

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 536**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2004 E 04767267 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 1631263**

54 Título: **Comprimido orodispersable multicapa**

30 Prioridad:

**06.06.2003 FR 0306900**

**30.06.2003 US 610668**

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

**23.05.2014**

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)**

**194 Bureaux de la Colline Bâtiment D, 12ème étage**

**92213 Saint-Cloud Cédex, FR**

72 Inventor/es:

**OURY, PASCAL;**

**LAMOUREUX, GAEL;**

**HERRY, CATHERINE y**

**PREVOST, YANN**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

**ES 2 462 536 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 orodispersable multicapa

**5 Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a un comprimido orodispersable multicapa y a su procedimiento de preparación.

10 Por comprimido orodispersable se entiende un comprimido cuyo objeto es desintegrarse o disolverse en la boca, sin masticar, al contacto con la saliva, en menos de 60 segundos, preferentemente en menos de 40 segundos, formando una suspensión de partículas fácil de ingerir.

15 El tiempo de desintegración corresponde a la duración entre el momento en el que el comprimido se coloca en la lengua y el momento de la deglución de la suspensión resultante de la desintegración o disolución del comprimido.

**Estado de la técnica**

20 Este tipo de comprimido se describe, por ejemplo, en los documentos EP 548356, EP 636364, EP 1003484, EP 1058538, WO 98/46215, WO 00/6126, WO 00/27357 y WO 00/51568.

Una vez ingeridas, las partículas de la sustancia activa liberan la sustancia activa en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

25 Gracias a su utilización sencilla, el comprimido orodispersable está perfectamente adaptado al tratamiento ambulatorio, más particularmente para determinados pacientes y en particular para personas de edad avanzada o para niños pequeños, a los que se sabe que la deglución de comprimidos o capsulas les resulta difícil y desagradable, incluso imposible de ingerir, aun con la toma simultánea de líquido.

30 Se estima que el 50% de la población presenta dichas dificultades, incluso con la eventual consecuencia de no tomarse el medicamento prescrito y por tanto una fuerte incidencia sobre la eficacia del tratamiento (H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382).

35 Evidentemente, estas dificultades de deglución se agravan cuando han de tomarse diversos medicamentos a lo largo del día, multiplicándose entonces el número de tomas.

Los comprimidos orodispersables que comprenden asociaciones fijas de sustancias activas representarían una solución para mejorar la observancia de los tratamientos de larga duración, en el caso de patologías crónicas que afectan en particular a los pacientes de edad avanzada o a los niños.

40 Ya se han realizado intentos para fabricar tales comprimidos, comprimiendo, por ejemplo, una mezcla única que comprenda a la vez excipientes de compresión y sustancias activas. Sin embargo, estos comprimidos presentan ciertos inconvenientes, en particular una heterogeneidad de las cantidades de cada una de las sustancias activas, o un riesgo de incompatibilidad entre los diferentes componentes del comprimido, sustancias activas o excipientes.

45 De hecho, una primera dificultad técnica es obtener una homogeneidad de las cantidades de cada sustancia activa, a lo largo de todo el procedimiento de formación, en este caso en la compresión de la mezcla de polvos que comprende todos los componentes de dicho comprimido.

50 Las mezclas de polvo son generalmente complejas de controlar ya que están constituidas por diversas poblaciones de partículas de sustancias activas y de excipientes, que tienen cada una de ellos sus propias características de tamaño, de densidad o de forma.

55 De esta heterogeneidad deriva un mayor riesgo de segregación, que se traduce por una disgregación progresiva de ciertas poblaciones de partículas, durante el almacenamiento o en la tolva de alimentación de la compresora.

La forma unitaria final presenta entonces una cantidad altamente variable de cada una de las sustancias activas, y características intrínsecas de dureza, de desintegración o de palatabilidad significativamente diferentes en un mismo lote.

60 Una elección cuidadosa de poblaciones de sustancias activas y de excipientes no basta para eliminar completamente este riesgo.

65 Por otra parte, se han propuesto otras soluciones, aplicables a los comprimidos orodispersables, para mejorar la unidad de cantidad, por ejemplo, por la solicitante en la solicitud de la patente FR 0301308 (todavía no publicada), pero estas no son completamente satisfactorias para limitar los riesgos de incompatibilidad.

De hecho, una segunda dificultad técnica para fabricar comprimidos que comprenden una asociación de principios activos, es la elección de sustancias activas y de excipientes que pueden utilizarse conjuntamente, debido a un riesgo de incompatibilidad entre las propias sustancias activas o entre una sustancia activa y los excipientes, aumentando este riesgo cuando el número de componentes presentes en el comprimido es más elevado.

5 Con el fin de reducir estos riesgos de incompatibilidad, se han propuesto soluciones, en particular para la preparación de comprimidos multicapas. Tales comprimidos están descritos desde hace muchos años (Abstract of Pharmaceutics, Le Hir, 3ª Ed., pág. 269, Evaluation of bilayer tablet machines - A case study. S.P. Li, M.G. Karth, K.M. Feld, L.C. Di Paolo, C.M. Pendharkar, R.O. Williams, Drug Dev. Ind. Pharm., 21 (5), 571 - 590 (1995)).

10 Como ejemplo, el documento WO 03/017985 describe un comprimido dispersable multicapa de utilización oral, comprendiendo dicho comprimido clavulanato y amoxicilina en dos capas fabricadas a partir de dos formulaciones distintas. El documento WO 94/06416 describe comprimidos que comprenden al menos tres capas, comprendiendo cada una de dos de dichas capas la misma sustancia activa o una sustancia activa diferente, preparándose dichos comprimidos por compresión de al menos tres gránulos. El documento US 5,236,713 describe una preparación de liberación controlada para una liberación periódica de un ingrediente activo, comprendiendo dicha preparación varias capas. El documento JP 2000/336027 describe un método para evitar la separación de capas de un comprimido multicapa, tal como un comprimido masticable, ajustando la relación del diámetro particular medio de los gránulos presentes en las dos capas del comprimido.

20 Sin embargo, ninguno de los documentos anteriormente citados describe un comprimido multicapa orodispersable, es decir, cuyo objetivo sea desintegrarse o disolverse fácilmente en la boca, bajo la acción de la saliva.

Los comprimidos multicapa están formados por al menos dos capas que se adhieren entre sí mediante una superficie.

25 Cada una de las capas del comprimido posee su propia composición, y están formadas sucesivamente por un ciclo de compresión, lo que a la vez limita los riesgos de heterogeneidad de cantidad y de incompatibilidad físico-química.

30 Sin embargo, este tipo de comprimido requiere ajustes de formulación para asegurar la cohesión de las diferentes capas.

Normalmente dicho objetivo se logra mediante la aplicación de fuerzas de compresión elevadas, con las que se consiguen comprimidos que tienen valores de dureza a menudo muy superiores a 100 N, o por la presencia de un aglutinante en al menos una de las capas del comprimido, en cantidad eficaz para favorecer la adhesión entre las capas.

35 Asimismo, la preparación de un comprimido multicapa requiere repetir la aplicación de fuerzas de compresión en cada mezcla de polvo.

40 Por lo tanto, estas condiciones no son favorables ni en el caso de comprimidos cuyo objetivo es desintegrarse rápidamente, ni en el caso de sustancias activas que requieran enmascarar previamente su sabor amargo, por medios, tales como, recubrimiento polimérico, que se consideran particularmente sensibles a la compresión, y por lo tanto la utilización es incompatible con la aplicación de fuerzas de compresión elevadas, lo que incrementa el riesgo de rotura de la película.

45 Por eso, a día de hoy, entre las formas sólidas cuyo objetivo es desintegrarse en la boca, no hay ningún comprimido multicapa, con forma de comprimido o de pastilla para chupar, para la administración de sustancias activas de acción local, limitado a la mucosa bucal y a la orofaringe y por lo tanto enmascarando el sabor solamente mediante la simple adición de edulcorantes.

50 Un ejemplo conocido de tales comprimidos para una administración sublingual es la Solutricine® vitamina C comercializada en Francia por THERAPLIX que es un comprimido de tres capas que comprende tirotricina y ácido ascórbico.

55 Estos comprimidos multicapa para chupar tienen una dureza elevada para asegurar la adhesión de las capas, y presentan un tiempo de estancia en la cavidad bucal de varios minutos, que corresponde al tiempo durante el cual el comprimido se desintegra progresivamente.

60 La erosión y la solubilización, principales mecanismos de desintegración del comprimido, dependen entonces directamente del tamaño del comprimido y de la superficie de contacto con la saliva.

Por los problemas que se plantean, las soluciones propuestas a día de hoy para formular asociaciones de sustancias activas, no pueden por lo tanto aplicarse a los comprimidos orodispersables, aún menos cuando el sabor de las sustancias activas utilizadas debe enmascararse.

65 Existe por lo tanto una necesidad real de que los comprimidos orodispersables permitan la asociación de diferentes

sustancias activas, dado el caso recubiertas, sin presentar los inconvenientes de heterogeneidad de contenido o de incompatibilidad.

**Objeto de la invención**

5

La solicitante ha encontrado contra todo pronóstico que es posible obtener un comprimido orodispersable multicapa.

10

De esta manera, la presente invención se refiere a un comprimido que es orodispersable y que está constituido al menos por dos capas superpuestas y unidas, comprendiendo cada una de dos de dichas capas al menos una sustancia activa.

15

En el sentido más amplio de su definición, la presente invención se refiere a comprimidos tales como los definidos en las reivindicaciones adjuntas.

Cada una de las capas comprende una mezcla de excipientes de compresión. La mezcla de excipientes comprende:

- al menos un agente soluble y
- al menos un agente desintegrante y/o al menos un agente de inflado.

20

El número de capas está limitado por el grosor resultante del comprimido que tiene que ser aceptado por el paciente y, de forma general, no excede de tres capas.

25

En una primera variante de la invención el comprimido orodispersable es un comprimido bicapa que comprende al menos una sustancia activa en cada capa.

En una segunda variante de la invención, el comprimido orodispersable es un comprimido tricapa.

30

En este caso, las tres capas pueden contener una sustancia activa o bien una de las capas puede contener solo excipientes.

De forma ventajosa, la capa que solo contiene excipientes está intercalada entre las dos capas que comprenden cada una al menos una sustancia activa.

35

De acuerdo con una variante de la invención, la sustancia activa de dos de las capas es una misma molécula de base, pero difiere por la naturaleza de la sal o de la base utilizada, o bien por su estado cristalino polimorfo o amorfo, siendo la solubilidad y/o las características farmacocinéticas de la molécula presente en una de las capas diferentes de las de la molécula presente en otra capa.

40

De acuerdo con otra variante de la invención, la sustancia activa presente en cada una de las capas es químicamente idéntica, pero está conformada de manera diferente en cada una de las capas, de tal manera que presenta velocidades de liberación *in vitro* e *in vivo* significativamente diferentes.

45

La sustancia activa se presenta, por ejemplo, en forma de partículas que tienen propiedades de liberación modificada, por ejemplo, prolongada, para liberar la sustancia activa de manera eficaz durante un periodo comprendido entre 8 y 24 horas, o de manera retardada permitiendo liberar la sustancia activa en una zona de absorción específica o evitar su degradación en un medio de pH desfavorable.

50

En esta variante, la sustancia activa de la otra capa se presenta en una forma inmediata, dado el caso recubierta si la molécula requiere un simple enmascaramiento del sabor, o modificada de acuerdo con un perfil de liberación diferente de la primera capa.

55

Estas características de liberación o de enmascaramiento del sabor pueden realizarse mediante cualquier método conocido que permita obtener este resultado, pero de manera preferida mediante un recubrimiento polimérico alrededor de la partícula de la sustancia activa.

60

El perfil plasmático resultante de la administración de tal comprimido en un paciente, presenta varios picos de concentraciones plasmáticas, que corresponden a velocidades de liberación diferentes de las partículas de cada capa, habiendo sido ingeridas simultáneamente dichas partículas, después de la desintegración del comprimido orodispersable.

65

La sustancia, o sustancias, activas pueden seleccionarse de cualquier familia de compuestos, por ejemplo, entre los sedantes gastrointestinales, los antiácidos, los antiálgicos, los antiinflamatorios, los vasodilatadores coronarios, los vasodilatadores periféricos y cerebrales, los antiinfecciosos, los antibióticos, los antivirales, los antiparasitarios, los anticancerosos, los ansiolíticos, los neurolépticos, los estimulantes del sistema nervioso central, los antidepresivos, los antihistamínicos, los antidiarreicos, los laxantes, los complementos nutricionales, los inmunosupresores, los hipocolesterolemiantes, las hormonas, las enzimas, los antiespasmódicos, los antianginosos, los medicamentos que

influyen en el ritmo cardiaco, los medicamentos utilizados en el tratamiento de hipertensión arterial, los antimigrañosos, los medicamentos que influyen en la coagulación sanguínea, los antiepilépticos, los miorelajantes, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, los medicamentos utilizados en el tratamiento de las disfunciones tiroideas, los diuréticos, los anorexígenos, los antiasmáticos, los expectorantes, los antitusivos, los mucoreguladores, los descongestionantes, los hipnóticos, los antieméticos, los hematopoyéticos, los uricosúricos, los extractos de vegetales, los agentes de contraste o cualquier otra familia de compuestos, pudiendo seleccionarse las sustancias activas asociadas en el comprimido de la misma familia o de familias diferentes.

Las sustancias activas pueden presentarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o en cualquier forma polimorfa (racémica, enantiómera,...). Por "sales farmacéuticamente aceptables", se entiende los derivados de los compuestos descritos en los cuales el compuesto farmacéuticamente activo de base se transforma en su sal básica o ácida, comprendiendo los ejemplos de sales farmacéuticamente activas en particular las sales de ácidos orgánicos o minerales de restos básicos, tales como, las aminas; los derivados alcalinos o las sales orgánicas de restos ácidos, tales como, los ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las sales no tóxicas clásicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto de base, formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas clásicas comprenden las obtenidas de ácidos inorgánicos, tales como, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como, los ácidos aminados, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto terapéutico de base que contiene una fracción ácida o básica, mediante procedimientos clásicos. De forma general, estas sales pueden prepararse por reacción de formas ácidas o básicas libres con una cantidad predeterminada de la base o del ácido apropiado en el agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de agua y de solvente orgánico.

Se prefieren generalmente los medios no acuosos. Las listas de sales apropiadas están catalogadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas galénicas que son, de acuerdo con la apreciación médica, apropiadas para una utilización en contacto con tejidos humanos o animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesiva, con una relación beneficio/riesgo razonable.

El comprimido orodispersable multicapa de acuerdo con la invención está particularmente adaptado para administrar medicamentos en asociación ya que permite al mismo tiempo disminuir el número de unidades a tomar cada día por el paciente y mejorar la observancia de los tratamientos en las personas que tienen dificultades para tragar.

Las asociaciones se estudian particularmente en los laboratorios farmacéuticos, los citados a continuación lo están a modo de ejemplo sin ningún carácter limitativo.

Las asociaciones de principios activos son particularmente útiles en el campo de la analgesia, cuando se busca un efecto sinérgico, combinando, por ejemplo, la morfina, la oxycodona, la hidrocodona o el tramadol, con un segundo analgésico, tal como, el ibuprofeno o el paracetamol o, en el campo de los antiinflamatorios, combinando el ketoprofeno y el naproxeno, o el diclofenaco con el misoprostol.

También es posible administrar conjuntamente un analgésico opioide, por ejemplo, la oxycodona o la morfina con un antagonista de receptores opioides, tales como, la naloxona o la naltrexona, para evitar la mala utilización del medicamento por los toxicómanos.

En el campo de los antiulcerosos, las asociaciones preferidas combinan agentes antiulcerosos, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones, tal como el omeprazol o el lansoprazol, un inhibidor de receptores de H-2, tal como la famotidina o la ranitidina o incluso un agente antiácido.

En el campo de los hipocolesterolemiantes y antidiabéticos, es posible combinar entre sí moléculas que pertenecen a familias diferentes, entre ellas, los fibratos, por ejemplo, el fenofibrato, las biguanidas, tales como la metformina, o las estatinas, tales como la atorvastatina o la simvastatina.

Otros campos son particularmente estudiados tales como los de los medicamentos eficaces contra el virus del SIDA o los anticancerosos.

La sustancia activa, cuyo tamaño puede estar comprendido entre 20  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ , puede presentarse en forma de polvo o de microcristales, en forma de gránulos obtenidos por granulación, seca, húmeda o al calor, o incluso en forma de gránulos obtenidos por montaje en soportes neutros, o extrusión-esferonización.

En el resto de la descripción, la expresión “partícula activa” será utilizada para designar indiferentemente cualquiera de estas formas en las cuales puede utilizarse la sustancia activa.

5 La sustancia activa, inicialmente en forma de polvo o de microcristales, se utiliza en el estado seco para la granulación, y en forma de solución o de suspensión en un solvente acuoso u orgánico para el montaje en soportes inertes.

10 El soporte inerte puede estar constituido por cualquier excipiente química y farmacéuticamente inerte, que exista en forma particular, cristalina o amorfa, por ejemplo, derivados de azúcares, tales como, la lactosa, la sacarosa, el almidón hidrolizado (maltodextrinas) o incluso las celulosas.

Las mezclas, tales como la sacarosa y el almidón, o a base de celulosa, también se utilizan para la preparación de soportes inertes esféricos.

15 El tamaño unitario particular del soporte inerte puede estar comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre 90  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ .

20 Además, la partícula activa puede comprender uno o varios excipientes seleccionados del grupo que comprende los agente aglutinantes, los diluyentes, los agentes antiestáticos, los agentes que modifican el micro-pH del entorno y sus mezclas.

25 El agente aglutinante está presente en proporciones que pueden alcanzar hasta el 15% en peso, preferentemente hasta el 10% en peso con respecto al peso de las partículas no recubiertas y puede seleccionarse del grupo que comprende en particular polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato sódico, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y sus derivados, goma de guar, polietilenglicol y sus mezclas.

30 El diluyente está presente en proporciones que pueden alcanzar hasta el 95% en peso, preferentemente hasta el 50% en peso con respecto al peso de las partículas no recubiertas y puede seleccionarse del grupo que comprende en particular derivados celulósicos y preferentemente celulosa microcristalina, polioles y preferentemente manitol, almidones solos, derivados de azúcares, tales como, lactosa, y sus mezclas.

35 El agente antiestático está presente en proporciones que pueden alcanzar hasta el 10% en peso, preferentemente hasta el 3% en peso con respecto al peso de las partículas no recubiertas y puede seleccionarse del grupo que comprende, en particular, sílice coloidal, en particular, con el nombre comercial Aerosil®, y preferentemente sílice precipitado, en particular, el comercializado con el nombre Syloid® FP244, talco micronizado o no micronizado, y sus mezclas.

40 El agente que modifica el micro-pH del entorno puede ser un compuesto ácido o alcalino.

El agente ácido puede estar constituido por cualquier ácido mineral u orgánico, en forma de ácido libre, de anhídrido de ácido o de sal de ácido.

45 Este ácido se selecciona del grupo que comprende, en particular, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, alfa hidroxiaácidos, ácido ascórbico y ácidos aminados, así como las sales y los derivados de estos ácidos.

50 El compuesto alcalino se selecciona del grupo que comprende carbonato de potasio, de litio, de sodio, de calcio, de amonio o el carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de glicina sódica, carbonatos sódicos de ácidos aminados, perborato sódico anhidro, perborato efervescente, monohidrato de perborato sódico, percarbonato sódico, dicloroisocianurato sódico, hipoclorito sódico, hipoclorito cálcico y sus mezclas.

55 En el marco de la presente invención, el carbonato es indistintamente un carbonato, un sesquicarbonato o un hidrogenocarbonato.

La cantidad de agente que modifica el micro-pH del entorno está comprendida entre el 0,5% y el 20% en peso, con respecto al peso de las partículas no recubiertas, preferentemente entre el 5 y el 15%, y de manera aún preferida entre el 5 y el 10% en peso con respecto al peso de las partículas no recubiertas.

60 Cuando proceda, el polvo, los microcristales o las partículas de sustancia activa pueden estar, ventajosamente, recubiertos de una capa funcional cuya composición se selecciona en función de las características deseadas, en particular de enmascaramiento del sabor y/o de liberación modificada, retardada o prolongada.

65 La composición del recubrimiento se selecciona en función de las características físico-químicas de cada sustancia activa y está constituida al menos por un polímero de recubrimiento.

El polímero de recubrimiento puede ser insoluble o soluble, solamente a determinados valores de pH, y se selecciona ventajosamente del grupo que comprende polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, polímeros vinílicos y sus mezclas.

- 5 Entre los polímeros celulósicos, se seleccionará ventajosamente la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa (HPC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el acetato de celulosa, el acetatoftalato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el ftalato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato de celulosa, el acetato trimelitato de celulosa, el acetato butirato de celulosa, la carboximetilcelulosa, solos o en mezcla.
- 10 Entre los polímeros acrílicos, se seleccionará ventajosamente el copolímero de amonio de metacrilato (Eudragit® RL y RS), el poliacrilato (Eudragit® NE) y el polimetacrilato (Eudragit® E), el copolímero de ácido metacrílico, comercializado con el nombre comercial Eudragit® L100 o Eudragit® L30D, Eudragit® que es una marca registrada por RÖHM.
- 15 Otros polímeros son, por ejemplo, la goma laca, el acetatoftalato de polivinilo, o cualquier otro polímero, utilizados solos, en mezcla, o combinados por separado.

20 La composición del recubrimiento se aplica preferentemente por pulverización de una solución, una suspensión o incluso una dispersión coloidal del polímero de recubrimiento en un solvente o una mezcla de solventes, para formar una película continua que recubre la totalidad de la superficie de cada partícula, y en la cantidad adecuada, independientemente del estado de superficie, que permite obtener, por ejemplo, un enmascaramiento eficaz del sabor en el momento de la toma del medicamento y durante el tiempo de estancia de las partículas recubiertas en la cavidad bucal.

25 El grosor de la película, que está comprendido generalmente entre 5 µm y 75 µm, depende frecuentemente de la solubilidad de la sustancia activa al pH de la saliva y del carácter más o menos pronunciado del sabor amargo.

30 El polímero se aplica a la superficie de las partículas de las sustancias activas en proporciones que pueden alcanzar hasta el 60%, preferentemente hasta el 20%, calculadas en ganancia de peso con respecto a la masa de partículas recubiertas.

El solvente seleccionado para pulverizar el polímero de recubrimiento puede ser agua, un solvente orgánico, tal como etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno o una mezcla de solventes.

35 La composición de recubrimiento también comprende, de manera opcional, un plastificante, un agente tensioactivo, una agente antiestático y/o un lubricante.

40 El plastificante se utiliza en una proporción máxima del 40%, preferentemente entre el 15 y el 30%, expresado en peso con respecto al peso seco del polímero y se seleccionan del grupo que comprende citrato de trietilo, citrato de acetil tributilo, triacetina, citrato tributilo, dietilftalato, polietilenglicoles, polisorbatos, glicéridos mono y diacetilados, y sus mezclas.

El agente tensioactivo se selecciona entre los tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros.

45 El agente antiestático se utiliza en una proporción máxima del 10% en peso, preferentemente comprendida entre el 0 y el 3%, preferentemente inferior al 1% en peso, calculada con respecto al peso seco del polímero, del grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (Aerosil®200), sílice tratado (Aerosil®R972), o sílice precipitado (Syloid® FP244) y sus mezclas.

50 El lubricante se utiliza en una proporción máxima del 10% en peso, preferentemente entre el 0 y el 3% y de manera aún preferida, inferior al 1% en peso, calculada con respecto al peso seco del polímero y se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato sodico, polioxietilenglicoles, benzoato sódico y sus mezclas.

55 El tamaño de las partículas recubiertas está normalmente comprendido entre 50 µm y 1000 µm, preferentemente entre 100 µm y 800 µm, de manera aún más preferida, entre 200 y 500 µm, y se determina mediante los métodos convencionales, por ejemplo con la ayuda de un juego de tamiz con abertura de mallas calibradas, o por difracción láser.

60 Normalmente la distribución granulométrica preferida de las partículas recubiertas, determinada por uno de los métodos anteriores, es tal que al menos el 80% en peso de la población de las partículas recubiertas con un tamaño comprendido entre 90 µm y 500 µm, y de manera aún más preferida entre 150 µm y 500 µm, y con un valor de D<sub>50%</sub> comprendido entre 200 y 400 µm.

65 A veces, a la mezcla de excipientes presente en cada una de las capas del comprimido se la denomina, en la siguiente descripción, "excipientes de compresión", por oposición a los excipientes utilizados para formar las

partículas de la sustancia activa.

Esta mezcla comprende necesariamente al menos un agente soluble, al menos un agente disgregante y/o al menos un agente de inflado.

5 El agente soluble se selecciona entre azúcares, tales como, sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, o polioles de menos de 13 átomos de carbono, tales como, manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, eritritol, solos o en mezcla.

El agente soluble se utiliza en una proporción comprendida entre el 20 y el 90% en peso, preferentemente entre el 30 y el 60% en peso, calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

10 El agente soluble se utiliza en su forma directamente compresible, siendo el diámetro medio de las partículas de 100 µm a 500 µm, o en forma de un polvo cuyo diámetro medio de las partículas es inferior a 100 µm, utilizándose dicho polvo solo o en mezcla con el producto directamente compresible.

15 Cada capa del comprimido puede comprender un solo agente soluble o una mezcla de al menos dos agentes solubles, el agente soluble puede utilizarse, en cualquier caso, indiferentemente en su forma directamente compresible o en forma de polvo directamente no compresible.

20 El comprimido puede comprender el mismo agente soluble en cada una de las capas o la misma mezcla de agentes solubles, pero la composición también puede variar de una capa a otra, tanto en lo que se refiere a la naturaleza del agente soluble, al tamaño de las partículas de este, o, en el caso de una mezcla, a la relación de cada una de las fracciones.

25 En un primer modo de realización ventajoso del comprimido de la invención, cada capa del comprimido contiene un solo agente soluble utilizado en su forma directamente compresible.

30 En un segundo modo de realización ventajoso del comprimido de la invención, cada capa del comprimido contiene una mezcla que comprende un agente soluble en su forma directamente compresible y el mismo agente soluble en forma de polvo, estando comprendidas las proporciones respectivas de la forma directamente compresible y de polvo entre 99/1 y 20/80, preferentemente entre 80/20 y 20/80.

En un tercer modo de realización ventajoso del comprimido de la invención, el comprimido contiene el mismo agente soluble o la misma mezcla de agentes solubles en cada una de las capas que la componen.

35 El agente de desintegración se selecciona del grupo que comprende, en particular, carboximetilcelulosa sódica reticulada, denominada en la materia con el término croscarmelosa, polivinilpirrolidonas reticuladas denominadas en la materia con el término crospovidonas, y sus mezclas.

40 El agente de desintegración se utiliza en una proporción comprendida entre el 1 y el 20% en peso, preferentemente entre el 5 y el 15 % en peso, estando comprendida para cada agente de desintegración en el caso de una mezcla entre el 0,5 y el 15 % en peso, preferentemente entre el 5 y el 10% en peso, calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

45 El agente de inflado se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, almidones, almidones modificados, tales como, carboximetilalmidón o glicolato sódico de almidón, ácido alginico o alginato sodico, y sus mezclas.

50 El agente de inflado se utiliza en una proporción comprendida entre el 1 y el 15 % en peso calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

Además de los excipientes citados anteriormente, cada capa del comprimido orodispersable de la invención puede comprender, de manera opcional, un lubricante, un agente permeabilizante, un agente antiestático, un diluyente insoluble en agua, un aglutinante, un edulcorante, un aromatizante, un colorante y adyuvantes.

55 El lubricante se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sódico, polioxietilenglicoles, benzoato sódico, un aceite farmacéuticamente aceptable, preferentemente, dimeticona o parafina líquida, y sus mezclas.

60 El lubricante se utiliza en una proporción que puede ir hasta el 2 % en peso, preferentemente comprendida entre el 0,02 y el 2 % en peso, de manera preferida comprendida entre el 0,5 y el 1 % en peso, calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

65 En una primera variante, el lubricante se incorpora en su totalidad a la mezcla de excipientes de compresión, en una segunda variante, al menos una fracción de este lubricante se pulveriza sobre las paredes de la matriz y de los punzones en el momento de la compresión, realizándose entonces dicha función de lubricante en forma de polvo, o de líquido.



Las cantidades de lubricante utilizadas en fase interna y/o externa se ajustan con cuidado para evitar que un exceso altere la cohesión de las capas en el momento de la compresión final.

5 El agente permeabilizante se selecciona del grupo que comprende, en particular, sílices que tienen una gran afinidad por disolventes acuosos, tales como, sílice precipitado, más conocido con el nombre comercial Syloid®, maltodextrinas, β-ciclodextrinas y sus mezclas.

10 El agente permeabilizante se utiliza en una proporción que puede llegar hasta el 5% en peso, calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

El agente antiestático puede seleccionarse del grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (Aerosil®200), sílice tratado (Aerosil®R972) o sílice precipitado (Syloid®FP244) y sus mezclas.

15 El agente antiestático se utiliza en una proporción que puede llegar hasta el 5% en peso, calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

20 El diluyente insoluble en agua puede seleccionarse entre fosfato dicálcico, fosfato tricálcico o una celulosa microcristalina.

Su función es mejorar la acción del agente desintegrante aumentando la carga no soluble en el comprimido. Se utiliza en una proporción que puede llegar hasta el 20% en peso, preferentemente inferior al 10% en peso, calculada con respecto al peso de cada capa del comprimido.

25 El aglutinante se utiliza en forma seca y puede ser un almidón, un azúcar, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa, solos o en mezcla.

30 Preferentemente se utiliza en una sola de las capas del comprimido y en una proporción que puede llegar hasta el 15% en peso, preferentemente inferior al 10% en peso, calculada con respecto al peso de la capa en la cual se encuentra.

El edulcorante puede seleccionarse del grupo que comprende, en particular, aspartamo, acesulfamo potásico, sacarinato sódico, neohesperidina dihidrochalcona, sucralosa, glicirricinato monoamónico, y sus mezclas.

35 Los aromatizantes y colorantes son los utilizados normalmente en farmacia para la preparación de comprimidos.

En un modo de realización particularmente preferido, cada capa presenta una coloración diferente de la capa a la cual está unida, de tal manera que la estructura en capas del comprimido sea inmediatamente visible.

40 También pueden añadirse adyuvantes a la mezcla, y se seleccionan del grupo que comprende aceleradores de desintegración, por ejemplo, aminoácidos o proteínas, agentes reguladores de pH, sistemas que permiten producir una efervescencia, en particular generadores de dióxido de carbono del tipo de los utilizados como agentes reguladores de pH, o incluso los tensioactivos.

45 En una capa que comprende una sustancia farmacéuticamente activa, la proporción de la mezcla de excipientes con respecto a la sustancia activa, recubierta o no recubierta, está normalmente comprendida entre 0,4 y 10, preferentemente entre 1 a 5 partes en peso.

50 En un modo de realización ventajoso del comprimido de la invención, cada capa del comprimido comprende los mismos excipientes de manera que la desintegración del comprimido de la invención proporcione una sensación en la boca que sea idéntica a la sensación que proporciona un comprimido orodispersable "monocapa" de la misma composición cualitativa, y que el paciente no perciba ninguna diferencia en la velocidad de desintegración entre las diferentes capas que constituyen el comprimido.

55 La composición cuantitativa de cada capa se ajusta para tener en cuenta las cantidades de cada sustancia activa.

La relación máxima de masa tolerada entre la capa más gruesa y la capa menos gruesa es de 10/1.

60 En caso de que la relación de dosis entre la sustancia activa más dosificada y la menos dosificada sea superior a 10, se ajusta la cantidad de diluyente de tal forma que la relación ponderal entre las capas se aproxime a un valor de 10. En este caso, el diluyente es, preferentemente, un agente soluble, de manera aún preferida, un agente soluble en una forma directamente comprimible.

65 Los comprimidos pueden tener un diámetro comprendido entre 6 mm y 18 mm.

Su forma puede ser redonda, ovalada, oblonga, presentar una superficie plana, cóncava o convexa, y, dado el caso,

presentar grabados.

De manera ventajosa se utilizan punzones de forma biconvexa.

5 Los comprimidos tienen, en general, una masa comprendida entre 0,1 gramo y 2,0 gramos.

La invención también se refiere al procedimiento de preparación de los comprimidos multicapa anteriormente descritos.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

1. preparación de al menos dos tipos de partículas de sustancias activas, dado el caso, recubiertas;
2. preparación de al menos dos mezclas secas comprendiendo cada una de ellas excipientes de compresión y al menos un tipo de partículas de sustancia activa;
- 15 3. precompresión de al menos una de las mezclas de polvos obtenida anteriormente;
4. aplicación de otra mezcla sobre la mezcla anterior;
5. precompresión, dado el caso;
6. compresión final sobre las capas preformadas obtenidas anteriormente,

20 las etapas 4 y 5 pueden repetirse al menos una vez en función del número de capas del comprimido.

En el caso de un comprimido bicapa, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

- preparación de dos tipos de partículas de sustancia activa, dado el caso, recubiertas;
- 25 - preparación de dos mezclas secas comprendiendo cada una de ellas los excipientes de compresión y las partículas de sustancia activa preparadas anteriormente,
- precompresión de una de las mezclas anteriores para preformar la capa inferior del comprimido,
- aplicación de la segunda mezcla sobre la capa preformada;
- dado el caso, precompresión de la segunda mezcla para preformar la capa superior del comprimido,
- 30 - compresión final.

En el caso de un comprimido tricapa, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

- 35 - preparación de al menos dos tipos de partículas de sustancia activa, dado el caso, recubiertas;
- preparación de tres mezclas secas comprendiendo cada una de ellas los excipientes de compresión y de las cuales al menos dos comprenden además las partículas de sustancia activa preparadas anteriormente,
- precompresión de una de las mezclas anteriores para preformar la capa inferior del comprimido,
- aplicación de la segunda mezcla sobre la capa preformada;
- 40 - precompresión de la segunda mezcla para preformar la capa intermedia del comprimido,
- aplicación de la tercera capa sobre la capa preformada;
- dado el caso, precompresión de la tercera mezcla para preformar la capa superior del comprimido,
- compresión final.

45 En un modo de obtención preferido, la preparación de cada una de las mezclas comprende dos etapas, consistiendo la primera etapa en mezclar la sustancia activa, recubierta o no, con todos los excipientes de compresión salvo el lubricante interno, después una segunda etapa, en la cual el lubricante se añade a la primera mezcla en su totalidad o en parte, pulverizándose entonces la parte restante sobre los punzones y/o sobre la cara interna de las matrices de compresión.

50 Se entiende que cuando todo el lubricante se ha pulverizado sobre los punzones y/o sobre la cara interna de las matrices de compresión, la segunda etapa de la mezcla se suprime.

Las etapas de precompresión y de compresión se realizan en una compresora alterna o rotativa.

55 La precompresión pretende, por una parte, preformar la capa compactando el lecho de polvo en la matriz de compresión, y por otra parte, desgasificar dicho lecho de polvo, reorganizando las partículas, para evitar la aparición de separaciones en el momento de la compresión final, separaciones que pueden producirse o entre las capas, por un defecto de adhesión, o en la propia capa.

60 En un comprimido cuyas capas no tienen la misma importancia relativa de masa y/o de grosor, la primera capa preformada es la que tiene la masa o el grosor más importante.

65 Las presiones ejercidas durante la etapa de precompresión pueden variar de 0,5 a 5 kN, y son en general de 5 a 10 veces inferiores a las presiones ejercidas durante la compresión final.

Las presiones ejercidas durante la etapa de compresión pueden variar de 5 kN a 50 kN, preferentemente de 5 kN a 15 kN.

5 La regulación de las fuerzas de precompresión aplicadas sobre los lechos de polvos se produce según dos modos posibles, el primero consiste en regular la fuerza de compresión en función de las variaciones medias por la máquina a nivel de las alturas del lecho de polvo en la matriz, el segundo consiste en regular el volumen de llenado en función de la presión medida ejercida por los punzones.

10 La dureza de estos comprimidos está comprendida entre 1 y 6 kp, medida de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea (2.9.8), siendo 1 kp igual a 9,8 N.

15 La dureza del comprimido multicapa está adaptada para obtener una friabilidad, medida de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea, inferior al 1% en peso, y para permitir un tiempo de desintegración del comprimido en la boca, bajo la acción de la saliva, inferior a 60 segundos, preferentemente inferior o igual a 40 segundos.

20 En caso de que el comprimido de la invención contenga una sustancia activa en una forma recubierta, ya sea para enmascarar el sabor o para retrasar o prolongar la liberación, la compresión debe realizarse de manera que se conserve un perfil de disolución idéntico entre las partículas de sustancias activas recubiertas antes y después de la compresión, debiéndose entender idéntico como que no difiere en más de un 15% en valor absoluto con respecto al porcentaje de sustancia activa liberada en cada tiempo de muestreo en las mismas condiciones de disolución *in vitro*.

#### **Descripción detallada de la invención**

25 La invención se entenderá mejor mediante los ejemplos de realización de los comprimidos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos se dan únicamente a modo ilustrativo y como modos de realización ventajosos de la invención y no constituyen en absoluto una limitación.

#### **Excipientes utilizados**

30 Manitol M300 directamente compresible : PARTECK® comercializado por MERCK  
 Manitol 60 en polvo : Pearlitol® 160C comercializado por Roquette Frères  
 Crospovidona : Kollidon® CL comercializada por BASF  
 35 Sucralosa : comercializada por McNeill  
 Aspartamo : comercializado por Nutrasweet  
 Aroma de menta de cerveza de raíz (Rootbeer mint) y aroma de galleta de vainilla: comercializados por Pharmarôme  
 Estearato de magnesio: comercializado por Peter Graven.

#### **Equipo**

40 El mezclador es un mezclador oscilante de la marca SONECO o BSI de 60 l o 200 L.

45 La compresora utilizada en los ejemplos 1, 2 y 3 es una prensa COURTOY R292F dotada de 55 estaciones de tipo B, de las cuales se utilizan solo 28 estaciones.

50 La compresora comprende un sistema de doble alimentación y puede utilizarse en doble salida durante una compresión a gran velocidad de comprimidos monocapa o en simple salida durante la fabricación de comprimidos bicapa.

55 La compresora utilizada en los ejemplos 4 y 5 es una prensa FETTE PT 3090 dotada de 61 estaciones de tipo B y 49 estaciones de tipo D.

#### **EJEMPLO 1: Comprimido orodispersable bicapa que contiene 500 mg de paracetamol y 65 mg de cafeína.**

##### **1/ Mezclas**

60 La primera mezcla de polvos (capa A) se prepara según la fórmula de la tabla 1.

60

65

Tabla 1

	FÓRMULA % (p/p)
PARACETAMOL RECUBIERTO	46,9
MANITOL M300	21,5
MANITOL 60	21,5
KOLLIDON CL	6,9
SUCRALOSA	1,0
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,0
SABOR A GALLETA DE VAINILLA	0,2
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0
TOTAL	100

Las partículas recubiertas de paracetamol se obtienen por granulación y recubrimiento en lecho de aire fluidificado.

- 5 La distribución granulométrica de dichas partículas se determina por difracción láser y presenta las siguientes características:

El 98% en peso de las partículas recubiertas tienen un tamaño comprendido entre 150  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ .

- 10 Se prepara una premezcla aromatizada constituida por Manitol 60, Kollidon CL, sucralosa y aromas mezclando los diferentes ingredientes en las proporciones indicadas en la Tabla 1, durante 15 min a 10 vueltas por minuto.

A esta primera mezcla se añade el Manitol M300 y los granulados de paracetamol recubiertos en las proporciones indicadas en el tabla 1.

- 15 El tiempo de mezcla es de 20 minutos a una velocidad de 10 vueltas/minuto.

El lubricante se añade a la mezcla así obtenida mezclando (etapa de lubricación) durante 2 minutos a una velocidad de 10 vueltas/minuto.

- 20 La segunda mezcla, que comprende la cafeína recubierta y los excipientes de compresión indicados en la tabla 2, se prepara estrictamente según el mismo protocolo que el descrito anteriormente para la primera mezcla.

Tabla 2

	FÓRMULA % (p/p)
CAFEÍNA RECUBIERTA	42,3
MANITOL M300	23,2
MANITOL 60	23,2
KOLLIDON CL	7,4
SUCRALOSA	1,1
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,1
SABOR A GALLETA DE VAINILLA	0,2
COLOR VERDE	0,5
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0
TOTAL	100

- 25 Las partículas recubiertas de cafeína también se obtienen por granulación y recubrimiento en lecho de aire fluidificado.

- 30 La distribución granulométrica de dichas partículas, determinada mediante difracción láser, presenta las siguientes características:

El 96% en peso de las partículas recubiertas tienen un tamaño comprendido entre 150  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$

## 2/ Compresión

- 35 La compresora es una prensa COURTOY R292F dotada de 55 estaciones de tipo B, de las cuales solo se utilizan 28 estaciones.

- 40 La primera capa A (masa de 1200 mg) se compacta bajo una fuerza de precompresión de 4,8 kN, el grosor se determina para obtener una masa de 1200 mg.

La mezcla B (masa de 200 mg) se introduce después en la matriz en la superficie de la capa A.

Se aplica una precompresión de 2,3 kN, antes de la compresión final de las dos capas sucesivamente formadas bajo

una fuerza de 15,3 kN, para alcanzar una dureza de 50 a 60 N.

Los punzones utilizados son redondos, planos y biselados, de 16,5 mm de diámetro.

- 5 Los comprimidos bicapa así preparados tienen una masa teórica de 1400 mg y tienen una dosis de 500 mg de paracetamol y 65 mg de cafeína.

La fórmula final de cada comprimido es la siguiente (tabla 3):

10

Tabla 3

FÓRMULA UNITARIA (mg)	
CAPA A	
PARACETAMOL RECUBIERTO	563,5
MANITOL M300	257,6
MANITOL 60	257,6
KOLLIDON CL	82,6
SUCRALOSA	12,6
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	11,8
SABOR A GALLETA DE VAINILLA	2,4
ESTEARATO DE MAGNESIO	11,9
S/TOTAL CAPA A	1200,00
CAPA B	
CAFÉINA RECUBIERTA	846
MANITOL M300	46,4
MANITOL 60	46,4
KOLLIDON CL	14,8
SUCRALOSA	2,3
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	2,1
SABOR A GALLETA DE VAINILLA	0,4
COLOR VERDE	1,0
ESTEARATO DE MAGNESIO	2,0
S/TOTAL CAPA B	200,0
MASA TOTAL DEL COMPRIMIDO	1400,0

Estos comprimidos tienen las siguientes características físicas y químicas (tabla 4):

Tabla 4

	MEDIA (CV)
Peso (mg) (n=16)	1400,1 (2,7%)
Dureza (N) (n=10)	44,7 (16,3%)
Desintegración en la boca (n=6)	Mín : 20 s Máx : 35 s

15

**EJEMPLO 2: Comprimido orodispersable bicapa que contiene 325 mg de paracetamol y 37,5 mg de clorhidrato de tramadol (HCl Tramadol).**

20

Un lote de 14000 comprimidos bicapa se prepara de la siguiente manera.

1/ Mezcla

Todas las mezclas se preparan según el mismo protocolo que en el ejemplo 1.

25

El paracetamol recubierto presenta características granulométricas idénticas a las del ejemplo 1.

30

La primera mezcla (CAPA A, masa de 800 mg) comprende, por una parte, paracetamol recubierto por 20% (calculado en peso de recubrimiento con respecto al peso de las partículas recubiertas) de una mezcla de polímeros Eudragit® E100/Eudragit® NE30D a una relación de 67/33, y por otra parte, los excipientes de compresión en las proporciones indicadas en la tabla 5.

Tabla 5

	FÓRMULA % (p/p)
PARACETAMOL RECUBIERTO	46,0
MANITOL M300	20,6
MANITOL 60	20,6
KOLLIDON CL	9,4
ASPARTAMO	1,9
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	0,9
ESTEARATO DE MAGNESIO	0,6
TOTAL	100

5 La segunda mezcla (CAPA B) comprende, por una parte, el clorhidrato de tramadol recubierto por 35% (calculado en peso de recubrimiento con respecto al peso de las partículas recubiertas) de etilcelulosa N7, y por otra parte los excipientes de compresión en las proporciones indicadas en la tabla 6.

Las partículas recubiertas de tramadol se obtienen por granulación y recubrimiento en lecho de aire fluidificado.

10 La distribución granulométrica de dichas partículas, determinada por difracción láser, presenta las siguientes características:

Los valores de  $D_{10\%}$ ,  $D_{50\%}$  y  $D_{90\%}$  son iguales a 187  $\mu\text{m}$ , 330  $\mu\text{m}$  y 530  $\mu\text{m}$  respectivamente.

Tabla 6

	FÓRMULA % (p/p)
HCL TRAMADOL RECUBIERTO	28,3
MANITOL M300	27,3
MANITOL 60	27,3
KOLLIDON CL	12,4
ASPARTAMO	2,5
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,2
COLOR VERDE	0,5
ESTEARATO DE MAGNESIO	0,5
TOTAL	100

15 2/ Compresión

La compresión se realiza utilizando el mismo equipo que el utilizado en el ejemplo 1.

20 La dosis media teórica de cada comprimido es de 325 mg de paracetamol y 37,5 mg de HCl tramadol.

La compresora está dotada de punzones redondos, planos y biselados, de 15 mm de diámetro.

25 La capa A (masa de 800 mg) se compacta bajo una fuerza de precompresión de 1,6 kN.

La mezcla de polvos de la capa B (masa de 200 mg) se introduce a continuación en la superficie de la capa A precompactada.

30 Se aplica una fuerza de precompresión de 0,8 kN, antes de la compresión final de las dos capas sucesivamente formadas, bajo una fuerza de 10 kN, para alcanzar una dureza de 50 N.

En este lote de 14000 comprimidos, cada comprimido tiene la siguiente composición final (tabla 7):

35

40

45

Tabla 7

FÓRMULA UNITARIA (mg)	
CAPA A	
PARACETAMOL RECUBIERTO	367,7
MANITOL M300	165,0
MANITOL 60	165,0
KOLLIDON CL	75,2
ASPARTAMO	15,0
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	7,5
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,6
S/TOTAL CAPA A	800,00
CAPA B	
HCL TRAMADOL RECUBIERTO	56,6
MANITOL M300	54,6
MANITOL 60	54,6
KOLLIDON CL	24,7
ASPARTAMO	5,0
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	2,5
COLOR VERDE	1,0
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0
S/TOTAL CAPA B	200,0
MASA TOTAL DEL COMPRIMIDO	1000,0

Los comprimidos tienen las siguientes características físicas y químicas (tabla 8):

5

Tabla 8

	MEDIA (CV)
Peso (mg) (n=16)	1005,1 (0,42%)
Dureza (N) (n=10)	40,7 (5,6%)
Desintegración <i>in vitro</i> (n=6)	Mín : 12 s Máx : 28 s
Desintegración en la boca (n=3)	de 20 a 35 s
Contenido en Paracetamol (n=3)	326,7 (0,9%)
Contenido en tramadol (n=3)	41,7 (1,6%)

**EJEMPLO 3: Comprimido orodispersable bicapa que contiene 200 mg de ibuprofeno y 37,5 mg de clorhidrato de tramadol (HCl Tramadol).**

10 Un lote de 14000 comprimidos bicapa se prepara de la siguiente manera.

1/ Mezclas

Todas las mezclas se preparan según el mismo protocolo que en el ejemplo 1.

15

Las partículas recubiertas de ibuprofeno se obtienen por granulación y recubrimiento en lecho de aire fluidificado.

La distribución granulométrica de dichas partículas, determinada por difracción láser, presenta las siguientes características:

20

Un valor de  $D_{50\%}$  igual a 258  $\mu\text{m}$ , teniendo el 2% en peso de las partículas un tamaño inferior a 90  $\mu\text{m}$  y teniendo el 1% en peso de estas mismas partículas un tamaño inferior a 500  $\mu\text{m}$ .

25

La primera mezcla (CAPA A) comprende, por una parte, el ibuprofeno recubierto por 13,7% (calculado en peso de recubrimiento con respecto al peso de las partículas recubiertas) de etilcelulosa N7, y por otra parte los excipientes de compresión en las proporciones indicadas en la tabla 9.

30

Tabla 9

	FÓRMULA % (p/p)
IBUPROFENO RECUBIERTO	32,0
MANITOL M300	27,0
MANITOL 60	27,0
KOLLIDON CL	9,9
ASPARTAMO	2,5
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,0
ESTEARATO DE MAGNESIO	0,6
TOTAL	100

5 La segunda mezcla (CAPA B) comprende, por una parte, el clorhidrato de tramadol recubierto por 35% (calculado en peso de recubrimiento con respecto al peso de las partículas recubiertas) de etilcelulosa N7, y por otra parte los excipientes de compresión en las proporciones indicadas en la tabla 10. Las partículas recubiertas de tramadol tienen características de tamaño idénticas a las del ejemplo 2.

Tabla 10

	FÓRMULA % (p/p)
TRAMADOL HCL RECUBIERTO	28,3
MANITOL M300	28,4
MANITOL 60	28,4
KOLLIDON CL	10,4
ASPARTAMO	2,6
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,0
COLOR VERDE	0,5
ESTEARATO DE MAGNESIO	0,4
TOTAL	100

10

## 2/ Compresión

La dosis media teórica es de 200 mg de ibuprofeno y 37,5 mg de HCl tramadol.

15 La compresora está dotada de punzones redondos, planos y biselados, de 15 mm de diámetro.

La primera capa A (masa de 800 mg) se compacta bajo una fuerza de precompresión de 1,6 kN.

20 La mezcla de polvos de la capa B (masa de 200 mg) se introduce a continuación en la matriz en la superficie de la capa A preformada.

Se aplica una fuerza de precompresión de 0,8 kN, antes de la compresión final de las dos capas sucesivamente formadas bajo una fuerza de compresión de 10 a 12 kN, para alcanzar una dureza de 50 N.

25 Cada comprimido tiene la siguiente composición final (tabla 11):

30

35

40

45



Tabla 11

FÓRMULA UNITARIA (mg)	
CAPA A	
IBUPROFENO RECUBIERTO	255,6
MANITOL M300	216,4
MANITOL 60	216,4
KOLLIDON CL	79,1
ASPARTAMO	19,8
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	7,9
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,8
S/TOTAL CAPA A	800,00
CAPA B	
TRAMADOL HCL RECUBIERTO	56,6
MANITOL M300	56,78
MANITOL 60	56,78
KOLLIDON CL	20,76
ASPARTAMO	5,18
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	2,08
COLOR VERDE	1,00
ESTEARATO DE MAGNESIO	0,84
S/TOTAL CAPA B	200,0
MASA TOTAL DEL COMPRIMIDO	1000,0

Los comprimidos tienen las siguientes características físicas y químicas (tabla 12):

5

Tabla 12

	MEDIA (CV)
Peso (mg) (n=20)	998,5 (0,4%)
Dureza (N) (n=10)	50,9 (8,0%)
Desintegración <i>in-vitro</i> (n=6)	Mín : 14 s Máx : 20 s
Desintegración en la boca (n=3)	de 30 a 35 s
Contenido en ibuprofeno (n=3)	205,1 (0,6%)
Contenido en tramadol (n=3)	38,3 (0,3%)

**EJEMPLO 4: Comprimido orodispersable bicapa que contiene 500 mg de paracetamol y 65 mg de cafeína.**

1/ Mezclas

10

La primera mezcla de polvos (capa A) se prepara según la fórmula de la tabla 13.

Tabla 13

	FÓRMULA % (p/p)
PARACETAMOL RECUBIERTO	47,2
MANITOL M300	21,6
MANITOL 60	21,6
KOLLIDON CL	6,9
SUCRALOSA	1,1
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,0
SABOR A GALLETA VAINILLA	0,2
ESTEARATO DE MAGNESIO INTERNO	0,4
TOTAL	100

15

La segunda mezcla comprende la cafeína recubierta y los excipientes de compresión en las proporciones indicadas en la tabla 14.

20

Tabla 14

	FÓRMULA % (p/p)
CAFÉINA RECUBIERTA	42,5
MANITOL M300	23,3
MANITOL 60	23,3
KOLLIDON CL	7,5
SUCRALOSA	1,2
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	1,1
SABOR A GALLETA VAINILLA	0,2
COLOR VERDE	0,5
ESTEARATO DE MAGNESIO	0,4
TOTAL	100

Las dos mezclas se preparan según el mismo protocolo que el del ejemplo 1.

- 5 Las partículas recubiertas de paracetamol y de cafeína tienen las mismas características granulométricas que las del ejemplo 1.

#### 2/ Compresión

- 10 33 estaciones (entre las 49 estaciones de tipo D de la compresora PT 3090) están dotadas de punzones redondos en forma de fosas de 17 mm de diámetro.

Se utiliza una lubricación externa de estearato de magnesio para lubricar los punzones y las matrices.

- 15 La primera capa A (masa de 1800 g) se compacta bajo una fuerza de precompresión de 2,2 kN, estando el grosor determinado para tener una masa de 1200 g.

La mezcla B (masa de 200 g) se introduce entonces en la matriz en la superficie de la capa A.

- 20 Se aplica una precompresión de 11,2 kN antes de la compresión final de las dos capas sucesivamente formadas, bajo una fuerza de 15,3 kN, para alcanzar una dureza de 70N.

Se preparan 89438 comprimidos a una velocidad máxima de fabricación de comprimidos de 80000 comprimidos/hora.

- 25 Los comprimidos así preparados tienen una masa teórica de 1400 mg y contienen una dosis de 500 mg de paracetamol y una dosis de 65 mg de cafeína.

La composición final de cada comprimido es la siguiente:

30

35

40

45

50

Tabla 15

FÓRMULA UNITARIA (mg)	
CAPA A	
PARACETAMOL RECUBIERTO	556,9
MANITOL M300	259,2
MANITOL 60	259,2
KOLLIDON CL	83,0
SUCRALOSA	12,7
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	11,9
SABOR A GALLETA VAINILLA	2,4
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,7
S/TOTAL CAPA A	1200,00
CAPA B	
CAFEÍNA RECUBIERTA	84,6
MANITOL M300	46,4
MANITOL 60	46,4
KOLLIDON CL	14,8
SUCRALOSA	2,3
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	2,1
SABOR A GALLETA VAINILLA	0,4
COLOR VERDE	1,0
ESTEARATO DE MAGNESIO	2,0
S/TOTAL CAPA B	200,00
MASA TOTAL DEL COMPRIMIDO	1400,00

Estos comprimidos tienen las siguientes características físicas y químicas (tabla 16):

5

Tabla 16

	MEDIA (CV)
Peso (mg) (n=20)	1390,2 (1,9%)
Dureza (N) (n=10)	70,7 (5,4%)
Desintegración en la boca (n=6)	30 s

**EJEMPLO 5: Comprimido orodispersable bicapa que contiene 325 mg de paracetamol y 37,5 mg de clorhidrato de tramadol (HCl Tramadol).**

10 1/ Mezcla

Todas las mezclas se preparan de acuerdo con la primera etapa del ejemplo 2.

Las partículas recubiertas de paracetamol y de tramadol tienen las mismas características granulométricas que las del ejemplo 2.

15

2/ Compresión

Los punzones son redondos, convexos (radio de 25 mm) con un diámetro de 16 mm.

20 La compresora (FETTE PT 3090) está dotada de 61 punzones redondos convexos (radio de 25 mm) con un diámetro de 16 mm.

Se utiliza una lubricación externa de estearato de magnesio para lubricar los punzones y las matrices.

25 La capa A (masa de 800 mg) se compacta bajo una fuerza de precompresión de 2,3 kN.

La mezcla de polvos de la capa B (masa de 200 mg) se introduce a continuación en la superficie de la capa A precompacta.

30 Se aplica una fuerza de precompresión de 13,0 kN antes de la compresión final de las dos capas sucesivamente formadas, bajo una fuerza de 37,1 kN, para alcanzar una dureza de 50 N.

Se preparan 93777 comprimidos a una velocidad máxima de fabricación de comprimidos de 110000 comprimidos/hora.

## ES 2 462 536 T3

Los comprimidos bicapa así preparados tienen una masa teórica de 1000 mg y contienen una dosis de 325 mg de paracetamol y una dosis de 37,5 mg de HCl tramadol.

Cada comprimido tiene la siguiente composición (tabla 17):

5

Tabla 17

FÓRMULA UNITARIA (mg)	
CAPA A	
PARACETAMOL RECUBIERTO	368,5
MANITOL M300	164,5
MANITOL 60	164,5
KOLLIDON CL	75,2
ASPARTAMO	15,0
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	7,5
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,8
S/TOTAL CAPA A	800,0
CAPA B	
TRAMADOL HCl RECUBIERTO	56,6
MANITOL M300	54,6
MANITOL 60	54,6
KOLLIDON CL	24,7
ASPARTAMO	5,0
SABOR A MENTA DE CERVEZA DE RAÍZ	2,5
COLOR VERDE	1,0
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,0
S/TOTAL CAPA B	200,0
MASA TOTAL DEL COMPRIMIDO	1000,0

Los comprimidos tienen las siguientes características físicas y químicas (tabla 18):

10

Tabla 18

	MEDIA (CV)
Peso (mg) (n=20)	991,4 (0,6%)
Dureza (N) (n=10)	51,7 (5,8%)
Friabilidad (%) (n=10)	0,06
Desintegración en la boca (n=6)	20 s

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Comprimido **caracterizado porque** está constituido al menos por dos capas superpuestas y unidas, comprendiendo cada una de dos de dichas capas al menos una sustancia activa y **porque** el comprimido presenta una dureza comprendida entre 1 kp (9,8 N) y 6 kp (58,8 N), una friabilidad de menos del 1% en peso y cuyo objetivo es desintegrarse o disolverse en la boca, sin masticar, al contacto con la saliva, en menos de 60 segundos, formando así una suspensión de partículas fácil de ingerir.
- 10 2. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende 2 o 3 capas.
3. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado porque** cada capa comprende una mezcla de excipientes que comprende:
- 15 - al menos un agente soluble seleccionado del grupo que comprende azúcares, polioles, que presentan menos de 13 átomos de carbono, y sus mezclas, y
- o al menos un agente desintegrante o al menos un agente desintegrante y al menos un agente de inflado.
- 20 4. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** comprende tres capas, comprendiendo solamente las dos capas externas al menos una sustancia activa.
5. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** cada capa comprende además un lubricante, un agente permeabilizante, un agente antiestático, un diluyente insoluble en agua, un aglutinante, un edulcorante, un aromatizante, un colorante, adyuvantes, solos o en mezclas.
- 25 6. Comprimido de acuerdo con la reivindicaciones 5, **caracterizado porque** los adyuvantes son seleccionados del grupo que comprende aceleradores de desintegración, agentes reguladores de pH, sistemas generadores de dióxido de carbono, tensioactivos, solos o en mezclas.
- 30 7. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** al menos una de las sustancias activas se presenta en una forma de liberación modificada.
8. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** al menos una de las sustancias activas se presenta en una forma cristalina, o en forma de núcleos, comprendiendo un recubrimiento cuyo objetivo es enmascarar el sabor.
- 35 9. Procedimiento de preparación del comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende las siguientes etapas:
- 40 1. preparación de al menos dos tipos de partículas de sustancias activas, dado el caso, recubiertas;
2. preparación de al menos dos mezclas secas comprendiendo cada una de ellas excipientes de compresión y al menos un tipo de partículas de sustancia activa;
3. precompresión de al menos una de las mezclas de polvos obtenida anteriormente con una presión de compresión de 0,5 a 5 kN;
4. aplicación de otra mezcla sobre la mezcla anterior;
- 45 5. precompresión, dado el caso, con una presión de compresión de 0,5 a 5 kN;
6. compresión final sobre las capas preformadas obtenidas anteriormente con una presión de compresión de 5 a 50 kN, pudiendo repetirse las etapas 4 y 5 al menos una vez según el número de capas del comprimido.