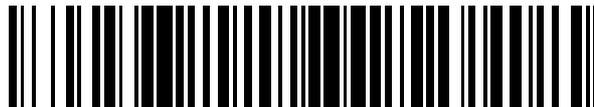


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 994**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/12** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2005 E 05752400 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 1747775**

54 Título: **Comprimido de montmorillonita dispersable y su tecnología de preparación**

30 Prioridad:

**21.05.2004 CN 200410042539**

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

**28.10.2013**

73 Titular/es:

**SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(100.0%)  
NO. 9 BAOYUAN ROAD LAISHAN DISTRICT  
YANTAI, SHANDONG 264003, CN**

72 Inventor/es:

**LI, SHIBIAO**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

**ES 2 426 994 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

Comprimido de montmorillonita dispersable y su tecnología de preparación

### 5 Sector de la técnica

La invención se refiere a una nueva preparación farmacéutica de esmectita, específicamente, a los comprimidos dispersables de esmectita y a un procedimiento para preparar los mismos.

### 10 Estado de la técnica

Al ser una enfermedad epidémica común, la diarrea pone gravemente en peligro la salud humana. Según la encuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diarrea tiene la cuarta mayor letalidad entre diversas enfermedades, justo detrás de tumores, enfermedades cardio/cerebrovasculares y diabetes. Las complicaciones más directas de la diarrea son la deshidratación, alteración electrolítica y malabsorción. Se recomiendan rehidratación y mantener adecuadamente una dieta durante la terapia, pero la rehidratación en sí misma no puede tratar el origen de la diarrea, ni puede acortar de manera significativa la duración o el número o la cantidad de diarrea, por tanto, se necesita tratamiento farmacológico apropiado. La OMS ha propuesto seis criterios para fármacos contra la diarrea tal como siguen: (1) altamente eficaces; (2) que pueden administrarse por vía oral; (3) que pueden combinarse con soluciones de rehidratación orales (SRO); (4) que no se pueden absorber por vía intestinal; (5) que no afectan a la absorción intestinal, especialmente la absorción de glucosa y aminoácidos; (6) resistentes a una serie de patógenos intestinales.

La esmectita es el componente principal de bentonita, y se usa de manera convencional como absorbente, etc. En los últimos años, se ha encontrado que la esmectita puede usarse como un mucoprotector del tracto digestivo altamente eficaz y un absorbente de virus, bacterias y toxinas del mismo, y puede usarse para el tratamiento de diversas diarreas agudas o crónicas.

En las investigaciones, los resultados indican que la esmectita tiene acciones de aclaramiento de patógenos y mucoprotectoras en el tracto digestivo, y es un fármaco antidiarreico seguro y altamente eficaz y cumple los criterios de la OMS tal como se mencionaron anteriormente. Además, la esmectita no sólo puede aclarar patógenos y toxinas del mismo, sino que también presenta funciones reparadoras, potenciadoras y protectoras de la barrera mucosa digestiva, y puede mejorar la calidad del fluido mucoso, equilibrar la flora normal y promover la regeneración y reparación de las células epiteliales.

Pruebas farmacológicas y resultados de estudios clínicos muestran que los efectos farmacológicos de esmectita dependen de su estructura laminada única, deslizamiento-viscoplasticidad y distribución eléctrica no homogénea, de modo que la esmectita puede cubrir continua y uniformemente la superficie del tracto digestivo y mostrar efectos terapéuticos por medio de propiedades electrostáticas y fisicoquímicas. La esmectita tiene buenos efectos terapéuticos sobre diversas diarreas agudas y crónicas, esofagitis por reflujo, gastritis crónica, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable y enfermedades inflamatorias del intestino. Además, la esmectita presenta efectos terapéuticos significativos sobre algunas enfermedades clínicas persistentes, tales como úlceras por estrés, estomatitis y complicaciones digestivas provocadas por dosis altas de radio o quimioterapia. Por tanto, la esmectita expande los medios terapéuticos clínicos y es un mucoprotector digestivo ideal en la actualidad.

La esmectita tiene una seguridad alta, los pacientes la aceptan fácilmente y es especialmente adecuada para los pacientes con los que debe tenerse cuidado específico en las medicaciones, tales como lactantes, mujeres embarazadas, ancianos y pacientes con disfunción hepática/renal.

Sin embargo, la forma de dosificación farmacéutica actualmente disponible comercialmente de esmectita es polvo (polvo de esmectita dioctaédrica), pero esta forma de dosificación aún tiene algunos inconvenientes, como que no es conveniente tomar el polvo; apenas puede controlarse la dosis con precisión; y debe agitarse de manera homogénea antes de la administración oral del polvo. El polvo tiene un tacto arenoso y olor desagradable, de modo que los pacientes a menudo se sienten incómodos mientras toman el polvo. Por otro lado, el polvo apenas puede dividirse con precisión cuando se administra a lactantes y niños a una dosis reducida.

El documento US-A-5 556 639 describe comprimidos dispersables en agua que comprende un principio activo, una arcilla hinchable, esmectita, y un disgregante adicional tal como glicolato sódico de almidón y describe un procedimiento para la preparación de estos comprimidos. Los documentos US 2004/009246 A1 y CN-A-1 326 746 describen el uso de una formulación en polvo que comprende esmectita para el tratamiento de diarrea.

### Objeto de la invención

La invención proporciona un comprimido dispersable de esmectita novedoso y un procedimiento para prepararlo.

El comprimido dispersable de esmectita de la invención comprende 3-20 partes en peso de carga y 1-8 partes en peso de disgregante basándose en 100 partes en peso de esmectita; preferiblemente comprende 10 partes en peso de carga y 3 partes en peso de disgregante basándose en 100 partes en peso de esmectita.

5 En el que, dicho disgregante es preferiblemente glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica o una combinación de dos o más de los anteriores.

Dicha carga es preferiblemente celulosa microcristalina, carboximetilalmidón, almidón o una combinación de dos o más de los anteriores.

10

El comprimido dispersable de esmectita de la invención puede comprender además un correctivo.

Cada comprimido dispersable de esmectita de la invención puede absorber 0,3-0,5 g de sulfato de estircina.

15 El procedimiento para preparar dicho comprimido dispersable de esmectita se caracteriza porque comprende: mezclar de manera uniforme la carga y la esmectita mediante un método incremental isocórico, preferiblemente, añadir simultáneamente el disgregante, y si es necesario, añadir el correctivo antes de, simultáneamente con o tras el mezclado; granular; seguido por añadir posteriormente el disgregante, mezclar de manera uniforme y comprimir los comprimidos; alternativamente, con los gránulos así obtenidos puede formarse el comprimido directamente; 20 opcionalmente, pueden añadirse otros excipientes de comprimidos durante la formación del comprimido.

### Descripción detallada de la invención

25 Los componentes sustanciales del comprimido dispersable de esmectita de la invención son esmectita, carga y disgregante.

En la invención, la esmectita puede ser cualquier esmectita farmacéuticamente aceptable, preferiblemente aquéllas que satisfagan las normas farmacéuticas en un país.

30 La carga es cualquier carga soluble en agua o insoluble en agua. La carga soluble en agua puede ser tal como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y dextrina, etc.; y la carga insoluble en agua puede ser tal como celulosa microcristalina, carbonato de calcio, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, almidones (almidón de patata, almidón de maíz y almidón de trigo, etc.), y carboximetilalmidones, etc. Preferiblemente, la carga de la presente invención es una carga insoluble en agua, más 35 preferiblemente una o dos o más de celulosa microcristalina y almidones.

La esmectita en sí misma es un polvo y apenas puede moldearse, por tanto todas las preparaciones de esmectita disponibles comercialmente hasta ahora son polvos. Sin embargo, los inventores de la invención han encontrado sorprendentemente que la esmectita podría formar comprimidos tras la adición de una carga adecuada para mejorar 40 la propiedad de moldeo por compresión de la misma. Y la invención se termina de este modo.

En el caso de que la cantidad de carga añadida a la esmectita sea demasiado poca, la propiedad de moldeo por compresión de la esmectita puede no mejorarse suficientemente; por otro lado, si se añade una cantidad excesiva de carga, puede disminuir la disgregabilidad o solubilidad de los comprimidos dispersables de la presente invención, 45 o la esmectita puede no funcionar apropiadamente; en ambos casos, puede no lograrse el objeto de la invención. Por tanto, aunque la cantidad puede diferir dependiendo de la carga usada, es preferible tener al menos 1 parte en peso o más, preferiblemente 3 partes en peso de carga con respecto a 100 partes en peso de esmectita. El límite superior de carga no está restringido especialmente siempre que la disgregabilidad y solubilidad de la esmectita no se vean afectadas, pero preferiblemente no es más de 50 partes en peso, más preferiblemente 20 partes en peso o 50 menos.

El disgregante de la invención puede ser cualquier excipiente de hinchamiento o disgregante convencional farmacéuticamente aceptable. El disgregante puede ser tal como almidón seco, glicolato sódico de almidón, celulosa 55 microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, alúmina-magnesia de sílice de arcilla natural, etc.; y los excipientes de hinchamiento pueden ser tales como goma guar, goma de bardana menor, alginato, dextrano, almidón compresible, almidón pregelificado, polisacáridos y polímeros hidrófilos, tales como carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc.

60 Los inventores han encontrado que el comprimido dispersable de esmectita de la invención puede disgregarse y disolverse rápidamente con disgregantes adecuados.

Preferiblemente, el disgregante en la invención es cualquiera de glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica o una combinación de dos o más de los anteriores.

65

- 5 En el caso de que la cantidad de disgregante en el comprimido dispersable de esmectita de la invención no sea suficiente, la disgregabilidad y solubilidad pueden no ser suficientes; por otro lado, si se añade una cantidad excesiva de disgregante, la disgregabilidad no mejorará adicionalmente, pero el coste aumenta. Por tanto, la cantidad de disgregante es de al menos 0,5 partes en peso o más, preferiblemente al menos 1 parte en peso, con respecto a 100 partes en peso de esmectita. El límite superior de la cantidad de disgregante puede determinarse según la velocidad de disgregación deseada y no está específicamente limitado, sin embargo, desde el punto de vista de la optimización de costes, la cantidad preferiblemente no excede 20 partes en peso, ya que más de 20 partes en peso del disgregante no mejorarán adicionalmente la velocidad de disgregación. Más preferiblemente, el disgregante está en una cantidad de 8 partes en peso o menos.
- 10 El disgregante en el comprimido dispersable de esmectita de presente invención puede añadirse en los gránulos antes de la formación del comprimido (disgregante externo) o añadirse en la mezcla para granular (disgregante interno).
- 15 Para una mejor disgregabilidad, se prefiere que se usen disgregantes tanto externos como internos. En este caso, la cantidad de disgregante interno es preferiblemente del 20-50% en peso con respecto al peso total de disgregantes.
- 20 Más preferiblemente, se comprenden 10 partes en peso de la carga y 3 partes en peso del disgregante por 100 partes en peso de esmectita, y la razón de los disgregantes es de 1 parte en peso de disgregante interno frente a 2 partes en peso de disgregante externo.
- 25 Para un mejor sabor de los comprimidos dispersables de la invención, puede comprenderse una cantidad adecuada de correctivo y/o fragancia (generalizados como "correctivo"). El correctivo puede ser cualquier correctivo usado comúnmente en el campo, preferiblemente cualquiera seleccionado de esteviósido, sacarina sódica, aspartamo, vainillina y etilvainillina, o una combinación de dos o más de los anteriores. Y la cantidad y tipo del correctivo no están limitados en la invención.
- 30 Si se desea, también pueden usarse en la invención otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cantidad adecuada de deslizante, agente antiadherente y lubricante (generalizados como lubricante), etc., tal como gel de sílice en micropolvo, estearato de magnesio, polvo de talco, polietilenglicol, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol, dodecilsulfato de magnesio (de sodio), etc. Tras la selección, debe considerarse el efecto de los mismos sobre la dureza, disgregabilidad o solubilidad del comprimido dispersable. El uso de estos otros adyuvantes no está restringido siempre que no afecten a la disgregabilidad de los comprimidos en la invención.
- 35 El comprimido dispersable de esmectita de la invención puede prepararse por medio de un método convencional en el campo, por ejemplo, mediante el método de granulación-prensado convencional o el método de prensado directo.
- 40 En el método de granulación-prensado, los gránulos pueden formarse por medio de un procedimiento de granulación en húmedo o procedimiento de granulación en seco. El procedimiento de granulación en húmedo comprende las etapas de mezclar esmectita y carga, y añadir el correctivo y/o el disgregante si se desea; añadir un disolvente para formar un material blando, en el que el disolvente puede ser agua y/o etanol; granular el material blando, secar y tamizar, y después añadir un lubricante, y opcionalmente añadir simultáneamente un disgregante; y mezclar y formar comprimidos para dar los comprimidos. El procedimiento de granulación en seco comprendía las etapas de mezclar la esmectita y la carga, y añadir el correctivo y/o el disgregante si se desea; comprimir la mezcla para formar bloques, pulverizar y tamizar; después añadir un lubricante, y añadir simultáneamente el disgregante si se desea; y mezclar y formar comprimidos para dar los comprimidos.
- 45 El procedimiento de prensado directo comprende las etapas de mezclar la esmectita con la carga y el disgregante, añadir el correctivo y/o el lubricante si se desea, mezclar de manera uniforme y formar comprimidos.
- 50 El procedimiento de preparación preferido comprende las etapas de mezclar de manera homogénea la esmectita y la carga mediante el método incremental isocórico, preferiblemente añadir simultáneamente el disgregante, si es necesario, añadir el correctivo antes de, simultáneamente con o tras el mezclado, granular, seguido por añadir el disgregante, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos, alternativamente, los gránulos así obtenidos pueden prensarse directamente tras la adición de un lubricante, para preparar los comprimidos dispersables de la invención.
- 55 Tal como se describió anteriormente, el disgregante puede añadirse de manera interna (disgregante interno) o de manera externa (integrante externo) o de manera interna y externa, preferiblemente añadiendo los integrantes tanto interno como externo, pudiendo ser el disgregante interno y el disgregante externo iguales diferentes, seleccionados independientemente de los disgregantes mencionados anteriormente.
- 60 Preferiblemente, tal como se describió anteriormente, el disgregante interno y externo en la invención puede ser cualquiera seleccionado de glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica o una combinación de dos o más de los mismos.
- 65

La razón en peso del disgregante interno y externo es de 1:1-4, preferiblemente de 1:2.

5 Los comprimidos dispersables de esmectita de la invención que tienen las composiciones anteriores y que se preparan a partir de los procedimientos descritos anteriormente pueden conservar las propiedades de absorción de esmectita, mientras se mejoran los inconvenientes de mal sabor en los polvos de esmectita convencionales, además, pueden administrarse fácilmente a los lactantes en una cantidad reducida.

Las propiedades del comprimido dispersable de esmectita de la invención se describirán tal como sigue.

10 En promedio, el comprimido dispersable de esmectita de la invención puede absorber 0,3-0,5 g de sulfato de estriquina ( $C_{42}H_{44}NO_4 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ ) por gramo del comprimido. Si la cantidad de absorción es de menos de 0,3 g, la propiedad de absorción de la esmectita no es suficiente, por otro lado, si la cantidad de absorción es de más de 0,5 g, se necesita un coste extra para procedimientos especiales, no se prefieren ninguno de los dos casos.

15 La capacidad de absorción se mide según el siguiente método.

Proporcionar 10 comprimidos, pulverizar finamente. Después colocar una cantidad adecuada del polvo (equivalente a aproximadamente 0,2 g de esmectita), pesada con precisión, en un matraz cónico con un tapón. Añadir con precisión 10 ml de disolución de tampón fosfato (pH 6,8). Tras agitar durante 1 hora, el matraz cónico se mantiene durante 24 horas. Añadir con precisión 10 ml de disolución de sulfato de estriquina (que se obtiene mediante las siguientes etapas: colocar aproximadamente 2 g de sulfato de estriquina, pesados con precisión, en un matraz aforado de 100 ml, añadir un volumen adecuado de agua, calentar en baño de agua para disolver, enfriar hasta temperatura ambiente, enrasar con agua y agitar), y se agita el matraz cónico durante 1 hora en un baño de agua a 37°C y filtrar. Transferir con precisión 10 ml del filtrado a un matraz aforado de 250 ml, enrasar con disolución de tampón fosfato (pH 6,8) y agitar. Transferir con precisión 5 ml de la disolución a un matraz aforado de 50 ml, enrasar con disolución de tampón fosfato (pH 6,8) y agitar, determinar la absorbancia a 254 nm según espectrofotometría (véase Parte II, Anexo IV, Sección 1 de la Farmacopea de la República Popular China 2000). Al mismo tiempo, se prepara una disolución de 20 µg por ml en tampón fosfato de sulfato de estriquina (pH 6,8) (disolución control) a partir de la misma disolución de sulfato de estriquina y se determina la absorbancia de la misma con el mismo método. Se calcula la capacidad de absorción según la siguiente fórmula.

$$\text{Capacidad de absorción (g)} = \frac{(2A_1 - A_2) \times M_1 \times D_2 \times M_3}{M_2 \times A_1 \times D_1 \times G}$$

35  $A_1$ : la absorbancia de la disolución control de sulfato de estriquina

$A_2$ : la absorbancia de la disolución de muestra

$M_1$ : el peso de sulfato de estriquina

40  $M_2$ : el peso de la muestra

$M_3$ : el peso promedio de un comprimido

45  $D_1$ : las veces de dilución de la disolución control de sulfato de estriquina

$D_2$ : las veces de dilución de la disolución de muestra

G: la cantidad de especificación

50 La capacidad de absorción anterior es equivalente a la de los polvos de esmectita disponibles comercialmente (polvos de esmectita dioctaédrica).

55 Los comprimidos dispersables de esmectita de la invención contienen aproximadamente el 60-98%, preferiblemente aproximadamente el 80,0-95,0% de esmectita.

El contenido en esmectita se determina según el siguiente método:

60 Proporcionar 10 comprimidos, pulverizar finamente. Después colocar una cantidad adecuada del polvo (equivalente a aproximadamente 0,2 g de esmectita), pesada con precisión, en un crisol que tiene un peso constante, entonces se enciende el crisol a  $1000 \pm 50^\circ\text{C}$  hasta otro peso constante, y puede determinarse el contenido en esmectita mediante cálculo.

El comprimido dispersable de la invención que tiene las composiciones anteriores y que se prepara según el procedimiento anterior tiene disgregabilidad excelente y puede disgregarse completamente en el plazo de 1 minuto.

La disgregación se determina según el siguiente método.

5 Observar el tiempo de desaparición de los comprimidos dispersables con un aparato de pruebas de disgregación de tipo subida y bajada con un soporte de metal que puede elevarse y una cesta que tiene un tamiz en el extremo inferior, que se mueve arriba y abajo en el agua de  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  a una frecuencia de 30-32 ciclos por minuto.

10 La tasa de disolución de los comprimidos dispersables de esmectita de la invención (la cantidad de esmectita que puede dispersarse de manera homogénea en agua) deber ser del 70% o más del peso del comprimido. El comprimido dispersable de esmectita de la invención puede dispersarse rápidamente en agua cuando su solubilidad es del 70% o más, y por tanto puede garantizarse el efecto terapéutico del comprimido dispersable.

15 La tasa de disolución se determina según el siguiente método.

20 La tasa de disolución de comprimidos dispersables se determina siguiendo el protocolo del método de cuchilla para medir la tasa de disolución, por ejemplo medir en disolvente, 900 ml de agua; velocidad de rotación, 200 rpm, tras 45 minutos, colocar 100 ml de disolución en una placa de evaporación que se ha secado a  $105^{\circ}\text{C}$  hasta peso constante. Evaporar hasta sequedad en un baño de agua, secar adicionalmente la placa de evaporación a  $105^{\circ}\text{C}$  durante otras 3 horas, y después pesar y calcular. La tasa de disolución debe ser del 70% o más, en comparación con el peso real del comprimido.

25 En la invención, puesto que la esmectita no se absorbe realmente en el tracto intestinal, la cantidad de dosificación del comprimido dispersable de esmectita no está limitada, siempre que el cuerpo humano la pueda aceptar. Sin embargo, si se administra demasiada esmectita, se producirá estreñimiento o heces excesivamente secas, etc. debido al efecto de adsorción de la esmectita. Por tanto, debe evitarse una administración excesiva, y la dosificación de administración para adultos, lactantes/niños pequeños o ancianos puede ser habitualmente de 0,5-15 g al día, aunque esto puede variar dependiendo de la edad, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad.

30 Según el intervalo de administración, los comprimidos dispersables de esmectita de la invención pueden prepararse en diferentes dosificaciones, tales como 0,5 g por comprimido, 1 g por comprimido, 2 g por comprimido, etc., de modo que puede lograrse una dosificación asignada razonable usando aumentos de número entero de la unidad de dosificación mínima.

35 El comprimido dispersable de esmectita de la invención es preferiblemente un comprimido dispersable que tiene una dosificación de 1 g por comprimido.

40 Los comprimidos dispersables de esmectita de la invención son de color gris o blanquecino con sabor aromático y dulce. Para adultos, la dosificación de administración puede ser de 3 comprimidos (1 g por comprimido) una y tres veces al día. Para lactantes o niños pequeños, puede ser de 1 comprimido (0,5 g por comprimido o 1 g por comprimido) una y 2-3 veces al día, y tal dosificación puede aumentarse hasta 2 comprimidos una vez al aumentar la edad.

#### 45 Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de prueba, pero la invención no se limita a los ejemplos.

50 La esmectita usada a continuación en el presente documento se identifica tal como sigue:

55 (1) Colocar polvo fino de esmectita y fluoruro de calcio, 0,5 g respectivamente, en un crisol de platino. Añadir 1 ml de ácido sulfúrico concentrado para humedecer, cubrir el crisol con una placa de plástico transparente que tiene una gota de agua sobre ella. Si es necesario, calentar levemente. Se forma un coloide de color blanco sobre la superficie de la gota de agua;

60 (2) Colocar 1,0 g de polvo fino de esmectita en una placa de evaporación de cerámica. Añadir 10 ml de agua y 5 ml ácido sulfúrico. Calentar para generar un humo de color blanco, enfriar y añadir 20 ml de agua lentamente, hervir 2-3 minutos, filtrar. El filtrado es positivo para la prueba de identificación de sal de aluminio, por ejemplo, se forma una precipitación de coloide de color blanco tras la adición de disolución de hidróxido de sodio al filtrado, que se disuelve en una disolución hidróxido de sodio en exceso; o se forma una precipitación de coloide de color blanco tras la adición de amoniaco acuoso al filtrado, que presenta color rojo cereza cuando se añade indicador alizarinsulfonato de sodio (véase también la Parte II, Anexo III de la Farmacopea de la República Popular China 2000).

65 Puntos sometidos a prueba:

5 Finura de partícula: añadir 50 ml de agua a 10 g de la muestra de polvo, agitar para dispersar. Se agita la mezcla vigorosamente durante 15 minutos (velocidad de rotación no inferior a 5000 rpm); se vierte la mezcla agitada en un tamiz de 45 µm que se ha humedecido con agua, después el se aclara el tamiz con agua hasta que se aclara. Se transfiere el residuo en el tamiz a un crisol (secado hasta peso constante) con botella de lavado, y se calienta lentamente el crisol hasta 500-600°C y se mantiene durante 2 horas, y el residuo no debe de ser de más de 0,1 g.

10 Sílice: se proporcionan 10 g de muestra y se muelen finamente. Colocar una cantidad adecuada de polvo equivalente a aproximadamente 0,5 g de esmectita, pesados con precisión, en un crisol de platino. Añadir carbonato de sodio y carbonato de potasio, 0,5 g cada uno, mezclar. Encender a 800°C durante 3 horas tras elevación lenta de temperatura, y después enfriar. Añadir una cantidad total de 50 ml de ácido clorhídrico diluido en porciones. Disolver el residuo completamente con agitación y transferir la disolución a un vaso de precipitados de 250 ml. Se lava el crisol con una pequeña cantidad de agua varias veces, se combina el agua para lavado en el vaso de precipitados. Evaporar aproximadamente la mitad del volumen de la disolución con calentamiento, y después enfriar el vaso de precipitados. Añadir 20 ml de ácido clorhídrico y 1 ml de disolución de gelatina al 2%, incubar a 60-70°C en un baño de agua durante 10 minutos, agitar la disolución de vez en cuando, y filtrar la disolución cuando está caliente. Lavar los recipientes con agua caliente, recoger el filtrado y el agua de lavado; y se transfieren el papel de filtro y el residuo a un crisol que se ha quemado hasta peso constante, entonces se enciende el crisol a 1100°C hasta otro peso constante, y se calcula el contenido de sílice y no debe de ser de menos de 500 mg por gramo de muestra.

20 Alúmina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): colocar el filtrado recogido anteriormente y el agua de lavado en un matraz aforado de 250 ml, enrasar con agua y mezclar. Medir con precisión 75 ml de la disolución resultante, neutralizar con disolución de prueba de amoníaco acuosa hasta justo generar una precipitación de color blanco, entonces añadir ácido clorhídrico diluido gota a gota hasta justo disolver la precipitación de color blanco, filtrar. Añadir 10 ml de disolución tampón de ácido acético-acetato de amonio (pH 6,0) y entonces aproximadamente 25 ml de disolución volumétrica de etilendiaminatetraacetato de disodio (0,05 mol/l), hervir la disolución de filtrado durante 5 minutos y enfriar hasta temperatura ambiente. Añadir 1 ml de disolución indicadora de naranja de xilenol, valorar la disolución con disolución volumétrica de zinc (0,05 mol/l) hasta justo volverse de color rojo, entonces añadir 0,4 g de fluoruro de sodio, hervir durante 2 minutos y enfriar. Valorar con disolución volumétrica de zinc (0,05 mol/l) hasta que la disolución cambia de amarillo a rojo. Cada ml de disolución volumétrica de zinc (0,05 mol/l) es equivalente a 2,549 mg de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. El contenido de alúmina no debe de ser de menos de 100 mg por gramo.

#### Ejemplo 1

35 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 100 g; glicolato sódico de almidón: 30 g; sacarina sódica: 2,34 g; vainillina: 1,34 g; aspartamo: 1,0 g.

40 Procedimiento de preparación: mezclar sacarina sódica, aspartamo y vainillina de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y 10 g de glicolato sódico de almidón con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar. Añadir 20 g de glicolato sódico de almidón, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

#### Ejemplo 2

45 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 200 g; glicolato sódico de almidón: 21 g; aspartamo: 5,0 g.

Procedimiento de preparación: mezclar aspartamo con celulosa microcristalina, esmectita y 7 g de glicolato sódico de almidón con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar, añadir 14 g de glicolato sódico de almidón, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

#### 50 Ejemplo 3

Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 50 g; glicolato sódico de almidón: 50 g; sacarina sódica: 2,34 g; aspartamo: 1,0 g.

55 Procedimiento de preparación: mezclar sacarina sódica y aspartamo de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y 10 g de glicolato sódico de almidón con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar, añadir 40 g de glicolato sódico de almidón, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

#### 60 Ejemplo 4

Esmectita: 1000 g; carboximetilalmidón: 100 g; glicolato sódico de almidón: 10 g; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución: 20 g; vainillina: 1,34 g; aspartamo: 3,0 g.

65 Procedimiento de preparación: mezclar aspartamo y vainillina de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y 10 g de glicolato sódico de almidón con un método incremental isocórico,

granular, secar y tamizar, añadir 20 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

Ejemplo 5

5 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 100 g; glicolato sódico de almidón: 30 g; sacarina sódica: 2,34 g; vainillina: 1,34 g; aspartamo: 1,0 g.

10 Procedimiento de preparación: mezclar sacarina sódica, aspartamo y vainillina de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y 30 g de glicolato sódico de almidón con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

Ejemplo 6

15 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 100 g; croscarmelosa sódica: 30 g; sacarina sódica: 2 g; vainillina: 1 g; aspartamo: 1,0 g.

20 Procedimiento de preparación: mezclar sacarina sódica, aspartamo y vainillina de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y 10 g de croscarmelosa sódica con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar, añadir 20 g de croscarmelosa sódica, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

Ejemplo 7

25 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 100 g; croscarmelosa sódica: 30 g; sacarina sódica: 2,34 g; vainillina: 1,34 g; aspartamo: 1,0 g.

30 Procedimiento de preparación: mezclar sacarina sódica, aspartamo y vainillina de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y 10 g de croscarmelosa sódica con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar, añadir 20 g de croscarmelosa sódica, mezclar de manera homogénea y formar comprimidos. Se obtuvieron 2000 comprimidos.

Ejemplo 8

35 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 100 g; glicolato sódico de almidón: 30 g; sacarina sódica: 2,34 g; vainillina: 1,34 g; aspartamo: 1,0 g.

40 Procedimiento de preparación: mezclar sacarina sódica, aspartamo y vainillina de manera homogénea, entonces mezclar con celulosa microcristalina, esmectita y glicolato sódico de almidón con un método incremental isocórico, granular, secar y tamizar y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

Ejemplo 9

45 Esmectita: 1000 g; celulosa microcristalina: 100 g; glicolato sódico de almidón: 30 g; aspartamo: 4,0 g.

Procedimiento de preparación: mezclar aspartamo con celulosa microcristalina y esmectita con método incremental isocórico, entonces añadir glicolato sódico de almidón y mezclar de manera homogénea, granular, secar y tamizar y formar comprimidos. Se obtuvieron 1000 comprimidos.

50 Ejemplos de prueba

Se evaluó la homogeneidad de dispersión de los comprimidos dispersables de esmectita de la invención.

Muestras: los comprimidos dispersables de esmectita obtenidos en los ejemplos 1-9.

55 Método de prueba: Colocar dos comprimidos de los comprimidos dispersables de esmectita de cada ejemplo en 100 ml de agua a  $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , agitar y hacer pasar a través de tamices de n.º 2.

60 Resultados de prueba: el tiempo de disgregación de los comprimidos dispersables de esmectita de cada ejemplo estaba dentro del intervalo de 45 a 55 segundos y todas las muestras pasaron a través del tamiz de n.º 2 (diámetro de apertura interno de  $850 \pm 29 \mu\text{m}$ ).

Aplicabilidad industrial

65 Los comprimidos dispersables de esmectita de la invención pueden usarse para el tratamiento de diarrea aguda y crónica, gastritis, esofagitis, colonitis, reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, alteración de la flora

intestinal en adultos y niños. Los comprimidos dispersables de esmectita de la invención pueden usarse adicionalmente para la terapia complementaria de dolores provocados por enfermedades gástricas, del esófago y del duodeno.

- 5 Además, los comprimidos dispersables de esmectita de la invención muestran buenos efectos terapéuticos, facilitan el control de la dosificación, el transporte y porte, tienen mejor sabor para la administración oral y cualidades de superficie lisa y color uniforme.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Comprimido dispersable de esmectita, caracterizado porque comprende 3-20 partes en peso de carga y 1-8 partes en peso de disgregante con respecto a 100 partes en peso de esmectita.
2. Comprimido dispersable de esmectita según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende 10 partes en peso de la carga y 3 partes en peso del disgregante con respecto a 100 partes en peso de esmectita.
- 10 3. Comprimido dispersable de esmectita según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque dicho disgregante es glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica o una combinación de los mismos.
- 15 4. Comprimido dispersable de esmectita según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque dicha carga es celulosa microcristalina, carboximetilalmidón, almidón o una combinación de los mismos.
- 20 5. Comprimido dispersable de esmectita según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque comprende adicionalmente un correctivo y/o una fragancia.
- 25 6. Comprimido dispersable de esmectita según la reivindicación 5, caracterizado porque dicho correctivo y/o fragancia es esteviósido, sacarina sódica, aspartamo, vainillina, etilvainillina o una combinación de los mismos.
- 30 7. Comprimido dispersable de esmectita según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque pueden absorberse 0,3 - 0,5 g de sulfato de estricnina por gramo de comprimido.
- 35 8. Procedimiento para preparar un comprimido dispersable de esmectita según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por mezclar la carga y la esmectita de manera homogénea con un método incremental isocórico, y si es necesario, se añade correctivo antes de, simultáneamente con o tras el mezclado, después granular, seguido por añadir disgregante (disgregante externo), mezclar de manera homogénea y formar comprimidos o formar comprimidos directamente con los gránulos.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 8 para preparar comprimido dispersable de esmectita, caracterizado por añadir disgregante (disgregante interno) cuando se mezcla la carga.
10. Procedimiento según la reivindicación 9 para preparar comprimido dispersable de esmectita, caracterizado porque la razón en peso del disgregante interno con respecto al disgregante externo es de 1:1-4.
11. Procedimiento según la reivindicación 10 para preparar comprimido dispersable de esmectita, caracterizado porque la razón en peso del disgregante interno con respecto al disgregante externo es de 1:2.