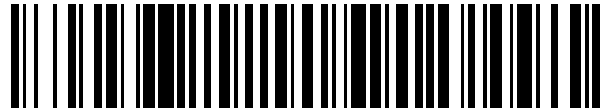


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 281**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009** **E 09425135 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013** **EP 2238974**

54 Título: **Granulado para la formulación de comprimidos bucodispersables**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2013

73 Titular/es:

**E-PHARMA TRENTO S.P.A. (100.0%)
VIA PROVINA, 2 FRAZIONE RAVINA
38123 TRENTO, IT**

72 Inventor/es:

**ROSSI, MASSIMILIANO;
CATALANO, RICCARDO;
BOSCHETTI, SILVIA y
ANDREATTA, PAOLO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 422 281 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

Granulado para la formulación de comprimidos bucodispersables.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un granulado para la formulación de comprimidos bucodispersables, en particular, la formulación de comprimidos bucodispersables que comprenden principios activos nutricionales o farmacéuticos.

10 En particular, la presente invención se refiere a un granulado que incluye manitol y sorbitol en una proporción en peso entre 70:30 t 97:3. La presente invención también se refiere a la utilización de dicho granulado en la preparación de comprimidos bucodispersables, a éstos que se obtuvieron utilizando dicho granulado y a procedimiento de producción para la obtención de dicho granulado.

15 Los comprimidos bucodispersables obtenidos utilizando el granulado según la presente invención, presentan una porosidad alta y pueden incluir un alto contenido del principio activo, en comparación con los comprimidos bucodispersables conocidos en la técnica.

Estado de la técnica

20 Los comprimidos bucodispersables (OD) son comprimidos que se toman oralmente y que se desintegran rápidamente en la boca mediante la acción disolvente de la saliva y la mecánica de la lengua. Las formulaciones de comprimidos OD muestran una aceptabilidad mayor que los comprimidos tradicionales que se tragan tanto en pacientes que tienen dificultades para tragar dichos comprimidos convencionales (por ejemplo, los niños y las personas mayores), como los pacientes que presentan síndromes gastrointestinales, que tienen problemas mayores para absorber los principios activos a partir de las formas farmacéuticas sólidas que se toman oralmente, que pueden alterarse por la presencia del comprimido sólido todavía no disuelto en el tracto gastrointestinal.

25 La desintegración de un comprimido OD no tiene lugar mediante un mecanismo único, sino que implica varios fenómenos tal como el hinchamiento del desintegrante en contacto con la saliva, la formación de pequeños canales promovidos por la presencia de poros en el comprimido, la presencia de sustancias efervescentes, la acción mecánica de la lengua, y así sucesivamente.

30 En cualquier caso, la penetración de agua (saliva) dentro del comprimido OD constituye el primer y fundamental paso para la desintegración, y por esta razón es necesario encontrar un compromiso entre las características físicas del comprimido y las propiedades químicas de los excipientes utilizados en la formulación.

35 La patente US 6.149.938 se refiere a un procedimiento para obtener un granulado útil para producir una forma sólida que se utilice oralmente y que se desintegra rápidamente en la cavidad bucal. Este granulado se prepara mediante la granulación de un lecho fluidizado de una solución acuosa que comprende un polímero dispersable en agua, o soluble en ella, y un polialcohol, que puede mezclarse opcionalmente con otros componentes sólidos, y el secado subsecuente en un secador de lecho fluidizado. El polialcohol que se utiliza preferentemente es sorbitol, pero pueden utilizarse asimismo otros, como manitol, xilitol, maltitol y así sucesivamente; la cantidad del polialcohol varía entre 50% y 90% en peso, con respecto al peso total del comprimido obtenido la compresión del granulado. Los comprimidos que se describen en los ejemplos, incluyen lubricantes, que tienen un peso de entre 1 y 2 gramos, y un tiempo de desintegración de entre 30 y 140 segundos.

40 A pesar del hecho de que la Farmacopea Oficial ha utilizado el término comprimidos OD para definir los comprimidos que se dispersan en la boca a los 3 minutos, antes de tragarlos, la FDA de los Estados Unidos de América ha definido los comprimidos oralmente dispersables como una forma sólida que contiene un principio activo que se desintegra rápidamente normalmente en segundos, cuando se sitúa en la lengua. Generalmente, la desintegración de un comprimido OD tiene lugar entre unos segundos y 1 minuto aproximadamente (Bandari et al., "Orodispersible Tablet: An overview". Asian Journal of Pharmaceuticals, enero 2008). Considerando un tiempo de 20-30 segundos como un valor aceptable comercialmente para la definición de desintegración rápida, no se encuentran en el mercado comprimidos que posean una masa superior a 600 mg, a causa de que el aumento de la masa dificulta que la saliva penetre en el comprimido y por tanto inhiba la función de los desintegrantes, con el consiguiente enlentecimiento de la desintegración.

45 Los comprimidos convencionales OD (como por ejemplo, los que se describen en los documentos WO 03/009830 y WO 00/27357, incluyen siempre, por lo menos, un desintegrante que se engrosa como consecuencia de la absorción acuosa y/o de la formación de canales de agua. Sin embargo, la presencia de un desintegrante, que es necesaria para la desintegración de los comprimidos convencionales OD, tiene dos desventajas; por una parte, aumenta la masa del comprimido, restringiendo la posibilidad de añadir el principio activo a dosis más grandes y por otra parte, absorbe saliva, dejando una sensación de sequedad en la cavidad oral.

El documento EP 1 800 669, se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un núcleo central que contiene el principio activo y excipientes para una formulación bucodispersable y una cubierta bucodispersable, para la administración oral, oral mucosa o sublingual de agomelatina. Más detalladamente, el recubrimiento bucodispersable se obtiene con un diluyente específico para las preparaciones bucodispersables, o utilizando un diluyente convencional con uno o más desintegrantes añadidos. El diluyente bucodispersable puede incluir gránulos obtenidos mediante la coatomización de lactosa y almidón (Strarlac®), o un polialcohol atomizado, por ejemplo, sorbitol o manitol, o una mezcla atomizada basada en polialcoholes, por ejemplo, excipientes comercializados tales como Partek® y Pharmaburst®. En los comprimidos OD preparados utilizando este procedimiento y que se describen en los ejemplos, el polialcohol utilizado es el manitol para compresión directa o Starlac®. Los comprimidos obtenidos utilizando este procedimiento presentan un peso máximo de 350 mg, describiendo los ensayos *in vitro* un tiempo de desintegración menor a 3 minutos.

Los procedimientos de preparación que se describen anteriormente para la producción de comprimidos OD (por ejemplo en el documento WO 2007/104771 y la patente US nº 5.866.163), incluyen los dos procedimientos utilizados para la producción de comprimidos convencionales, y procedimientos alternativos, tales como procesos de fusión o liofilización en moldes, que son ya conocidos por los expertos en la materia. La producción de comprimidos OD necesita unidades de fabricación diseñados aproximadamente, debido a las escasas propiedades mecánicas de los comprimidos. Para incrementar la compresibilidad y fluidez de los polvos, tienen que añadirse lubricantes, pero la desventaja es que estos excipientes reducen la capacidad humectante del comprimido, y, por tanto, la velocidad de desintegración.

El documento WO 03/051338 se refiere a la disolución rápida de formas de dosificación obtenidas a partir de las formulaciones de disolución rápida que incluyen un sistema coprocesado de hidratos de carbono. Particularmente, dicha solicitud de patente internacional da a conocer un procedimiento para dar lugar a una composición directamente compresible y con una alta capacidad de compactación, que incluye manitol y sorbitol, lo que implica la disolución de manitol y sorbitol en polvo en una solución, secando ésta en una corriente de aire, y produciendo una composición que se disuelve completamente en la boca en un tiempo de 60 segundos aproximadamente.

La patente US nº 5.576.014 se refiere a un molde comprimido que se disuelve intrabucalmente, que muestra una rápida desintegración y la disolución en la cavidad oral, pero que mantiene una dureza suficiente para conservar su forma de dosificación, que comprende gránulos que incluyen un sacárido con una escasa capacidad de moldeo, seleccionado, por ejemplo, a partir de lactosa, manitol, glucosa, sacarosa y xilitol, y que se granularan con un sacárido con alta moldabilidad, seleccionado, por ejemplo, a partir de maltosa, maltitol y oligosacárido.

La patente US nº 6.165.511 se refiere a una composición que puede obtenerse mediante una granulación en lecho cofluidiza o cosecada-pulverizada, que consiste esencialmente, por lo menos, en dos polioles y, si es apropiado un aglutinante que por lo menos, contiene un poliol no higroscópico de más del 80% en peso, y su utilización como ayuda en la formación del comprimido. El poliol no higroscópico se selecciona a partir del grupo formado por manitol, sorbitol, lactitol, isomaltitol, xilitol y eritritol.

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un granulado para la formulación de comprimidos bucodispersables, que solucione los problemas que se han descrito, tal como se da a conocer en las reivindicaciones.

Durante la experimentación exhaustiva, se ha realizado una selección de componentes, considerando varios parámetros tales como, por ejemplo, la velocidad y seguridad de la preparación compresibilidad, capacidad de ser de sabor agradable, estabilidad, intolerancias alimenticias, solubilidad, coste de adquisición y disponibilidad en el mercado.

Se descubrió que un granulado constituido por manitol y sorbitol, en una proporción en peso específica, hace posible la preparación de comprimidos que se desintegran rápidamente, en un tiempo inferior a 30 segundos, en contacto con la saliva en la boca, con un buen sabor.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el granulado según la invención obtenida a partir de la combinación de manitol y sorbitol, dos polialcoholes baratos y fácilmente disponibles, ha hecho posible conseguir un comprimido OD, que al mismo tiempo se desintegra y/o se disuelve en la cavidad oral sin tener que añadir un desintegrante.

La ausencia de desintegrantes y la presencia de polialcoholes asegura que los comprimidos OD sean más de sabor más agradable. De hecho, en los comprimidos OD, la cantidad del desintegrante es tal, que absorbe completamente la saliva que se encuentra en la boca, a causa de que la capacidad de absorción debida a este excipiente varía entre 3 y 10 veces su peso, dejando al paciente tratado con una sensación de sequedad en la boca (efecto emplasto).

El manitol y el sorbitol son muy higroscópicos y solubles en agua, lo que es esencial para la administración oral en la que la cantidad de líquido (saliva) que está disponible para la desintegración consiste en fracciones de un mililitro.

5 Se descubrió sorprendentemente que los comprimidos OD que se obtuvieron con el granulado según la presente invención, pueden tener una masa mucho más grande de hasta 2.000 mg e incluso más, en comparación con los comprimidos OD convencionales que incluyen un desintegrante, mientras mantienen tiempos de desintegración inferiores a 30 segundos.

10 Se ha apreciado, por tanto, que la posibilidad de conseguir comprimidos con una masa superior a 2 g, incluye también la posibilidad de añadir una cantidad superior del principio activo a la formulación, en comparación con los comprimidos convencionales.

15 Además de esto, el aumento en el tamaño del comprimido hace posible aplicar menos presión por área unitaria de superficie durante la etapa de compresión, y, consecuentemente, obtener una mayor porosidad.

20 Se descubrió que el granulado según la presente invención posee buenas propiedades mecánicas, con una compresibilidad y capacidad de flujo altas, lo que significa que puede utilizarse sin añadir agentes lubricantes.

25 Así; en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un granulado de una mezcla de manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 70:30 y 97:3.

30 Se descubrió que la utilización del granulado según esta invención hace posible obtener comprimidos con un alto índice de comprensibilidad. Éste es dado por la relación entre la dureza del comprimido y la fuerza de compresión. Para una fuerza de compresión idéntica, los comprimidos obtenidos utilizando el granulado según la presente invención presentan una mayor dureza y una densidad menor. Una mayor dureza aporta la fuerza necesaria a los comprimidos para resistir las tensiones mecánicas, durante los procedimientos de producción y empaquetamiento, sin romperlos. Una menor densidad da lugar a una mayor porosidad en el comprimido, y, por tanto, una mayor velocidad de desintegración, porque el agua penetra más rápidamente en el interior del comprimido OD.

35 Así, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido OD que comprende un granulado de una mezcla de manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 70:30 y 97:3.

40 Se apreció también que las características del granulado, según la presente invención, se obtienen ventajosamente mediante un proceso de granulación en un lecho fluidizado, controlando las dimensiones de las partículas de manitol y sorbitol, la cantidad de agua, y la temperatura y humedad del aire utilizado en el proceso de granulación.

45 Así, en un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para obtener un granulado que incluye manitol y sorbitol, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

(i) proporcionar manitol y sorbitol en forma pulverulenta, con un tamaño medio de partícula, preferentemente, inferior a 100 µm, y entre 200 µm y 250 µm, respectivamente,

(ii) proporcionar una mezcla de dichos manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 70:30 y 97:3,

(iii) introducir dicha mezcla en un granulador de lecho fluidizado,

(iv) granular dicha mezcla bajo las condiciones siguientes:

(a) pulverizar una cantidad de agua de entre el 5% y el 35% en peso con respecto al peso de dicha mezcla, y

(b) introducir aire a una temperatura inferior a 80°C con un contenido en humedad inferior a 5.000 ppm, igual o inferior a 1.000 ppm, preferentemente, durante menos de 30 minutos.

Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 muestra los tiempos de desintegración *in vitro* e *in vivo*, de los comprimidos 10 según la invención, como función de la dureza, y de los comprimidos 11 de comparación, descritos en el ejemplo 5 siguiente.

Descripción detallada de la invención

60 En, por lo menos, uno de los aspectos anteriormente mencionados, la presente invención puede mostrar una o más de las características preferidas que se describen a continuación.

65 Preferentemente, el granulado según esta invención comprende manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 80:20 y 95:5, e incluso más preferentemente 90:10.

Ventajosamente, el granulado según la presente invención muestra un tamaño medio de la partícula de entre 50 μm y 500 μm , preferentemente entre 150 μm y 350 μm . Para los valores inferiores a 50 μm , el granulado tiende a convertirse en compacto, debido a la prevalencia de fuerzas débiles (de Van der Waals, dipolo-dipolo y de tipo enlace hidrógeno, con respecto a la fuerza débil de la partícula, produciéndose problemas de escasa capacidad de flujo. A valores superiores a 500 μm , el granulado muestra un aumento en los espacios libres interpartícula, lo que aumenta el volumen aparente. El volumen aparente se define como el espacio ocupado por una cantidad particular de granulado, cuando es vertido, y cae en un contenedor de forma cúbica o romboidal. Cuando el volumen aparente aumenta, existe un incremento en la duración del flujo, tiempo que refleja la facilidad con la que el granulado se distribuye en el contenedor. Cuando el volumen aparente y el tiempo de flujo aumentan la variabilidad del tiempo requerido por el granulado para llenar el contenedor romboidal y el cúbico, aumenta.

Según un aspecto preferido, el granulado según la presente invención, posee una densidad inferior a 1 g/cm^3 , y, más preferentemente, inferior a 0,75 g/cm^3 .

La baja densidad del granulado indica su alta porosidad, y hace posible obtener comprimidos OD con tiempos reducidos de desintegración, aumento de la dureza, (dando lugar a la capacidad de resistir las tensiones mecánicas) y buena comprensibilidad.

El granulado según la presente invención posee un contenido residual muy bajo de humedad, inferior a 0,20% en peso respecto al peso del granulado. Más preferentemente, el granulado según la presente invención, posee un contenido residual de humedad igual o inferior al 0,10% ponderal respecto al peso del granulado.

Se apreció que los valores residuales de humedad ligeramente superiores a lo especificado (hasta 0,50%), constituyen aumentos en la dureza de los comprimidos durante el tiempo en el que poseen un efecto secundario sobre la velocidad de desintegración en la boca, mientras que con valores residuales de humedad más allá de los especificados (hasta 1,00% y más) la estabilidad del comprimido final se compromete.

El granulado según la presente invención se prepara utilizando una técnica de granulación en lecho fluidizado. Bajo condiciones específicas, este tipo de granulación hace posible obtener el producto con las características deseadas.

El procedimiento de producción del granulado según la presente invención comprende las etapas siguientes:

- (i) proporcionar manitol y sorbitol en forma pulverulenta, con un tamaño medio de partícula, preferentemente, inferior a 100 μm , y entre 200 μm y 250 μm , respectivamente,
- (ii) proporcionar una mezcla de dichos manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 70:30 y 97:3,
- (iii) introducir dicha mezcla en un granulador de lecho fluidizado,
- (iv) granular dicha mezcla bajo las condiciones siguientes:
 - (a) pulverizar una cantidad de agua de entre el 5% y el 35% en peso con respecto al peso de dicha mezcla, y
 - (b) introducir aire a una temperatura inferior a 80°C con un contenido en humedad inferior a 5.000 ppm, igual o inferior a 1.000 ppm, preferentemente, durante menos de 30 minutos.

Se apreció que la utilización de una mezcla de manitol y sorbitol que presenta un tamaño medio de partícula de la mezcla inferior a 200 μm , preferentemente entre 100 μm y 150 μm , hace posible obtener un granulado final con un índice mayor de compresibilidad. Debido a que el manitol constituye siempre el principal componente en la mezcla (en una cantidad de entre el 70% y el 97% en peso) con respecto al sorbitol, que es siempre el componente secundario (en una cantidad entre el 30% y el 3% en peso), este sorbitol puede también utilizarse en forma pulverulenta, con un tamaño medio de partícula superior a 200 μm . En particular, el solicitante encontró que se obtienen mejores resultados con una mezcla que incluye manitol con un tamaño medio de partícula inferior a 100 μm y con el sorbitol, con un tamaño de partícula entre 200 μm y 250 μm .

Además de esto, el Solicitante observó que la utilización de agua como disolvente hace posible una mejor granulación y capacidad de manejo de los dos polialcoholes, además de no ser tóxicos ni peligrosos.

Ventajosamente, la cantidad preferida de agua está entre el 10% y el 30% en peso, más preferentemente entre el 15% y el 25% en peso, con respecto al peso de la mezcla de manitol y sorbitol en dicha mezcla.

Preferentemente, la temperatura del aire introducido en el granulador de lecho fluidizado es superior a 60°C más preferentemente de entre 65°C y 75°C, e incluso más preferentemente de aproximadamente 70°C. El contenido de humedad relativa del aire introducido en el granulador de lecho fluidizado es inferior a 5.000 ppm, preferentemente igual a o inferior a 1.000 ppm.

5 Se apreció que las temperaturas iguales o superiores a 80°C, pueden provocar cambios químicos y físicos en el granulado, teniendo lugar la fusión y la aparición de coloración amarilla. Por otra parte, se apreció que las temperaturas inferiores a 60°C requerirían tiempos de secado largos, que, aunque practicables en principio, no son convenientes desde el punto de vista industrial. En particular, se apreció que los tiempos óptimos de secado, desde el punto de vista industrial, son inferiores a 30 minutos, preferentemente iguales a o inferiores a 20 minutos. La elección de valores de humedad relativos para el aire introducido en el granulador de lecho fluidizado depende también de la temperatura de secado y de los tiempos, y del contenido residual deseado de humedad.

10 El granulado obtenido mediante el procedimiento según la presente invención, muestra una capacidad de flujo perfecta, poseyendo un tamaño de partícula regular que permite una dosificación exacta.

15 El granulado obtenido mediante el procedimiento según la presente invención, muestra también una alta compresibilidad.

La compresibilidad se mide como la relación entre la dureza del comprimido y la fuerza de compresión aplicada para obtener esa dureza. Esta relación se define como "índice de compresibilidad" (CI).

20 Se descubrió que el granulado según la presente invención posee un índice de compresibilidad superior a 4,5, un valor que no se encuentra con otros excipientes conocidos para la obtención de comprimidos bucodispersables.

25 Un alto valor de CI significa que puede obtenerse una dureza mayor con una fuerza menor de compresión. Esto evita la adición de un lubricante entre los excipientes, que apreciarán los expertos en la materia, se utiliza para prevenir que el granulado se adhiera a los perforadores y paredes del molde, durante la etapa de compresión, asegurando así que las partículas que forman parte del granulado, puedan fluir.

30 La aplicación de estas fuerzas de compresión significa, asimismo, conseguir una densidad menor y, como consecuencia, una porosidad mayor en el comprimido así obtenido. Esto significa una velocidad mayor de penetración acuosa, así como un tiempo de desintegración más corto.

35 Otros factores parecidos son la posibilidad de conseguir una dureza mayor, lo que da lugar a mejores propiedades mecánicas en los comprimidos, lo que asegura menos problemas durante las etapas de producción y embalaje de la forma farmacéutica final.

Esta invención se refiere también a un comprimido OD que comprende el granulado según la presente invención.

40 Ventajosamente, el comprimido según la presente invención incluye, por lo menos, un 50% en peso de granulado, preferentemente entre 50% y 99% en peso. La presencia de una cantidad de granulado superior al 50% en peso, asegura un buen rendimiento de compresión, a pesar de las características mecánicas del principio activo utilizado, haciendo posible obtener buenos rendimientos de compresión incluso con principios activos difícilmente compresibles. Por debajo de este porcentaje, el rendimiento de compresión puede disminuir de forma apreciable a causa de la falta de contacto entre las partículas del granulado según la presente invención.

45 Se apreció también otra ventaja de los comprimidos según la presente invención, que se correlaciona con la ausencia de desintegrantes.

50 En general, se observa que para una compresión y dureza constantes, los comprimidos muestran una disminución en la densidad que corresponde a un incremento en el peso, y por tanto, a un aumento en su volumen y porosidad. Técnicamente, si los valores de densidad (Y) y peso (X) de un comprimido obtenido a presión constante se grafican en un sistema de coordenadas, se observará que la línea recta resultante muestra un coeficiente angular negativo. Las líneas que son todas paralelas entre ellas, se obtienen para distintos valores de presión.

55 En los comprimidos convencionales que contienen desintegrantes, el aumento en la masa tiene, sin embargo, un límite, asociado tanto en la longitud de la vía que el agua (saliva) tiene que recorrer para penetrar en el comprimido y promover el mecanismo de esponjamiento del desintegrante, como la cantidad de agua (saliva) disponible en el interior bucal.

60 Por el contrario, el fenómeno del aumento de la porosidad con el aumento de volumen da lugar a una ventaja para los comprimidos, según la presente invención.

65 Se apreció de hecho, que en la utilización del granulado según la presente invención, la masa de los comprimidos es más grande, y también lo es la velocidad de desintegración. Esto ocurre debido a que la desintegración del comprimido según la invención, depende sólo del contacto entre el granulado y el agua (saliva). Debido a que ésta puede penetrar más rápidamente en los comprimidos, que presentan una mayor porosidad, el volumen y consecuentemente la masa de los comprimidos, pueden aumentar sin un aumento correspondiente en los tiempos de desintegración.

Los comprimidos según la presente invención pueden incluir cualquier principio activo que sea apropiado para administración oral. Los ejemplos de principios activos que pueden utilizarse ventajosamente para preparar comprimidos según la presente invención, son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), ansiolíticos, antieméticos, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, y así sucesivamente.

Los principios activos formulados en comprimidos OD, pueden revestirse ventajosamente con una o varias capas de un polímero bien para enmascarar el sabor desagradable del principio activo, o para obtener protección gástrica o una liberación prolongada retrasada a lo largo del tiempo. Los ejemplos de polímeros que se utilizan ventajosamente para recubrir los principios activos utilizados para preparar los comprimidos, según la presente invención, son, por ejemplo Eudragit (Evonik), Methocel (Dow), Kollicoat (BASF), Klucel (Signet), Aqualon, Aquacoat, Lustreclear (FMC), Opadry (Colorcon), Spectracel, Spectrablend (Sen-sient).

Estos revestimientos poliméricos son frágiles en la etapa de compresión. Los materiales de compresión y los procedimientos que se utilizan convencionalmente requieren intensas fuerzas de compresión que pueden comprometer la integridad, y, consecuentemente, la función del revestimiento. Como resultado de su alta compresibilidad, el granulado según la presente invención, hace posible reducir el riesgo de rotura del recubrimiento polimérico, debido a que no es necesaria una intensa fuerza de compresión. En particular, se apreció que el granulado según la presente invención posee un esfuerzo de rotura que es cinco veces menor que la del polímero de revestimiento.

Además de esto, la utilización de un alto porcentaje del granulado, según la presente invención, igual a por lo menos al 50% del peso del comprimido, reduce los fenómenos de adhesión, limitando el contacto entre los gránulos de los principios activos revestidos, y, como consecuencia, la función de revestimiento no se compromete.

El comprimido según la presente invención puede también incluir otros ingredientes que se utilizan típicamente en la preparación de comprimidos oralmente dispersantes tales como, por ejemplo, diluyentes, edulcorantes, saborizantes y similares.

Los ejemplos de diluyentes apropiados incluyen la lactosa, almidón, dextrosa, xilitol y así sucesivamente.

Los ejemplos de edulcorantes apropiados incluyen aspartano, sacarina, acesulfano y así sucesivamente.

Los ejemplos de saborizantes apropiados comprenden sabor a uva, sabor a frambuesa, sabor a limón, sabor a naranja, sabor a caramelo, sabor a vainilla, sabor a crema y similares.

Los ejemplos siguientes son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de aspectos preferidos de la invención. Los expertos en la materia apreciarán varias modificaciones comprendidas en el espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Para preparar el granulado utilizando distintos procedimientos de granulación, se utilizó una mezcla de manitol en polvo (tamaño medio inferior a 100 μm) y sorbitol en polvo (tamaño medio entre 200 y 250 μm), una en proporción en peso de 9:1.

Utilizando la técnica en seco de granulación, se compactó en primer lugar la mezcla presentando los comprimidos en unidades en forma de lingotes con un diámetro de aproximadamente 20-30 mm. Utilizando distintas fuerzas de compresión, se obtuvieron lingotes T_A , T_B , T_C con durezas respectivas de 20N, 50N y 120N. Los lingotes se fragmentaron utilizando un granulador oscilante, filtrándose a través de una malla de 1.000 μm . Los granulados A, B y C obtenidos a partir de los lingotes T_A , T_B , T_C respectivamente, presentaron unos tamaños promedio y unas densidades que se indican en la Tabla 1.

Utilizando la técnica húmeda de granulación, la mezcla se granuló con agua purificada en un granulador Erweka AR400. La pasta se secó en un lecho fluidizado y se filtró a través de una malla de 1.000 μm . El granulado D alcanzó un tamaño medio y una densidad tal como se indica en la Tabla 1 a continuación.

Utilizando la técnica del lecho fluidizado, se introdujo la mezcla en un granulador de lecho fluidizado Glatt WCG-CD200, junto con aire caliente seco a 70°C (contenido de humedad residual inferior a 1.000 ppm) pulverizándose el agua purificada en una cantidad del 20% en peso con respecto al peso de la mezcla. El granulado E tenía un tamaño medio y una densidad tal como se indica en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Granulado	Densidad	Tamaño medio
A	0,606	259
B	0,645	234
C	0,714	231
D	0,921	221
E	0,513	242

5 Los únicos granulados A-E así obtenidos se utilizaron para preparar respectivamente cinco comprimidos 1-5 en una dosis de 2,6 g en una presa de compresión equipada con perforadores con un diámetro de 25 mm, con una fuerza de compresión de 65 KN. Los valores de dureza y grosor para los comprimidos así obtenidos, se muestran en la tabla 2 a continuación.

10

TABLA 2

Comprimido	Dureza (N)	Grosor (mm)
1	90	4,6
2	90	4,6
3	100	4,5
4	160	4,3
5	300	4,6

15

20 Los datos en la Tabla 2 muestran claramente que el granulado E según la presente invención, hace posible obtener comprimidos con mayor dureza para idéntica fuerza de compresión.

Ejemplo 2

25 El granulado E según la presente invención, se comparó con una serie de excipientes comerciales preparados para la compresión. Se llevó a cabo la comparación realizándola con una serie de comprimidos, tal como se describe en el Ejemplo 1, y midiendo la dureza resultante de cada comprimido obtenido. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 3.

30

TABLA 3

Excipiente	Dureza (N)	CI
Granulado E	300	4,62
Xylitab 200 (Canisco)	285	4,38
Sorbitol (Roquette)	245	3,77
Maltodextrina	215	3,31
Isomalt (Diamalt)	214	3,29
Emdex (Mendell)	212	3,26
Ercawax 4000 (Erca)	196	3,02
Pearlitol (Roquette)	163	2,51
Lactosa DC	105	1,62
Microtal (T&L)	92	1,42
Sacarosa	75	1,15
Fructosa	50	0,77
Ácido cítrico	45	0,69

35 Los datos en la Tabla 3 mostraron que el granulado E presenta el mejor índice de compresibilidad (CI), en comparación con los excipientes conocidos en la técnica.

Ejemplo 3

40 El granulado E según la presente invención, se preparó siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, variando las condiciones del aire en el procedimiento (temperatura y humedad). Los resultados se presentan en la Tabla 4 a continuación.

TABLA 4

Temperatura	Humedad relativa	Resultado
80	0,1	Mezcla y conversión del granulado al color amarillo
70	0,1	Contenido de humedad del 0,1% del producto óptimo , después de 20 minutos de secado.
50	0,1	Contenido de humedad del 0,25% de un producto no conforme, después de 50 minutos de secado (de larga duración)
70	1	Contenido de humedad del 0,20% de un producto conforme después de 60 minutos de secado (larga duración)
70	10	Contenido de humedad del 0,20% de un producto conforme después de 80 minutos de secado (larga duración)
70	25	Contenido de humedad del 0,25% de un producto no conforme después de 70 minutos de secado (larga duración)

5 **Ejemplo 4**

Se prepararon tres granulados de prueba F-H, utilizando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, pero variando los tiempos de secado, de forma que se obtuviera un contenido residual diferente de humedad, tal como se muestra en la Tabla 5.

10

TABLA 5

Granulado	Tiempo (minutos)	Contenido residual en humedad
F	20	0,11
G	10	0,26
H	0	0,78

15

Los tres granulados F-H así obtenidos, se utilizaron para preparar tres lotes de 6-8 comprimidos con una dosis de 2,6 g en un dispositivo de obtención de comprimidos con perforadores de un diámetro de 25 mm, que ejercía una fuerza de compresión de 65 KN. Los valores de dureza de los comprimidos así obtenidos se midieron inmediatamente después de la preparación (T0), después de un (T1) y después de tres meses (T3). La Tabla 6 a continuación presenta los valores.

20

TABLA 6

Comprimido	Dureza		
	T0	T1	T3
6	291,6	300,4	288,7
7	290,0	331,2	> 350
8	294,1	*	*

* El comprimido en el lote 8 ya se degradó en un mes.

25

Los datos en la Tabla 6, mostraron claramente que el contenido residual de humedad del granulado posee un efecto apreciable sobre la dureza de los comprimidos a lo largo del tiempo. Comparando los comprimidos de los lotes 7 y 8 se constató que no podían utilizarse uno y/o tres meses después de la preparación. El aumento de la dureza de los comprimidos en el lote 7, tuvo un efecto secundario sobre la velocidad de desintegración en la boca, mientras los comprimidos en el lote 8 ya se degradaron después de un mes. Los comprimidos en el lote 6 obtenidos a partir del granulado según la presente invención, mostraron valores constantes para la dureza a lo largo del tiempo sin degradación.

30

Ejemplo 5

El granulado E según la presente invención se utilizó para preparar comprimidos de durezas diferentes en presencia o ausencia desintegrantes, tal como se muestra en la Tabla 7.

35

TABLA 7

	Comprimido			
	10a	10b	11a	11b
Ingredientes (mg)				
Granulado E	1.000	1.000	925	925
Avicel PH200	-	-	50	50
Kollidon CL	-	-	25	25
Dureza (N)	25	45	25	45

- 5 El tiempo de desintegración para cada comprimido se midió utilizando el procedimiento *in vitro* según la Farmacopea Europea, y el procedimiento *in vivo*. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 8.

TABLA 8

Comprimido	Dureza	Tiempo de desintegración (segundos)	
		Procedimiento <i>in vitro</i>	Procedimiento <i>in vivo</i>
10a (i)	25	40	15
10b (i)	45	100	25
11a (c)	25	30	20
11b (c)	45	55	50

- 10 Los datos en la tabla 8 mostraron que el procedimiento *in vitro* según la Farmacopea Europea no predice el comportamiento *in vivo* de los comprimidos 10 según la presente invención.

- 15 De hecho, los comprimidos 10 *in vitro* según la invención mostraron un aumento en el tiempo de desintegración con el incremento en la dureza (de 40 a 100 segundos), y en todos los casos siempre mayor que el tiempo de desintegración de los comprimidos 11 comparativos, (30 y 55 respectivamente). También se esperaron resultados completamente negativos a partir del ensayo *in vivo* que siguió a estos resultados.

- 20 Viceversa, *in vivo*, los comprimidos 11 comparativos concordaron consistentemente con los resultados *in vitro*, con tiempos similares de desintegración (20 y 50 respectivamente), mientras que los comprimidos 10 según la invención mostraron tiempos de desintegración completamente diferentes y positivos, mucho más cortos que los de los comprimidos 11 (15 y 25 respectivamente).

- 25 El grafico en la Figura 1 muestra las distintas tendencias mostradas por los comprimidos 10 según la invención y los comprimidos 11 comparativos, *in vitro* e *in vivo* respectivamente, con los aumentos de dureza.

Ejemplo 6

- 30 El granulado E según la presente invención se utilizó para preparar dos series de comprimidos en presencia o ausencia de desintegrantes, tal como se muestra en la Tabla 9. Los comprimidos utilizados en el ensayo se obtuvieron para simular un comprimido que contenía un principio activo (que no está ahora presente) que necesitará estar recubierto (por ejemplo, para enmascarar su desagradable olor). Para preparar el revestimiento polimérico, se utilizaron Syloid FP, sulfato lauril sódico, ácido esteárico y Eudragit Epo.

35

TABLA 9

Ingredientes (mg)	Comprimido	
	12 (c)	13 (i)
Base para deposición del principio activo		
Polisorbato 20	1,0	1,0
Simeticon seco	1,0	1,0
Esferas 60 de azúcar	250,0	250,0
Película de recubrimiento		
Syloid FP	30,2	30,2
Sulfato lauril sódico	4,0	4,0
Ácido esteárico	6,0	6,0
Eudragit Epo	40,3	40,3
Desintegrantes		
Avicel pH200	75,0	-
Kollidon CL	25,0	-

Otros excipientes		
Aspartano	15,0	15,0
Sabor de caramelo	20,0	20,0
Granulado E	532,4	632,4
Peso total	1.000,0	1.000,0

- (i) invención
- (c) comparación

5 Los comprimidos 12 y 13 se utilizaron en un conjunto de prueba de 25 voluntarios para ensayar la velocidad de desintegración *in vivo* y conseguir de este modo una evaluación objetiva de la aceptabilidad del producto. Las características organolépticas con respecto a las cuales los participantes en el ensayo debían dar su opinión fueron las siguientes:

- 10
- facilidad de hinchamiento
 - sensación de sequedad en la boca
 - presencia persistente del residuo
 - facilidad de desintegración
 - satisfacción en conjunto

15 Para expresar sus opiniones, los participantes en la prueba se instruyeron para utilizar la escala que se muestra en la Tabla 10 y para que ingirieran los comprimidos sin agua y sin masticar. Los comprimidos se distribuyeron a ciegas.

TABLA 10

20

Puntuación	Significado
0	Ninguno
1	Muy poco
2	Poco
3	Alguno
4	Mucho
5	Mucho

La tabla 11 a continuación muestra los resultados obtenidos.

TABLA 11

25

	13 (i)		12 (c)	
	Valor promedio	Desviación estándar	Valor promedio	Desviación estándar
Tiempo de desintegración (segundos)	11,5	3,3	20,0	4,7
Facilidad para hinchamiento	4,8	0,4	4,5	0,7
Sequedad de la boca	0,5	0,7	1,9	0,9
Presencia de residuo	0,4	0,7	1,2	0,9
Facilidad de desintegración	4,9	0,3	4,5	0,5
Satisfacción total	4,8	0,5	4,1	0,7

30 Los resultados se recogieron y analizaron mediante procesamiento estadístico utilizando el ensayo t (dos colas $\alpha = 0,05$) mediante el cual pueden compararse los promedios de los valores obtenidos. Dado un primer valor para el promedio y la desviación estándar, este procedimiento puede utilizarse para averiguar mediante chequeo si este primer valor difiere de otro valor promedio obtenido. Se demostró que el tiempo de desintegración para los comprimidos 13 según la invención fue significativamente inferior que el tiempo de desintegración para los comprimidos comparativos 12 que contenían desintegrantes. Además de esto, los comprimidos 13 según la invención, demostraron ser, en conjunto, más aceptables, con un tiempo de desintegración inferior casi en un 50% que el de los comprimidos 12 comparativos.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Granulado que comprende una mezcla de manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 70:30 y 97:3, presentando dicho granulado un contenido de humedad residual inferior a 0,20% en peso con relación al peso del mismo granulado, obtenido tras la granulación por introducción de aire a una temperatura inferior a 80°C con un contenido de humedad inferior a 5.000 ppm durante menos de 30 minutos.
- 10 2. Granulado según la reivindicación 1, que comprende una mezcla de manitol y sorbitol en una proporción en peso de entre 80:20 y 95:5.
3. Granulado según la reivindicación 2, que comprende una mezcla de manitol y sorbitol en una proporción en peso de 90:10.
- 15 4. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha mezcla está formada por gránulos que presentan un tamaño medio de entre 50 µm y 500 µm.
5. Granulado según la reivindicación 4, en el que dicha mezcla está formada por gránulos que presentan un tamaño medio de entre 150 µm y 350 µm.
- 20 6. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque presenta un contenido de humedad residual igual a o inferior al 0,10% en peso.
7. Comprimido bucodispersable que comprende por lo menos un principio activo que se dispersa en un granulado según la reivindicación 1.
- 25 8. Comprimido según la reivindicación 7, en el que la cantidad de dicho granulado es igual a o superior a 50% en peso con relación al peso de dicho comprimido.
- 30 9. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicho principio activo se selecciona de entre el grupo que comprende medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), ansiolíticos, antieméticos, antihistamínicos e inhibidores de la bomba de protones.
10. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende otro excipiente seleccionado de entre el grupo que consiste en diluyentes, edulcorantes y saborizantes.
- 35 11. Procedimiento para la producción de un granulado que comprende manitol y sorbitol, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:
- 40 (i) proporcionar manitol y sorbitol en forma pulverulenta,
(ii) proporcionar una mezcla de dicho manitol y dicho sorbitol en una proporción en peso de entre 70:30 y 97:3,
(iii) introducir dicha mezcla en un granulador de lecho fluidizado,
(iv) granular dicha mezcla bajo las condiciones siguientes:
- 45 (a) pulverizar una cantidad de agua de entre 5% y 35% en peso con respecto al peso de dicha mezcla, y
(b) introducir aire a una temperatura inferior a 80°C con un contenido de humedad inferior a 5.000 ppm, durante menos de 30 minutos
- obteniendo así un granulado que presenta un contenido de humedad residual menor de 0,20% en peso, con relación al peso del mismo granulado.
- 50 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho manitol presenta un tamaño medio de partícula inferior a 100 µm, y dicho sorbitol presenta un tamaño medio de partícula de entre 200 µm y 250 µm.
- 55 13. Procedimiento según la reivindicación 11 o 12, en el que dicha mezcla presenta un tamaño medio de partícula inferior a 200 µm, preferentemente entre 100 µm y 150 µm.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que dicha mezcla presenta una proporción en peso entre dicho manitol y dicho sorbitol entre 80:20 y 95:5.
- 60 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la cantidad de agua es de entre 15% y 25% en peso con respecto al peso de la mezcla.
- 65 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que dicho aire presenta una temperatura entre 65°C y 75°C.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que dicho aire presenta un contenido de humedad igual o inferior a 1.000 ppm.

Fig. 1

