 %, o más preferentemente entre un 6 y un 18 % por peso;
- (iii) uno o más desintegrantes, en una cantidad de entre un 0,5 y un 30 %, preferentemente entre un 1 y un 20 % o más preferentemente de 2 a 15 % por peso;
- (iv) opcionalmente, uno o más excipientes sustancialmente solubles en agua, en una cantidad de entre un 0 y un 25 %, preferentemente 0-20 %, o más preferentemente 4-16 % por peso.

2. Pastilla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho excipiente inorgánico insoluble en agua (ii) es una sal de calcio.

3. Pastilla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho excipiente inorgánico insoluble en agua (ii) se selecciona de uno o más de los siguientes elementos: fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico y sulfato dicálcico.

4. Pastilla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho excipiente inorgánico insoluble en agua (ii) es fosfato cálcico dibásico, hidratado o anhídrido.

5. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que la relación del excipiente inorgánico insoluble en agua (ii) con el desintegrante (iii) es entre 1:9 y 9:1 por peso.

6. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que la relación del excipiente inorgánico insoluble en agua (ii) con el desintegrante (iii) es entre 1:5 y 4:1 por peso.

7. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que la relación del excipiente inorgánico insoluble en agua (ii) con el desintegrante (iii) es entre 1:2,5 a 3,6:1 por peso.

8. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que el agente desintegrante (iii) es uno o más de los siguientes súper desintegrantes: almidón natural (por ejemplo, maíz, patata, etc.), un almidón directamente compresible tal como almidón 1500, un almidón modificado como carboximetilalmidón o glicolato de almidón sódico, una polivinilpirrolidona cruzada (por ejemplo crospovidona), o una celulosa modificada como carboximetilcelulosa sódica cruzada.

9. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que el excipiente sustancialmente soluble en agua (iv), si está incluido, es uno o más de los siguientes elementos: un azúcar de compresión o relleno soluble (por ejemplo, lactosa, sucrosa, amilosa, dextrosa, manitol, inositol etc.), agentes aromáticos, edulcorantes, (por ejemplo aspartame, sacarina etc.), un agente de ajuste del pH (por ejemplo ácido fumárico, ácido cítrico, acetato sódico etc.), un ligante (por ejemplo un glicol de polietileno, un hidroxialquilcelulosa soluble, polivinilpirrolidona, gelatina, una goma natural etc.), un tensioactivo (por ejemplo esteres de sorbitano, docusato sódico, sulfato de lauril sódico, cetrimida etc.), una sal inorgánica soluble (por ejemplo carbonato sódico, bicarbonato sódico, cloruro sódico etc.).

10. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que el medicamento utilizado es sustancialmente insoluble en agua y no está revestido.

11. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que el medicamento está revestido de una membrana o capa exterior sustancialmente insoluble en agua.

12. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que el medicamento o medicamento microencapsulado tiene una distribución de dimensiones de partículas de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1000 micras.

13. Pastilla de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que las máximas dimen-

siones de partículas son inferiores a aproximadamente 700 micras.

14. Proceso de elaboración de una pastilla, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consta de la mezcla homogénea de los ingredientes en la cantidad necesaria y la aplicación de  
5 compresión directa a la formulación para formar una pastilla.

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  
55 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.

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

---