

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 060**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01999359 .1**

96 Fecha de presentación: **06.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1341527**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54 Título: **PREPARADO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE UN INGREDIENTE ACTIVO DISPERSADO SOBRE UNA MATRIZ.**

30 Prioridad:  
**07.12.2000 EP 00126847**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.12.2011**

73 Titular/es:  
**NYCOMED GMBH  
BYK-GULDEN-STRASSE 2  
78467 KONSTANZ, DE**

72 Inventor/es:  
**DIETRICH, Rango;  
LINDER, Rudolf y  
NEY, Hartmut**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 371 060 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Preparado farmacéutico que comprende un ingrediente activo dispersado sobre una matriz

**5    Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe un nuevo preparado ventajoso para un ingrediente activo, seleccionado del grupo de roflumilast, el N-óxido de roflumilast, una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast y de su nuevo N-óxido. El nuevo preparado es adecuado para la producción de un gran número de formas de dosificación farmacéuticas.

**10   Técnica de antecedentes**

Con el fin de conseguir propiedades particulares de una forma de dosificación tales como, por ejemplo, el enmascaramiento del sabor en el caso de ingredientes activos con un sabor desagradable, resistencia al jugo gástrico en el caso de ingredientes activos lábiles frente a los ácidos o la liberación controlada de un ingrediente activo, se proporcionan normalmente gránulos de ingrediente activo con un revestimiento funcional apropiado. Si los gránulos revestidos de este tipo se procesan luego ulteriormente para dar formas de dosificación, por ejemplo se conforman para formar comprimidos mediante compresión con excipientes, existe el riesgo de que el revestimiento sea dañado y, así, se pierda de nuevo, al menos en parte, la funcionalidad.

El documento WO 98/35683 describe composiciones secadas por pulverización de roflumilast con un tensioactivo pulmonar.

**25   Descripción de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un preparado para ingredientes activos según la reivindicación 1 que sea capaz de conservar una funcionalidad deseada y que pueda ser adicionalmente procesado para formar un gran número de formas de proceso farmacéuticas con un deterioro despreciable de una funcionalidad dada.

El ingrediente activo de acuerdo con la invención se selecciona del grupo de un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 4, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), su N-óxido o una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast o de su N-óxido. La preparación de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxibenzamida, sus sales farmacológicamente adecuadas y su N-óxido y el uso de estos compuestos en calidad de inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 4 se describe en la solicitud internacional WO 95/01338.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que este objeto se consigue mediante un preparado en el que un ingrediente activo está en esencia uniformemente dispersado en una matriz de excipientes constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácidos grasos.

Por lo tanto, la invención se refiere a un preparado en el que un ingrediente activo está en esencia uniformemente dispersado en una matriz de excipientes constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácidos grasos.

Se ha encontrado, además, que se pueden obtener preparados particularmente ventajosos al añadir parafina sólida a la matriz de excipientes. Por lo tanto, la invención se refiere, además, a un preparado en el que un ingrediente activo está en esencia uniformemente dispersado en una matriz de excipientes constituida por al menos una parafina sólida junto con uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácidos grasos.

La invención se refiere, además, a preparados en los que un ingrediente activo está en esencia uniformemente dispersado i) en una matriz de excipientes constituida por una mezcla que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida, ii) en una matriz de excipientes constituida por una mezcla que comprende al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida, iii) en una matriz de excipientes constituida por una mezcla que comprende al menos un glicérido parcial y al menos una parafina sólida o iv) en una matriz de excipientes

constituida por una mezcla que comprende al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida.

Materias objeto adicionales resultan evidentes a partir de las reivindicaciones.

5 Los preparados para el fin de la invención comprenden, preferiblemente, numerosas unidades individuales en las que al menos una partícula de ingrediente activo, preferiblemente un gran número de partículas de ingrediente activo está presente en una matriz de excipientes constituida por los excipientes de la invención (a los que también se alude como unidades ingrediente activo en lo que sigue). El ingrediente activo está de preferencia en esencia uniformemente dispersado, en particular homogéneamente dispersado o disuelto en la matriz de excipientes. Un  
10 preparado comprende preferiblemente microesferas.

Los preparados de la invención se distinguen, en particular, por una elevada estabilidad, una liberación de ingrediente activo que puede ser controlada por el tamaño de las partículas y la composición de la matriz, buenas características de flujo, buena compresibilidad y por un suministro uniforme de ingrediente activo. En el caso de  
15 ingredientes activos que tienen un sabor desagradable o, por ejemplo, que muestran un efecto anestésico local en la boca después de la administración, se ha observado que se puede enmascarar un sabor desagradable del ingrediente activo, y se pueden evitar efectos anestésicos en la boca mediante preparados de la invención. Es particularmente digno de mención el que los preparados de la invención se puedan procesar ulteriormente para formar un gran número de formas de dosificación farmacéuticas sin perder con ello una funcionalidad dada (tal  
20 como un enmascaramiento del sabor, ralentización de la liberación). Así, por ejemplo, tras la compresión de las unidades de ingrediente activo de la invención, no se observa pérdida alguna de la funcionalidad o sólo una pérdida despreciable, incluso si se produce la deformación de las unidades de ingrediente activo. En contraposición con esto, con gránulos convencionales que normalmente tienen un revestimiento funcional (tal como enmascaramiento del sabor, ralentización de la liberación), se observa un cierto grado de deterioro del  
25 revestimiento y, así, de la funcionalidad tras el procesamiento ulterior para dar formas de dosificación, por ejemplo tras la compresión para formar comprimidos. Esto puede conducir también, en algunos casos, a que el ingrediente activo sea liberado de una manera indeseada.

El tamaño de las partículas de las unidades individuales es ventajosamente menor que o igual a 2 mm, preferiblemente 50-800  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida 50-700  $\mu\text{m}$  y, de manera muy particularmente preferida, 50-600  $\mu\text{m}$ . Se da preferencia a microesferas de un tamaño de partícula de 50-500  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 50-400  $\mu\text{m}$ . Se da preferencia particular a microesferas monomodales con un tamaño de partícula de 50-400  $\mu\text{m}$ , particularmente de 50-200  $\mu\text{m}$ .  
30

El ingrediente activo también puede estar presente en los preparados de la invención en forma de una sal del ingrediente activo. Se puede hacer mención particular a las sales farmacológicamente adecuadas de los ácidos inorgánicos y orgánicos normalmente utilizadas en la tecnología farmacéutica. Adecuadas como tales, por otra parte, se encuentran sales por adición de ácidos solubles en agua e insolubles en agua tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos para preparar las sales en la relación equimolar de cantidades o una relación que difiere de ella – dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico y dependiendo de qué sal se requiera.  
40

Por otra parte, también son adecuadas sales con bases. Ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son sales de metales alcalinos (litio, sodio, potasio) o de calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, empleándose las bases para preparar las sales también en la relación equimolar de cantidades o en una relación que difiere de ella.  
45

El experto es conocedor de que los ingredientes activos y sus sales pueden contener, si se aíslan, por ejemplo en forma cristalina, diversas cantidades de disolventes. Los ingredientes activos estarán por lo tanto también presentes en los preparados de la invención en forma de solvatos y, en particular, hidratos y, en forma de solvatos y, en particular, también hidratos de las sales de los ingredientes activos.  
50

Los ingredientes activos también pueden ser compuestos quirales. Por lo tanto, también es posible que los  
55

enantiómeros puros de los ingredientes activos y mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcladura estén presentes en los preparados de la invención.

5 El alcohol graso es preferiblemente un alcohol primario lineal, saturado o insaturado, con 10-30 átomos de carbono. Preferiblemente, es un alcohol primario con 10 a 18 átomos de carbono en cadenas lineales. Ejemplos de alcoholes grasos que pueden mencionarse son alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol laurílico o alcohol estearílico, con preferencia alcohol cetílico. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de alcoholes grasos.

10 El triglicérido es glicerol con sus tres grupos hidroxilo esterificados por ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos son preferiblemente ácidos carboxílicos monobásicos con 8 a 22 átomos de carbono, preferiblemente ácidos carboxílicos que se presentan de forma natural. También es posible en este caso que los ácidos carboxílicos sean diferentes o, preferiblemente, idénticos. Ejemplos que se pueden mencionar son triestearato, tripalmitato y, de manera particularmente preferible, trimiristato (estos triglicéridos están comercialmente disponibles bajo el nombre Dynasan 118, 116 y 114, respectivamente). También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de triglicéridos.

20 El éster de ácido graso es el éster de un alcohol con un ácido graso. El alcohol es en este caso preferiblemente un alcohol primario lineal, saturado o insaturado, con 10-30, preferiblemente con 12 a 18 átomos de carbono. El ácido graso es preferiblemente un ácido carboxílico monobásico con 8 a 22, en particular 12 a 18 átomos de carbono, preferiblemente un ácido carboxílico que se presenta de forma natural. Ésteres de ácidos grasos preferidos de acuerdo con la invención tienen un punto de fusión por encima de 30°C. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos que se pueden mencionar es palmitato de cetilo, que está comercialmente disponible, por ejemplo bajo el nombre Cutina® CP. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de ésteres de ácidos grasos.

25 La parafina sólida es preferiblemente paraffinum solidum (ceresina). También es posible, alternativamente, utilizar ozoquerita, por ejemplo. También es posible, si se desea, utilizar mezclas.

30 El glicérido parcial es, de acuerdo con la invención, glicerol, en el que uno o dos grupos hidroxilo están esterificados por ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos son preferiblemente ácidos carboxílicos monobásicos con 8 a 22 átomos de carbono, preferiblemente ácidos carboxílicos que se presentan de forma natural, en particular ácido esteárico, ácido palmítico y ácido mirístico. Es posible en este caso que los ácidos carboxílicos sean diferentes o, preferiblemente, iguales. Ejemplos que pueden mencionarse son monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol y monopalmitato de glicerol, dipalmitato de glicerol. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de glicéridos parciales.

Si se desea, las mezclas en las unidades de ingrediente activo individuales pueden incluir uno o más de otros excipientes farmacéuticamente adecuados. Otros excipientes adecuados que se pueden mencionar, a modo de ejemplo, son polímeros, esteroides y compuestos de carácter básico.

40 Ejemplos de polímeros que se pueden mencionar son povidona (p. ej. Kollidon® 17, 30 y 90 de BASF), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo y poli(acetato de vinilo). Otros que pueden mencionarse son éteres de celulosa [tales como, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa (Ethocel®) e hidroxipropilmetilcelulosa], ésteres de celulosa [tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP50 y HP55) o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)], copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de etilo (Eudragit® L). El polímero es preferiblemente povidona o etilcelulosa. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de polímeros. Es posible, al añadir polímeros adecuados, por ejemplo, influir sobre las propiedades farmacéuticas de las unidades de ingrediente activo individuales (p. ej. suministro del ingrediente activo). Polímeros particularmente preferidos de acuerdo con la invención son povidona o etilcelulosa.

55 El esteroide es preferiblemente un fitosterol o un zoosterol. Ejemplos de fitosteroides que se pueden mencionar son ergosterol, estigmasterol, sitosterol, brasicasterol y campesterol. Ejemplos de zoosteroides que se pueden mencionar son colesterol y lanosterol. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de esteroides.

Ejemplos de compuestos de carácter básico adecuados son sales de carácter básico inorgánicas tales como

5 carbonato de amonio y carbonato de sodio, sales de ácidos grasos tales como estearato de sodio, aminas tales como meglumina, di-, tri-etilamina y TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), o aminas grasas tales como estearilamina. Estearilamina y estearato de sodio se pueden mencionar como preferidos. La adición de compuestos de carácter básico a las mezclas en las unidades individuales resulta, en el caso de ingredientes activos lábiles frente a los ácidos, en preparados particularmente estables y evita posibles decoloraciones.

10 La proporción (en porcentaje en peso) de ingrediente activo en la unidad de ingrediente activo individual depende del tipo de ingrediente activo y, ventajosamente es 0,01-90%. La proporción de ingrediente activo es preferiblemente 0,1-70%, de manera particularmente preferida 5-40%, en particular 10-20%. La proporción de alcohol graso en la unidad de ingrediente activo individual es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de manera particularmente preferida 20-60% y, en particular, 30-60%. La proporción de triglicéridos en la unidad de ingrediente activo individual es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de manera particularmente preferida 20-60% y, en particular, 30-60%. La proporción de glicéridos parciales en la unidad de ingrediente activo individual es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de manera particularmente preferida 20-60% y, en particular, 30-60%. La proporción de éster de ácido graso en la unidad de ingrediente activo individual es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-70%, de manera particularmente preferida 20-60% y, en particular, 30-60%. La proporción de parafina sólida es ventajosamente 10-70%, preferiblemente 20-60% y, en particular, 30-60%. Si está presente, la proporción de polímero en la unidad de ingrediente activo individual es convenientemente 1-25%, preferiblemente 1-10%, de manera particularmente preferida 5-10%. Si está presente, la proporción de esteroles es convenientemente 1-10%, preferiblemente 1-5%. Si está presente, la proporción de compuesto de carácter básico es 0,05-5%, preferiblemente 0,1-1%.

25 Unidades de ingrediente activo individuales preferidas de la invención consisten en 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de alcohol graso, 10-60% de parafina sólida y 1-15% de polímero. Unidades de ingrediente activo individuales adicionalmente preferidas de la invención consisten en 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de triglicérido, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero. Otras unidades de ingrediente activo individuales preferidas de la invención consisten en 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de éster de ácido graso, 10-60% de parafina sólida y 1-15% de polímero.

30 En una realización, la invención se refiere a un preparado en el que un ingrediente activo está en esencia uniformemente distribuido en una matriz de excipientes constituida por una mezcla de al menos una parafina sólida, un alcohol graso, un éster de ácido de graso y un glicérido parcial o triglicérido. Preparados de este tipo consisten preferiblemente en 0,05 a 25% de ingrediente activo, 10 a 70% de parafina sólida, 5 a 80% de alcohol graso, 2 a 20% de éster de ácido graso y 5 a 80% de triglicérido o glicérido parcial. Preparados de este tipo consisten, en particular, en 0,1 a 20% de ingrediente activo, 15 a 65% de parafina sólida, 5 a 70% de alcohol graso, 2 a 15% de éster de ácido graso y 5 a 70% de triglicérido o glicérido parcial. Preparados de este tipo consisten, de manera particularmente preferida, en 0,5 a 15% de ingrediente activo, 15 a 60% de parafina sólida, 5 a 50% de alcohol graso, 5 a 10% de éster de ácido graso y 10 a 50% de triglicérido o glicérido parcial.

40 En otra realización, la invención se refiere a un preparado en el que un ingrediente activo está en esencia uniformemente dispersado en una de matriz de excipientes constituida por al menos un alcohol graso junto con al menos un excipiente seleccionado del grupo de parafina sólida o polímero. El polímero es preferiblemente etilcelulosa o povidona. Preparados de este tipo consisten, preferiblemente, en 0,05 a 25% de ingrediente activo, 20 a 90% de alcohol graso, 10 a 80% de parafina sólida y/o 0,05 a 2% de etilcelulosa. Preparados de este tipo consisten, en particular, en 0,1 a 20% de ingrediente activo, 25 a 80% de alcohol graso, 10 a 70% de parafina sólida y/o 0,1 a 1,5% de etilcelulosa. Preparados de este tipo consisten, de manera particularmente preferida, en 0,5 a 15% de ingrediente activo, 25 a 70% de alcohol graso, 10 a 60% de parafina sólida y/o 0,2 a 1% de etilcelulosa.

50 En el caso de ingredientes activos lábiles frente a los ácidos, en particular los inhibidores de la bomba de protones lábiles frente a los ácidos, unidades de ingrediente activo preferidas individuales de la invención consisten en 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de alcohol graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-2% de un compuesto de carácter básico. Unidades de ingrediente activo preferidas individuales de la invención adicionalmente preferidas consisten en 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de triglicérido, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-2% de un compuesto de carácter básico. Otras unidades de ingrediente activo preferidas individuales de la invención preferidas consisten en 2-70% de ingrediente activo, 10-60% de éster de

ácido graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-2% de un compuesto de carácter básico. Unidades de ingrediente activo individuales de la invención, particularmente preferidas, consisten en 5-40% de ingrediente activo, 20-60% de alcohol graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-1% de un compuesto de carácter básico. Unidades de ingrediente activo individuales de la invención adicionalmente preferidas en particular consisten en 5-40% de ingrediente activo, 20-60% de triglicérido, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-1% de un compuesto de carácter básico. Otras unidades de ingrediente activo preferidas individuales de la invención particularmente preferidas consisten en 5-40% de ingrediente activo, 20-60% de éster de ácido graso, 10-60% de parafina sólida, 1-15% de polímero y 0,1-1% de un compuesto de carácter básico.

Las unidades de ingrediente activo individuales se pueden producir, por ejemplo, mediante secado por pulverización o, preferiblemente, mediante solidificación por pulverización, en particular también mediante nodulación por pulverización. La producción es particularmente preferible mediante nodulación, en particular mediante nodulación por vibración.

Para la solidificación o nodulación por pulverización, convenientemente los excipientes de la matriz se licuan para dar una masa fundida. El ingrediente activo se disuelve o dispersa en esta disolución, y la disolución o dispersión resultante se pulveriza o, preferiblemente, nodula en un aparato adecuado. Preferiblemente, se utiliza una dispersión de un ingrediente activo en una masa fundida de los excipientes.

La solidificación por pulverización tiene lugar de una manera conocida per se. Una descripción detallada de esta técnica se puede encontrar en P.B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Processes* (1984).

Las unidades de ingrediente activo individuales se producen, de manera particularmente preferida, mediante solidificación a partir de fase líquida generando gotas por medio de boquillas vibratorias y solidificando las gotas que se forman, después de haberse estabilizado mediante secado o enfriamiento en un medio adecuado (preferiblemente gaseoso o líquido). El medio adecuado puede ser, por ejemplo, gas enfriado tal como aire o nitrógeno. Procedimientos de este tipo y aparatos correspondientes se describen en los documentos DE 27 25 924, EP 0 467 221, WO 99/33555 y WO 00/24382.

Se prefiere particularmente de acuerdo con la invención en el proceso de nodulación que la fase líquida que fluye hacia la boquilla se mantenga a una temperatura constante. La solidificación tiene lugar preferiblemente mediante enfriamiento instantáneo en un medio de enfriamiento adecuado. En la nodulación, además de ello, se prefiere que la fase líquida que fluye hacia la boquilla, la boquilla vibratoria y las gotas formadas por nodulación se mantengan a una temperatura constante hasta que se haya estabilizado su forma esférica y que la solidificación de las gotas después de su estabilización se lleve a cabo de forma instantánea mediante enfriamiento con un medio de enfriamiento gaseoso o líquido. Sistemas adecuados para la nodulación por medio de boquillas vibratorias se comercializan, por ejemplo, por Brace GmbH, Alzenau, Alemania. Es posible, por medio de la nodulación utilizando boquillas vibratorias, obtener las unidades de ingrediente activo individuales en forma de microesferas con un estrecho espectro del tamaño de partículas monomodales en el intervalo de tamaño de partículas de 50  $\mu\text{m}$  a 2 mm. Se espera que el estrecho espectro del tamaño de partículas monomodales y la forma esférica uniforme de las microesferas obtenidas de esta manera resulten en una superficie uniformemente lisa, en un suministro uniforme y definido del ingrediente activo y, en relación con el paso a través del estómago en el caso de formas de dosificación oral (debido a las pequeñas partículas), un comportamiento como el de una disolución. Las microesferas de la invención se distinguen, en particular, por su elevada estabilidad, una liberación de ingrediente activo que puede controlarse a través del tamaño de las partículas y composición de la matriz, buenas características de flujo, buena compresibilidad y un suministro uniforme de ingrediente activo. Particularmente, es digno de mención el que las microesferas se puedan procesar ulteriormente hasta formar un gran número de formas de dosificación farmacéuticas, sin perder con ello una funcionalidad dada (tal como el enmascaramiento del sabor, resistencia al jugo gástrico, ralentización de la liberación).

Las microesferas son preferiblemente microesferas monomodales con un intervalo del tamaño de partículas de 50-800  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 50-500  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida 50-400  $\mu\text{m}$ , en particular 50-200  $\mu\text{m}$ .

El tamaño de partículas del ingrediente activo empleado en el secado por pulverización solidificación por pulverización, nodulación o nodulación por vibración es ventajosamente menor que o igual a 100  $\mu\text{m}$ , en particular

menor que 40 µm. El tamaño de partículas se encuentra preferiblemente en el intervalo de 1-20 µm, de manera particularmente preferida en el intervalo de 3-15 µm. Un tamaño de partículas de este tipo se puede conseguir, por ejemplo, moliendo el ingrediente activo en un molino adecuado.

5 Las unidades de ingrediente activo (preparados) individuales de la invención se pueden utilizar entonces como base para producir las formas de dosificación de la invención. Ejemplos que se pueden mencionar son formas de dosificación de la invención a las que se pueden procesar los preparados, como suspensiones, geles, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos multicomponentes, comprimidos efervescentes, comprimidos de rápida desintegración, polvos en saquitos, comprimidos revestidos, cápsulas, disoluciones o bien supositorios. 10 Formas de dosificación preferidas a este respecto son formas de dosificación orales, en particular comprimidos. Se da particular preferencia a comprimidos que se desintegran rápidamente y a comprimidos efervescentes. Los excipientes adecuados para las formas de dosificación deseadas son familiares para el experto sobre la base de su conocimiento experto. En el caso de formas de dosificación orales es posible, sorprendentemente, dispensar con el revestimiento entérico.

15 En el caso de comprimidos de rápida desintegración, excipientes adecuados son, en particular, los excipientes que tras una ingesta oral del comprimido producen una rápida desintegración de los comprimidos. Excipientes que tras ingesta oral del comprimido producen una rápida desintegración del comprimido comprenden preferiblemente una o más sustancias seleccionadas del grupo de cargas y desintegrantes. Uno o más de otros excipientes del grupo 20 de los lubricantes, sabores, sustancias saboreantes y sustancias tensioactivas están preferiblemente presentes en la forma de dosificación de rápida desintegración de la invención. Si se desea, también pueden estar presentes aglutinantes. La forma de dosificación de rápida desintegración comprende, de manera particularmente preferible, una mezcla de al menos una carga, un agente desintegrante y un lubricante. Cargas adecuadas de acuerdo con la invención son, en particular, cargas de carácter básico tales como carbonato de calcio (p. ej. MagGran® CC o Destab® 95) y carbonato de sodio, azúcar-alcoholes tales como manitol (p. ej. Pearlitol® o Parteck® M), sorbitol (p. ej. Karion®), xilitol o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo, 25 celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa, levulosa, sacarosa y dextrosa. En un desarrollo preferido de la invención, la forma de dosificación de rápida desintegración de la invención comprende como carga una mezcla de una carga de carácter básico (en particular carbonato de calcio) y un azúcar-alcohol (en particular sorbitol o manitol). Agentes desintegrantes adecuados de acuerdo con la invención son, en particular, polivinilpirrolidona insoluble (PVP insoluble, crospovidona), carboximetil-almidón de sodio, carboximetilcelulosa sódica, ácido alginico y almidones capaces de llevar a cabo la función de un agente desintegrante (p. ej. Starch 1500). Lubricantes adecuados que se pueden mencionar son estearil-fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice muy dispersa (Aerosil). Sustancias tensioactivas adecuadas que 30 se pueden mencionar son lauril-sulfato de sodio o Tween® 20, 60 u 80. Aglutinantes adecuados de acuerdo con la invención son polivinilpirrolidona (PVP, Polyvidon® K25, 90) o mezclas de PVP con poli(acetato de vinilo) (p. ej. Kollidon® 64), gelatina, mucílago de almidón de maíz, almidones pre-hinchados (Starch 1500), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

40 La proporción (en porcentaje en peso basado en el comprimido acabado) de carga en el comprimido de rápida desintegración es ventajosamente de 1 a 99% en peso. La proporción de carga es preferiblemente de 30 a 95% en peso, y la proporción es, de manera muy particularmente preferida, de 60 a 85% en peso.

45 La proporción (en porcentaje en peso basado en el comprimido acabado) de agente desintegrante en el comprimido de rápida desintegración es habitualmente de 1 a 30% en peso. La proporción de agente desintegrante es preferiblemente de 2 a 15% en peso. La proporción de agente desintegrante es, de manera particularmente preferida, de 5 a 10% en peso.

50 La proporción (en porcentaje en peso basado en el comprimido acabado) de lubricante en el comprimido de rápida desintegración es habitualmente de 0,1 a 5% en peso. La proporción de lubricante es preferiblemente de 0,3 a 3% en peso. La proporción de agente desintegrante es, de manera particularmente preferida, de 0,5 a 2% en peso.

55 La proporción (en porcentaje en peso basado en el comprimido acabado) de unidades de ingrediente activo individuales en el comprimido de rápida desintegración es habitualmente de 1 a 90% en peso. La proporción de unidades de ingrediente activo individuales es preferiblemente de hasta 70%, en particular de 10 a 50% en peso. De manera muy particularmente preferida, la proporción es de 15 a 25% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en el comprimido acabado) de aglutinante puede ser de hasta 10% en peso y puede ser preferiblemente de hasta 5% en peso.

5 Si se desea, en el comprimido de rápida desintegración pueden estar adicionalmente presentes una o más sustancias saboreantes (p. ej. sabores o edulcorantes). Esto hace posible, por ejemplo, conseguir una mejora del sabor del comprimido de rápida desintegración. Estas sustancias se añaden en cantidades convencionales.

10 El comprimido de rápida desintegración se produce mediante procedimientos conocidos por el experto. El comprimido de rápida desintegración se produce, preferiblemente

- i) mezclando en seco la carga y/o agente desintegrante;
- ii) produciendo gránulos de carga y aglutinante y mezclando los gránulos con un agente desintegrante o
- 15 iii) granulando en seco (briqueteando o compactando) uno o más componentes excipientes.

Las unidades de ingrediente activo individuales se añaden subsiguientemente por mezcladura a las mezclas obtenidas en i), ii) o iii) y luego, si se desea, se añaden por mezcladura sabores/sustancias saboreantes y, finalmente, también uno o más lubricantes. La mezcla obtenida de este modo se puede comprimir en una prensa para comprimidos bajo condiciones convencionales.

20 Desintegración rápida del comprimido significa, de acuerdo con la invención, una desintegración del comprimido en aproximadamente 60 segundos o menos cuando el comprimido se somete a un ensayo de desintegración tal como se describe en la Farmacopea Europea (3ª edición, 1997) 2.9.1 tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas.

25 En el caso de disoluciones y suspensiones, excipientes adecuados son, en particular, los excipientes que normalmente se utilizan para producir disoluciones o suspensiones. Particularmente adecuados de acuerdo con la invención son excipientes con los que es posible producir una base espesada, tal como espesantes. Ejemplos de espesantes de la invención son xantano, celulosas sustituidas, polivinilpirrolidona (tipos de polividona), silicatos en lámina, alginatos o ácidos algínicos. Si se desea, también es posible una mezcla de dos o más espesantes diferentes. La proporción de espesante depende de la viscosidad o consistencia deseada, prevista para la disolución o suspensión lista para el uso. Se prefiere particularmente una disolución o suspensión con una viscosidad menor que 500 mPa.s (determinada con un viscosímetro rotacional). La proporción de xantano, basada en la disolución o suspensión lista para el uso, es habitualmente de 0,1 a 1% en peso. La proporción de celulosas sustituidas depende de los niveles de viscosidad de las celulosas, y es habitualmente de 0,1 a 10%, basado en la disolución o suspensión lista para el uso. Ejemplos de celulosas sustituidas de la invención que se pueden mencionar son carboximetilcelulosa, etilcelulosa o metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. La proporción de polivinilpirrolidona (tipos de polividona) es normalmente de 0,1 a 10% en peso, basado en la disolución o suspensión lista para el uso. Silicatos en láminas tales como Veegum o bentonitas se pueden emplear solos o en combinación con espesantes solubles en agua. La proporción total de espesante es entonces ventajosamente de 0,1 a 7% en peso, basado en la disolución o suspensión lista para el uso. Alginatos y ácido algínico se añaden habitualmente en una proporción de 0,1 a 10% en peso, basado en la disolución o suspensión lista para el uso. Excipientes farmacéuticos adicionales empleados de forma preferible son polivinilpirrolidona insoluble reticulada (crospovidona) y celulosa microcristalina. Se observa en este caso que un sedimento suelto forma y evita la aglomeración de las unidades de ingrediente activo individuales. La relación de crospovidonas a las unidades de ingrediente activo individuales es ventajosamente de 1:1 a 0,5:1 (basada en el peso). Igualmente adecuado para este fin es celulosa microcristalina, que normalmente se emplea en una proporción de 0,5 a 5% en peso, basado en la disolución o suspensión lista para el uso. La proporción de unidades de ingrediente activo individuales en la disolución o suspensión lista para el uso es habitualmente de acuerdo con la invención de 1 a 20% en peso, basada en la disolución o suspensión lista para el uso, preferiblemente de 1 a 15% en peso y, muy preferiblemente, de 5 a 10%. El agua se utiliza preferiblemente como disolvente o dispersante para la disolución o suspensión.

55 Otros excipientes adecuados que pueden estar presentes en la disolución o suspensión de la invención son, por ejemplo, sustancias saboreantes (tales como sabores y edulcorantes), sustancias tampón, conservantes o bien emulsionantes. Sabores se añaden habitualmente en una proporción de 0,05 a 1% en peso. Otras sustancias



saboreantes a modo de ejemplo son ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, ciclamato sódico o maltol, que se añaden de acuerdo con el resultado deseado. Ejemplos de emulsionantes son lecitinas, laurilsulfato de sodio, Tweens® o Spans, que normalmente se añaden en una proporción de 0,01 a 1% en peso. También se añaden preferiblemente conservantes tales como ácido benzoico, sales del ácido benzoico, 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico o sales de los mismos. La proporción depende del conservante utilizado, y normalmente es de 0,1 a 4% en peso, basado en la disolución o suspensión lista para el uso.

La disolución o suspensión de la invención se produce por técnicas conocidas por el experto. Si se ha de producir un polvo para reconstitución, se produce preferiblemente una mezcla de las unidades de ingrediente activo individuales con el espesante y, en los casos apropiados, excipientes adicionales. Esta mezcla en polvo para la reconstitución se combina luego con una cantidad adecuada de agua inmediatamente antes de la administración. Disolución o suspensión lista para el uso se produce normalmente al introducir las unidades de ingrediente activo individuales en una dispersión del espesante y, en los casos apropiados, de aditivos en agua o, alternativamente, al introducir el espesante en una dispersión de las unidades de ingrediente activo individuales en agua.

En una realización preferida, la invención se refiere a comprimidos de rápida desintegración o disoluciones o suspensiones que comprenden preparados de la invención con inhibidores de PDE en calidad de ingredientes activos, que comprenden preferiblemente roflumilast en calidad de ingrediente activo.

Las formas de dosificación de la invención se pueden emplear para el tratamiento y prevención de todas las enfermedades que se consideran tratables o prevenibles mediante el uso del ingrediente activo particular. Las formas de dosificación contienen al ingrediente activo particular en la dosis habitual para tratar la enfermedad particular.

La producción de formas de dosificación y preparados de la invención se describe a modo de ejemplo en lo que sigue. Los siguientes ejemplos ilustran la invención en detalle, sin limitarla.

#### **Ejemplo 1**

98 g de alcohol cetílico y 1 g de parafina sólida se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añade 1 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350 µm, presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

#### **Ejemplo 2**

90 g de monoestearato de glicerilo se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añaden 10 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350 µm, presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

#### **Ejemplo 3**

88 g de miristato de glicerilo y 11,2 g de parafina se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añaden 0,8 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350 µm, presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

#### **Ejemplo 4**

96 g de alcohol cetílico y 2 g de etilcelulosa se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añaden 2 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada

(condiciones: boquilla de 200 ó 350  $\mu\text{m}$ , presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

**Ejemplo 5**

5 84 g de monoestearato de glicerilo y 8 g de parafina se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añaden 8 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350  $\mu\text{m}$ , presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

10

**Ejemplo 6**

15 59 g de monoestearato de glicerilo, 20 g de palmitato de cetilo y 20 g de parafina se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añade 1 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350  $\mu\text{m}$ , presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

**Ejemplo 7**

20 50 g de alcohol cetílico, 5 g de monoestearato de glicerilo, 10 g de palmitato de cetilo, 10 g de triestearato de glicerilo y 24,5 g de parafina se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añaden 0,5 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 70°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350  $\mu\text{m}$ , presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

25

**Ejemplo 8**

30 70 g de alcohol cetílico y 29,5 g de parafina se convierten en una masa fundida transparente a aproximadamente 90°C. Se añaden 0,5 g de roflumilast, y la mezcla se agita hasta que sea una disolución transparente. La masa fundida transparente se nodula a aproximadamente 75 a 80°C en una unidad de nodulación por vibración adecuada (condiciones: boquilla de 200 ó 350  $\mu\text{m}$ , presión de 100 a 170 mbar, frecuencia, aproximadamente 1 kHz).

**Ejemplo 9**

35 30 g de trimiristato de glicerilo, 45 g de monoestearato de glicerilo y 20 g de alcohol cetílico se convierten en una masa fundida transparente. Se añaden 5 g de roflumilast y se dispersa homogéneamente. La masa fundida se nodula a aproximadamente 65°C y las gotas resultantes se solidifican en una zona de enfriamiento.

40

**Ejemplo A**

45 140 g de manitol, 30 g de Kollidon 30 y 20 g de xantano se mezclan en seco y luego se granulan con agua en un granulador de lecho fluidizado. Los gránulos resultantes se tamizan. La fracción de tamiz de 0,8 a 1,5 mm se mezcla con 6,98 g de preparado procedente del Ejemplo 2 y se envasa en bolsas (saquitos).

**Ejemplo B**

50 5 g de un preparado del Ejemplo 1 se mezclan con 50 g de lactosa y 8 g de xantano. A la mezcla se añaden edulcorantes y sabores, y se envasa en bolsas (saquitos). Se obtiene una suspensión lista para beber agitando una bolsa en un vaso de agua.

**Ejemplo C**

55 12,5 mg de un preparado del Ejemplo 3 se mezclan con la cantidad apropiada de lactosa. Esta mezcla se combina con una mezcla de carbonato de sodio y ácido cítrico. Después de la adición de un lubricante adecuado (por

ejemplo estearil-fumarato de sodio) y de la adición de sustancia saboreante y edulcorantes, la mezcla obtenida de este modo se comprime directamente para formar un comprimido efervescente. La colocación del comprimido en un vaso de agua resulta, después de su disolución, en una suspensión lista para beber.

5 **Ejemplo D**

100 mg de un preparado del Ejemplo 4 se mezclan con 1,9 g de lactosa y se envasan en cápsulas de gelatina dura 10.

10 **Ejemplo E**

500 mg de un preparado del Ejemplo 5 se granulan con agua con 15 g de manitol y 4 g de Kollidon. Los gránulos suficientes para 100 dosis individuales se envasan en cápsulas.

15 **Ejemplo F**

	1.	Preparado del Ejemplo 6	12,500 mg
	2.	Lactosa -1-hidrato	172,125 mg
	3.	Almidón de maíz	45,000 mg
20	4.	Polyvidon® 25	12,500 mg
	5.	Polividona insoluble	12,500 mg
	6.	Aromas	2,500 mg
	7.	Aspartamo	0,375 mg
	8.	Ácido cítrico	2,500 mg
25	9.	Estearato de magnesio	2,500 mg
		Total	262,500 mg

30 Producción: 2. y 3. se granulan con una disolución de 4. Los gránulos se secan y se tamizan. Se añade por mezcla 5. utilizando un mezclador de caída libre y luego se incorporan 6., 7. y 8. 1. se añade por mezcla y, finalmente, 9. se añade por mezcla brevemente utilizando un mezclador de caída libre. La mezcla obtenida de este modo se comprime en una prensa para comprimidos.

**Ejemplo G**

35	1.	Preparado del Ejemplo 7	25,000 mg
	2.	Cellactose®	229,625 mg
	3.	carboximetil-almidón de sodio	12,500 mg
	4.	Aromas	2,500 mg
	5.	Aspartamo	0,375 mg
40	6.	Ácido cítrico	2,500 mg
	7.	Estearato de magnesio	2,500 mg
		Total	275,000 mg

45 Producción: 2. y 3. se añaden por mezcla. 4., 5. y 6. se incorporan. 1. se añade por mezcla y, finalmente, 9. se añade por mezcla brevemente utilizando un mezclador de caída libre. La mezcla obtenida de esta manera se comprime en una prensa para comprimidos.

**Ejemplo H**

50	1.	Preparado del Ejemplo 6	12,500 mg
	2.	Lactosa -1-hidrato	49,660 mg
	3.	Almidón de maíz	13,390 mg
	4.	Polyvidon® K 90	1,300 mg
	5.	Manitol	32,240 mg
	6.	PVP insoluble	12,890 mg
55	7.	Aromas	0,330 mg
	8.	Estearato de magnesio	1,650 mg

## ES 2 371 060 T3

Total 123,960 mg

5 Producción: 2. y 3. se granulan con una disolución de 4. Los gránulos se secan y se tamizan. Se añaden por mezcla 1., 5., 6. y 7. utilizando un mezclador de caída libre y luego se añade brevemente por mezcla 8., utilizando un mezclador de caída libre. La mezcla obtenida de este modo se comprime en una prensa para comprimidos.

### Ejemplo I

10	1.	Preparado del Ejemplo 6	12,500 mg
	2.	Lactosa-1-hidrato	70,300 mg
	3.	Almidón de patata	19,480 mg
	4.	Almidón de maíz	2,370 mg
	5.	Carboximetil-almidón de sodio	1,900 mg
15	6.	Aromas	0,330 mg
	7.	Estearato de magnesio	0,950 mg
		Total	105,930 mg

20 Producción: 2. y 3. se granulan con una disolución de 4. Los gránulos se secan y tamizan. 1., 5. y 6. se añaden por mezcla utilizando un mezclador de caída libre y luego se añade por mezcla brevemente 7. utilizando un mezclador de caída libre. La mezcla obtenida de este modo se comprime en una prensa para comprimidos.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un preparado, en el que un ingrediente activo seleccionado del grupo de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), el N-óxido de roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast y de su N-óxido se dispersa o disuelve de manera esencialmente uniforme en una matriz de excipientes constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácidos grasos, y en que el preparado está en forma de microesferas que tienen un intervalo de tamaño de partículas de 50 µm a 2 mm.
- 10 2.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la matriz de excipientes están presentes uno o más de otros excipientes farmacéuticamente adecuados adicionales.
- 3.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en el preparado están presentes uno o más de otros excipientes seleccionados del grupo de polímeros y esteroides.
- 15 4.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz de excipientes está constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcoholes grasos, triglicéridos y glicéridos parciales.
- 20 5.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast),
- 6.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz de excipientes está constituida por al menos uno de parafina sólida junto con uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácidos grasos.
- 25 7.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ingrediente activo está i) presente en una matriz constituida por una mezcla que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida, ii) presente en una matriz constituida por una mezcla que comprende al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida, iii) presente en una matriz constituida por una mezcla que comprende al menos un glicérido parcial y al menos una parafina sólida o iv) presente en una matriz constituida por una mezcla que comprende al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida.
- 30 8.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un tamaño de partículas en el intervalo de 50-500 µm.
- 35 9.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un tamaño de partículas en el intervalo de 50-400 µm.
- 40 10.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, obtenible mediante nodulación de una disolución o dispersión del ingrediente activo en la masa fundida de los excipientes utilizando una boquilla vibratoria.
- 11.- Método para fabricar un preparado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la etapa de nodular una disolución o dispersión del ingrediente activo en la masa fundida de los excipientes utilizando una boquilla vibratoria.
- 45 12.- Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un preparado según la reivindicación 1, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.
- 50 13.- Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que se selecciona del grupo de suspensiones, geles, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos multicomponentes, comprimidos efervescentes, comprimidos de rápida desintegración, polvos en saquitos, comprimidos revestidos, cápsulas, disoluciones y supositorios.
- 55 14.- Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en forma de un comprimido de rápida desintegración, en que los excipientes son excipientes que producen una rápida desintegración de dicho comprimido.

15.- Un comprimido según la reivindicación 14, en el que están presentes, además, uno o más excipientes del grupo de lubricantes, sabores, sustancias saboreantes y sustancias tensioactivas.