

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 015**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09797033 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2367540**

54 Título: **Comprimido dispersable oral**

30 Prioridad:

19.12.2008 EP 08022146

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

04.05.2015

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**WINTER, SVEN y
SCHEIWE, MAX-WERNER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 535 015 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 dispersable oral

- 5 La presente invención se refiere a un comprimido dispersable oral que comprende al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y celulosa microcristalina.

10 Los comprimidos dispersables orales cuando se colocan en la cavidad oral se disuelven o se disgregan rápidamente sin agua y, por lo tanto, son una herramienta valiosa para el tratamiento de los pacientes que tienen problemas para tomar comprimidos normales. Los comprimidos se pueden tomar con o sin una pequeña cantidad de agua. Estos se disgregan rápidamente en la boca. También son una buena opción para los medicamentos que tienen que ser tomados por las personas cuando están, por ejemplo, de viaje y normalmente no se dispone de agua para tragar un comprimido normal.

15 El diseño de un comprimido dispersable oral requiere una cantidad significativa de trabajo de investigación con el fin de desarrollar un comprimido que tenga suficiente porosidad interior para una rápida disolución o rápida disgregación a la vez que se mantiene la resistencia mecánica requerida, por ejemplo, para envasar los comprimidos en blísteres. Las tecnologías actuales utilizadas en la fabricación de comprimidos de disolución rápida utilizan técnicas de procesamiento complicadas tales como la liofilización, el moldeo y la sublimación o requieren excipientes especializados, en particular disgregantes y superdisgregantes. Por ejemplo, el documento WO 2007/113856 divulga un material compuesto directamente comprimible para un comprimido de disgregación oral que comprende al menos 20 un excipiente hidrosoluble y silicato de calcio preparado por coprocesamiento. En el ejemplo 17 de este documento un comprimido se prepara coprocesando primeramente manitol y silicato de calcio y mezclando a continuación el compuesto obtenido con xilitol, celulosa microcristalina y otros componentes. La proporción entre el manitol y el 25 xilitol y la celulosa microcristalina es de aproximadamente 1:0,30 en peso.

El documento EP-A-1 938 842 se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica que tiene una mayor disgregabilidad. En los ejemplos, los gránulos que contienen principios activos que comprenden manitol se preparan y se mezclan entre otros, con celulosa microcristalina. En cualquier caso, el tiempo de 30 disgregación está en el intervalo de varios minutos.

El documento WO 2007/074472 divulga una composición farmacéutica que se disuelve en la boca que comprende una o más cargas que tienen un determinado tamaño de partículas de 5 a 30 % en peso de dióxido de silicio. En el ejemplo se prepara un comprimido de disgregación/disolución por vía oral que comprende manitol y celulosa 35 microcristalina en una proporción de aproximadamente 1:0,12 en peso.

El documento WO 2006/074951 divulga una composición farmacéutica de disgregación por vía oral que comprende olanzapina o donepezilo, manitol y silicato de calcio. Los comprimidos de los ejemplos comprenden adicionalmente celulosa microcristalina, en los que la proporción entre manitol y celulosa microcristalina es inferior a 40 aproximadamente 1:0,14.

El documento WO 2003/103629 se refiere a comprimidos administrados por vía oral que se disgregan rápidamente en la cavidad oral en menos de 30 segundos, que comprenden al menos 59, % de manitol, de 10 a 1 % de celulosa microcristalina y el superdisgregante croscarmelosa de sodio. Por lo tanto, la proporción entre el manitol y la 45 celulosa microcristalina es inferior a aproximadamente 1:0,30.

La mayoría de los de comprimidos dispersables orales de la técnica anterior requieren la presencia de al menos un disgregante o procesos de producción específicos, tales como el coprocesamiento de determinados excipientes en el documento WO 2007/113856. El requisito de disgregantes en los comprimidos dispersables orales tiene la 50 desventaja de costes adicionales y posibles incompatibilidades entre el disgregante y otros componentes. El requisito de ciertas etapas de procesamiento tiene como resultado un aumento en los costes de preparación. Por lo tanto, todavía hay una necesidad de nuevas formulaciones de comprimidos dispersables orales que superen estos y otros problemas de la técnica anterior.

55 El documento WO 2006/092812 divulga comprimidos que contienen carbonato de magnesio pesado para dispersar rápidamente las formas farmacéuticas.

El documento EP-A-1 839 650 divulga comprimidos que contienen manitol y celulosa microcristalina en una proporción de 1:0,66 en peso. 60

El documento WO 2007/002125 divulga comprimidos que contienen manitol y celulosa microcristalina en una proporción de 1:2 en peso.

65 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que se obtienen comprimidos con un tiempo de disgregación muy corto en la boca, una friabilidad baja y una buena dureza cuando se utilizan dos cargas específicas en una cierta proporción. Una de las cargas se selecciona a partir de azúcares y alcoholes de azúcares y la otra carga es celulosa

microcristalina. Las dos cargas están presentes en un estrecho intervalo de 1:0,75 a 1:1,75 en peso. Esta formulación no requiere la adición de un disgregante. Además, un comprimido dispersable oral que contiene estas cargas se puede preparar sin el requisito de cualquier paso de procesamiento específico. Ventajosamente, el comprimido dispersable oral de la presente invención se puede preparar por compresión directa.

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un comprimido dispersable oral que comprende al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y celulosa microcristalina, en el que la proporción entre la al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:0,75 a 1:1,75 en peso y en el que dicho comprimido no contiene ningún disgregante distinto de la
10 celulosa microcristalina.

15 El comprimido dispersable oral de la presente invención se fabrica como comprimidos biplanos o biconvexos con bordes afilados o biselados. La proporción entre la altura del comprimido y el diámetro de los intervalos de los comprimidos varía desde 1:1,6 a 1:3,2, por ejemplo, los comprimidos tendrán una altura de 3,8 a 4,8 mm y un diámetro de 8 mm.

20 Todos los valores de la dureza y del tiempo de disgregación son valores medios. El intervalo normal de la dureza de los comprimidos dispersables orales es la media \pm 10 N. El tiempo de disgregación tiene un intervalo de \pm 5 s si no se menciona lo contrario.

25 El comprimido dispersable oral de acuerdo con la presente invención presenta un tiempo de disgregación inferior a 30 segundos cuando se mide de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.1 ("Disgregación de los comprimidos y cápsulas"), Ensayo A con discos.

30 El comprimido dispersable oral de la presente invención comprende al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares. Ejemplos de azúcares y alcoholes de azúcares adecuados son dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, maltodextrina, manitol, isomalt, sorbitol, sacarosa, esferas de azúcares, xilitol, fructosa, lactitol, eritritol, maltitol, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, maltosa, celobiosa, trehalosa y rafinosa; prefiriéndose manitol, sorbitol, isomalt, xilitol y maltitol. Más preferiblemente, el comprimido dispersable oral de la presente invención contiene manitol o isomalt como carga.

Si la carga es manitol, se puede usar un manitol secado por pulverización. Las partículas de manitol pueden tener un diámetro medio entre 75 y 200 μ m, preferiblemente entre 75 y 150 μ m y lo más preferible entre 75 y 110 μ m.

35 El segundo componente del comprimido dispersable oral de la presente invención es la celulosa microcristalina. Se puede utilizar cualquier grado de celulosa microcristalina comúnmente utilizado en composiciones farmacéuticas.

40 La carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina debe estar presente en una cierta proporción en el intervalo estrecho de 1:0,75 a 1:1,75 en peso. Si la proporción está por encima de 1:0,60 en peso, es decir, si se aumenta la cantidad de azúcar o de alcohol de azúcar en comparación con la cantidad de celulosa microcristalina, el tiempo de disgregación de los comprimidos obtenidos aumenta bruscamente hasta por encima de 30 segundos, lo que hace que los comprimidos sean inadecuados como comprimidos dispersables orales. Si la proporción es menor de 1:3,00 en peso, es decir, si se aumenta la cantidad de celulosa microcristalina en comparación con la cantidad de azúcar o alcohol de azúcar, la dureza y la friabilidad de los comprimidos
45 obtenidos puede ser insatisfactoria. Además, una elevada cantidad de celulosa microcristalina puede dar lugar a una sensación desagradable en la boca.

50 La proporción entre la al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:0,75 a 1:1,75. Cada una de las proporciones ilustradas se puede combinar con cualquier otra proporción para formar un intervalo posible, tal como 1:0,75 a 1:1,25 en peso.

55 Además de lo anteriormente descrito, al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina, el comprimido dispersable oral de la presente invención puede comprender al menos una carga adicional. No existen limitaciones particulares con respecto a esta carga adicional. Como ejemplo cabe mencionar las siguientes cargas: carbonato de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio, quitosano, fosfato cálcico dibásico dihidratado, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, talco y fosfato cálcico tribásico. Por ejemplo, se puede utilizar silicato de calcio como carga adicional, en particular en combinación con manitol.

60 Una de las ventajas del comprimido dispersable oral de la presente invención es que no se requiere un disgregante adicional. En este sentido, se observa que la celulosa microcristalina puede funcionar como carga, así como disgregante. Por lo tanto, el comprimido dispersable oral de la presente invención no contiene ningún disgregante distinto de la celulosa microcristalina.

65 Además de los componentes descritos anteriormente, el comprimido dispersable oral de la presente invención puede contener, si se desea o es necesario excipientes más comunes u otros componentes tales como agentes

enmascaradores del sabor, edulcorantes, saborizantes y/o lubricantes. Cualquiera de estos componentes adicionales pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada conocida para una persona experta en la materia.

- 5 Agentes de enmascaramiento del sabor comunes son, por ejemplo, ciclodextrinas, citrato de sodio, hidrógeno fosfato de sodio, polacrilina de potasio y similares.

Agentes edulcorantes comunes son, por ejemplo, acesulfamo potásico, aspartamo, azúcar compresible, dextrosa, glicerina, lactosa, glucosa líquida, solución de maltitol, manitol, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, sorbitol, sacarosa, xilitol y similares. Si se usa como agente edulcorante cualquier azúcar o alcohol de azúcar, este se añade a la cantidad total de azúcares y alcoholes de azúcares utilizado como carga en combinación con la celulosa microcristalina.

15 Saborizantes comunes son, por ejemplo, bergamota, caramelo, cereza, pomelo, limón, mentol, naranja, melocotón, menta, vainilla y similares.

Lubricantes comunes son, por ejemplo, ácido adípico, estearato de aluminio, estearato de calcio, alcohol cetílico, ácido fumárico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido mirístico, alcohol mirístico, ácido palmítico, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, alcohol estearílico, talco, triglicéridos, estearato de zinc y similares.

20 En una realización, el comprimido dispersable oral de acuerdo con la invención comprende además un principio farmacéuticamente activo (API) o un componente nutracéutico.

25 Otros principios farmacéuticamente activos adecuados son:

- | | | |
|----|--|--|
| 30 | Antidiabéticos: | Glitazonas: rosiglitazona, maleato de rosiglitazona, colinato de rosiglitazona, pioglitazona. |
| | Agentes antidemencia: | Inhibidores de la DPP-IV: sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, saxagliptina, denagliptina; Donepezilo, clorhidrato de donepezilo, memantina, clorhidrato de memantina, rivastigmina, tartrato de rivastigmina, tacrina, galantamina; |
| | Antidepresivos: | Amitriptilina, atomoxetina, citalopram, escitalopram, doxepina, desipramina, fluoxetina, imipramina, maprotilina, mianserina, moclobemida, mirtazapina, opipramol, venlafaxina; |
| 35 | Antieméticos: | Ondansetrón (clorhidrato de ondansetrón), granisetron, tropisetron, difenhidramina, clorfenoxamina, ferfenazina, prometazina, clorpromacina, metoclopramida, domperidona, bromoprida; |
| | Anticonvulsivos: | Fenobarbital, primidona, fenitoína, etosuximida, mesuximida, clonazepam, diazepam, carbamazepina, felbamato, flumazenilo, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, ácido valproico, zonisamida; |
| 40 | Antipsicóticos: | Aripiprazol, olanzapina; |
| | Antimigrañosos: | Sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán; |
| | Antiparkinsonianos: | Rasagilina, levodopa, benserazida, carbidopa, levodopa/benserazida (combinación), levodopa/carbidopa (combinación), bromocriptina, cabergolina, pramipexol, ropinirol, selegilina, entacapón, biperideno; |
| 45 | Agentes para enfermedades cardiovasculares: | Sartanos: Valsartán, losartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, candesartán, irbesartán, aliskiren Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril, perindopril, quinapril, espirapril; Antagonistas del Ca: isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nimodipino, trimatazidina; |
| 50 | Diuréticos: | Bendroflumetiazida, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, torasemida, xipamids, piretanida; |
| | Agentes para la incontinencia: | Solifenacina, darifenacina, tolterodin y fesoterodina; |
| 55 | Agentes para la hiperplasia benigna de próstata (HBP): | Tamsulosina, silodosina; |
| | Neurolépticos: | Clorpromacina, acepromazin, trifluoperazin, flufenazina, clorprotioxeno, flupentixol, droperidol, haloperidol, fuspirlen, reserpina, risperidona, clozapina, oxipertina, sulpirida, melperón, paliperidona, ziprasidona; Inhibidores de la fosfodiesterasa: sildenafil, tadalafil, vardenafil; |
| 60 | Agentes tiroideos: | Levotiroxina, liotironina; |
| | Analgésicos: | Ibuprofeno, paracetamol, AAS, diclofenaco, meloxicam, piroxicam, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, indometacina, felbinac, ácido tiaprofénico, fenazona, olsalazina; |
| 65 | Tranquilizantes: | Alprazolam, bromazepam, citalopram, escitalopram, diazepam, indiplón, oxazepam, |

Otros: tetrazepam;
Ambrisentan (hipertensión arterial pulmonar), anastrozol, cinacalcet (hiperparatiroidismo), dapoxetina, (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), duloxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina), letrozol, fingolimod (esclerosis múltiple), cafeína, montelukast (antiasmáticos), dabigatrán (inhibidor de la coagulación), defirasirox (quelante selectivo de hierro)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

No hay limitaciones particulares con respecto al principio farmacéuticamente activo y el componente nutracéutico utilizado en la presente invención. Ejemplos específicos del principio farmacéuticamente activo o el componente nutracéutico utilizado en la presente invención incluyen agentes anti-demencia, tales como donepezilo, en particular clorhidrato de donepezilo, bromhidrato de galantamina, tartrato de rivastigmina, memantina, en particular clorhidrato de memantina y tacrina; medicamentos para el tratamiento de la diabetes; medicamentos contra la ansiedad y vitaminas tales como ácido ascórbico.

No hay limitaciones particulares con respecto a la cantidad en la que se incluye el principio farmacéuticamente activo o el componente nutracéutico en el comprimido dispersable oral de acuerdo con la invención. La cantidad depende del principio activo y puede ser elegido por una persona experta en la materia basándose en su conocimiento general.

Los comprimidos dispersables orales pueden contener, por ejemplo, los siguientes componentes y exhibir las siguientes características:

		Ejemplo de referencia A	Ejemplo B	Ejemplo C
Componente	Masa por comprimido [mg]			
Azúcar o alcohol de azúcar	60-240	60	120	200
Celulosa microcristalina	60-260	120	180	220
Carga adicional	0-80	0	20	60
Principio activo	0-50	0,1	20	50
Agente de enmascaramiento del sabor	0-50	1	20	50
Edulcorante	0-1	0,25	0,5	1
Sabor	0-3	0,5	1,5	3
Lubricante	0-10	2	6	10
Friabilidad	< %	<1 %	<1 %	<1 %
Dureza	30 - 70 N			
Tiempo de disgregación	<30 s	<30 s	<30 s	<30 s

Los comprimidos dispersables orales de la presente invención pueden fabricarse por métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, mediante los siguientes pasos: tamizar los componentes, mezclar excepto los lubricantes, añadir el lubricante, comprimir en una prensa de tipo rotatorio o de otro tipo, desempolvar los comprimidos y envasar. Preferiblemente, los comprimidos se preparan mediante compresión directa.

Si el principio farmacéuticamente activo o el componente nutracéutico tiene un sabor desagradable, se puede añadir un agente de enmascaramiento del sabor. Alternativamente, el principio farmacéuticamente activo se puede recubrir por métodos conocidos para una persona experta en la materia.

Los siguientes ejemplos están destinados a demostrar las ventajas de la presente invención sin ser limitantes. En los ejemplos, la dureza de los comprimidos se mide de acuerdo con lo establecido en la Ph.Eur.2.9.8 y la friabilidad de los comprimidos se mide de acuerdo con lo establecido en la Ph.Eur.2.9.7.

Ejemplos de Referencia 1 y 2

Las formulaciones de los comprimidos de acuerdo con los Ejemplos de referencia 1 y 2 se resumen en la tabla 1. El Ejemplo de referencia 2 es un comprimido dispersable oral típico que contiene manitol como carga y crospovidona como disgregante. La dureza del comprimido es buena y el tiempo de disgregación es inferior a 30 segundos. Si el disgregante se omite como en los comprimidos del Ejemplo de referencia 1, la dureza de los comprimidos es todavía

buena, pero el tiempo de disgregación aumenta hasta el punto de que los comprimidos ya no son útiles como comprimidos dispersables orales.

Tabla 1

Componente	Función	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2
		sin disgregante	con disgregante
Masa por comprimido [mg]			
Silicato de calcio	Carga	35,00	35,00
Manitol	Carga	134,54	134,54
Crospovidona	Disgregante	-	16,00
Monohidrógeno fosfato de sodio	Agente de enmascaramiento del sabor	10,00	10,00
Sacarina-Na	Edulcorante	0,25	0,25
Aroma de menta	Sabor	0,75	0,75
Aroma de mentol	Sabor	0,25	0,25
Estearato de magnesio	Lubricante	2,00	2,00
Dureza		40 N	40 N
Tiempo de disgregación		100 s	26 s

5 La fabricación de los comprimidos de los Ejemplos de referencia 1 y 2 sigue un método de compresión directa estándar. Alternativamente, se puede utilizar material granulado. Se puede usar la granulación en húmedo, ya sea con el agua como el líquido o con agua - alcohol o con isopropanol como líquido. Además, también se pueden usar los métodos de granulación en seco (compactación en un compactador como Gerteis Polygran).

10 Todos los excipientes excepto el estearato de magnesio se tamizan mediante un tamiz de 1,0 mm. El estearato de magnesio se tamiza mediante un tamiz de 0,5 mm. El silicato de calcio se mezcla con el manitol mediante un mezclador de tambor durante 5 min. Los excipientes restantes excepto el estearato de magnesio se introducen en el tambor. La mezcla se mezcla durante 10 min. Se añade el estearato de magnesio y después la mezcla se mezcla durante 2 min. La mezcla se introduce en una máquina de formación de comprimidos excéntrica y se comprime en comprimidos que tienen una dureza media de 40 N. Los comprimidos finales tienen un aspecto blanco, el radio de curvatura es cero (comprimidos biplanos).

15 El tiempo medio de disgregación es de aproximadamente 100 segundos para la formulación del Ejemplo de referencia 1 sin un disgregante y sólo silicato de calcio o manitol como cargas requiere la adición del disgregante en el Ejemplo de referencia 2. El tiempo medio de disgregación resultante fue de 26 segundos.

Ejemplos 1-5

25 De acuerdo con la invención, los comprimidos dispersables orales que tienen un tiempo de disgregación muy bajo se pueden obtener mediante la adición de celulosa microcristalina en una proporción distinta respecto a la primera carga en lugar de un disgregante. Este efecto sorprendente se demuestra por los comprimidos dispersables orales de los Ejemplos de referencia 1.a y 2.a y en los Ejemplos 3-5, las formulaciones de los cuales se resumen en la siguiente Tabla 2.

30

Tabla 2

Componente	Ej. de ref. 1	Ej. de ref. 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
	Proporción manitol:celulosa microcristalina				
	1:0,74	1:0,74	1:1,14	1:1,14	1:1,15
Masa por comprimido [mg]					
API	5,21	5,21	5,21	5,21	10,00
Silicato de calcio	35,00	-	-	-	-
Manitol	87,18	107,32	87,18	87,18	84,00
Celulosa microcristalina	64,36	79,22	99,36	99,36	97,00
Monohidrógeno fosfato de sodio	10,00	10,00	10,00	10,00	9,75
Sacarina-Na	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Aroma de menta	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Aroma de mentol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearil fumarato de sodio	-	-	2,00	2,00	3,00
Estearato de magnesio	2,00	2,00	-	-	-

ES 2 535 015 T3

Máquina para formar comprimidos	EK0	EK0	EK0	Korsch XL	Fette 102i
Forma del comprimido	biplano	biplano	biplano	biconvexo	biconvexo
Dureza	30 N	37 N	40 N	39 N	40 N
Tiempo de disgregación	8 s	15 s	8 s	9 s	9 s
Friabilidad	2,5 %	1,1 %	0,4 %	n.d.	n.d.

La fabricación de los comprimidos de los Ejemplos de referencia 1.a, 2.a y los Ejemplos 3-5 sigue un método de compresión directa estándar. Alternativamente, se puede utilizar también material granulado. Se puede utilizar la granulación en húmedo, ya sea con el agua como el líquido o con agua - alcohol o con isopropanol como líquido. Además, también se pueden usar los métodos de granulación en seco (compactación en un compactador como Gerteis Polygran).

Método de fabricación de los comprimidos de los Ejemplos de referencia 1.a y 2.a y Ejemplo 3:

10 Todos los excipientes excepto el estearil fumarato de sodio o el estearato de magnesio se tamizan mediante un tamiz de 1,0 mm. El estearil fumarato de sodio o el estearato de magnesio se tamizan mediante un tamiz de 0,5 mm. El API (ingrediente farmacéutico activo) se mezcla con silicato de calcio y celulosa microcristalina mediante un mezclador de tambor durante 10 min. Los excipientes restantes, excepto el estearil fumarato de sodio o el estearato de magnesio se introducen en el tambor. La mezcla se mezcla durante 10 min. Se añade estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio y después la mezcla se mezcla durante 2 min. La mezcla se introduce en una máquina de formación de comprimidos excéntrica y se comprime en comprimidos que tienen una dureza media entre 30 y 40 N. Los comprimidos finales tienen un aspecto blanco, el radio de curvatura es cero (comprimidos biplanos). La altura de los comprimidos variaba desde 3,5 hasta 4,1 mm. Para estos comprimidos, el tiempo medio de disgregación es inferior a 20 s

Método para la fabricación de los comprimidos del Ejemplo 4:

25 Todos los excipientes excepto el estearil fumarato de sodio se tamizan mediante un tamiz de 1,0 mm. El estearil fumarato de sodio se tamiza mediante un tamiz de 0,5 mm. El API se mezcla con silicato de calcio y celulosa microcristalina mediante el uso de un mezclador de tambor durante 10 min. Los excipientes restantes, excepto el estearil fumarato de sodio o el estearato de magnesio se introducen en el tambor. La mezcla se mezcla durante 10 min. Se añade estearil fumarato de sodio y luego la mezcla se mezcla durante 2 min. La mezcla se introduce en una prensa rotativa de tipo comprimido y se comprime con 2,4 a 2,5 kN de presión principal a una velocidad de 6.000 comprimidos por hora en forma de comprimidos que tienen una dureza media de 39 N. Los comprimidos finales tienen un aspecto blanco, el radio de curvatura es 10 mm (comprimidos biconvexos). La altura de los comprimidos variaba desde 4,39 hasta 4,49 mm. Para estos comprimidos el tiempo medio de disgregación es inferior a 10 s

Método de fabricación de los comprimidos del Ejemplo 5:

35 Todos los excipientes excepto el estearil fumarato de sodio se tamizan mediante un tamiz de 1,0 mm. El estearil fumarato de sodio se tamiza mediante un tamiz de 0,5 mm. El manitol se divide en tres partes. El API se mezcla con la primera parte de manitol mediante el uso de un mezclador de tambor durante 5 min. A continuación se añade la segunda parte de manitol y la mezcla se mezcla durante 5 min. Después de añadir la tercera parte y mezclarlo con la mezcla de los pasos anteriores durante 5 min, esta mezcla se lleva a un granulador de alto cizallamiento. Los excipientes restantes, excepto el estearil fumarato de sodio se introducen en el granulador. La mezcla se mezcla durante 10 min. Se añade estearil fumarato de sodio y a continuación la mezcla se mezcla durante 0,5 min. La mezcla se introduce en una prensa rotativa de tipo comprimido y se comprime con 6/7 a 6/9 kN de presión principal, a una velocidad de 50.000 comprimidos por hora y 0,6-0,7 kN como la fuerza de presión previa en forma de comprimidos, que tienen una dureza media de 40 N. Los comprimidos finales tienen un aspecto blanco, el radio de curvatura es de 10 mm (comprimidos biconvexos). La altura de los comprimidos variaba desde 4,15 hasta 4,21 mm. Para estos comprimidos, el tiempo medio de disgregación es inferior a 10 s

Ejemplos 6-8

Tabla 3

Componente	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
	Proporción manitol:celulosa microcristalina			
	1:1,17	1:1,17	1:1,15	1:1,15
Masa por comprimido [mg]				
Donepezilo-HCl	5,00	10,00	-	-
Memantina-HCl	-	-	10,00	20,00
Manitol	86,20	83,183	84,00	168,00
Celulosa microcristalina	100,55	97,031	97,00	194,00
Monohidrógeno fosfato de sodio	10,00	9,65	9,75	19,50

ES 2 535 015 T3

Sacarina-Na	0,25	0,241	0,25	0,50
Aroma de menta	0,75	0,724	0,75	1,50
Aroma de mentol	0,25	0,241	0,25	0,50
Estearil fumarato de sodio	2,00	1,93	5,00	10,00
Máquina para formar comprimidos	Fette 1200	Fette 1200	Fette 1200	Fette 1021
Forma del comprimido	biconvexo	biconvexo	biconvexo	biconvexo
Dureza	41 N	46 N	45 N	40 N
Tiempo de disgregación	9 s	5 s	11 s	6 s
Friabilidad	0,16 %	0,33 %	n.d.	0,5 %

Método de fabricación de los comprimidos del Ejemplo 6-9:

5 Todos los excipientes excepto el estearil fumarato de sodio se tamizan mediante un tamiz de 1,0 mm. El estearil fumarato de sodio se tamiza mediante un tamiz de 0,5 mm. El manitol se divide en tres partes. El API se mezcla con la primera parte de manitol mediante un mezclador de tambor durante 5 min. A continuación se añade la segunda parte de manitol y la mezcla se mezcla durante 5 min. Después de añadir la tercera parte y mezclarlo con la mezcla de los pasos anteriores durante 5 min esta mezcla se lleva a un granulador de alto cizallamiento. Los excipientes restantes, excepto el estearil fumarato de sodio se introducen en el granulador. La mezcla se mezcla durante 10 min.
10 Se añade estearil fumarato de sodio y a continuación la mezcla se mezcla durante 0,5 min. La mezcla del Ejemplo 6 y 7 se introduce en una prensa rotativa de tipo comprimidos y se comprime con 3,8 a 4,3 kN de presión principal, a una velocidad de 80.000 a 120.000 comprimidos por hora y 1-1,1 kN como la fuerza de presión previa en forma de comprimidos, que tienen una dureza media de 40 N. La mezcla del ejemplo 8 se introduce en una prensa rotativa de tipo comprimido y se comprime con 6,2 kN de presión principal, a una velocidad de 80.000 a 120.000 comprimidos por hora y 1-1,1 kN como la fuerza de presión previa en comprimidos, que tienen una dureza media de 40 N. La mezcla del Ejemplo 9 se introduce en una prensa rotativa de tipo comprimido y se comprime con 13 kN de presión principal, a una velocidad de 20.000 comprimidos por hora y 2,7 kN como la fuerza de presión previa en comprimidos, que tienen una dureza media de 40 N.

20 Los comprimidos finales del Ejemplo 6 y 8 tienen un aspecto blanco, el diámetro de los comprimidos es de 8 mm y el radio de curvatura es de 10 mm (comprimidos biconvexos). Los comprimidos finales del Ejemplo 7 tienen un aspecto de color amarillo pálido, el diámetro de los comprimidos es de 8 mm y el radio de curvatura es de 10 mm (comprimidos biconvexos). Los comprimidos finales del Ejemplo 9 tienen un aspecto blanco, el diámetro de los comprimidos es 12 mm y el radio de curvatura es de 18 mm (comprimidos biconvexos).

25 La altura de los comprimidos del ejemplo 6 variaba desde 4,63 hasta 4,70 mm. El intervalo de la altura era de 4,59 a 4,67 mm para los comprimidos del Ejemplo 7. La altura de los comprimidos variaba desde 4,31 hasta 4,41 mm para los comprimidos del Ejemplo 8 y desde 4,11 hasta 4,17 mm para los comprimidos del Ejemplo 9. Para estos comprimidos (Ejemplo 6-9), el tiempo medio de disgregación es inferior a 10 s

30 **Ejemplo 10; Ejemplos de Referencia 3.a y 3.b**

35 En el Ejemplo 10 y en el Ejemplo de referencia 3.a la carga manitol se sustituye por isomalt. Además, la proporción entre la primera carga (isomalt) y la celulosa microcristalina variaba desde 1:1,17 hasta 1:2,00.

40 El Ejemplo de Referencia 3.b demuestra que en una proporción entre isomalt y celulosa microcristalina de 1:0,50, es decir, fuera del intervalo reivindicado de 1:0,75 a 1:1,75, se obtienen comprimidos que tienen un tiempo medio de disgregación de 50 s Estos comprimidos no son adecuados como comprimidos dispersables orales.

Tabla 4

Componente	Ejemplo 10	Ejemplo 3.a	Ejemplo de ref. 3.b
	Proporción isomalt:celulosa microcristalina		
	1:1,17	1:2,00	1:0,50
	Masa por comprimido [mg]		
Isomalt	86,05	62,13	124,27
Celulosa microcristalina	100,35	124,27	62,13
Monohidrógeno fosfato de sodio	10,00	10,00	10,00
Sacarina-Na	0,25	0,25	0,25
Aroma de menta	0,75	0,75	0,75
Aroma de mentol	0,25	0,25	0,25
Estearil fumarato de sodio	2,00	2,00	2,00
Forma del comprimido	biplano	biplano	biplano
Dureza	36 N	44 N	37 N

ES 2 535 015 T3

Tiempo de disgregación	20 s	8 s	50 s
Friabilidad	n.d.	0,03 %	n.d.

5 Todos los excipientes excepto el estearil fumarato de sodio se tamizan mediante un tamiz de 1,0 mm. El estearil fumarato de sodio se tamiza mediante un tamiz de 0,5 mm. La celulosa microcristalina y el monohidrógeno fosfato de sodio se mezclan mediante un mezclador de tambor durante 10 min. Los excipientes restantes, excepto el estearil fumarato de sodio se introducen en el tambor. La mezcla se mezcla durante 10 min. Se añade estearil fumarato de sodio y a continuación la mezcla se mezcla durante 2 min. La mezcla se introduce en una prensa rotativa de tipo comprimido y se comprime con 1/2 a 2/2 kN de presión principal, a una velocidad de 6.000 comprimidos por hora, en forma de comprimidos con una dureza media entre 36 a 44 N. Los comprimidos finales tienen un aspecto blanco, el radio de curvatura es cero (comprimidos biplanos). La altura de los comprimidos variaba desde 4,15 hasta 4,21 mm. El tiempo de disgregación depende de la proporción entre isomalt y la celulosa microcristalina. Para el Ejemplo 10 el tiempo medio de disgregación es 20 s, para el Ejemplo 11 es 8 s y para el Ejemplo de referencia 3 el tiempo medio de disgregación es 50 s.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido dispersable oral que comprende al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares, y celulosa microcristalina, en el que la proporción entre la al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:0,75 a 1:1,75 en peso, y en el que dicho comprimido no contiene ningún disgregante distinto de la celulosa microcristalina.
- 10 2. Comprimido dispersable oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la al menos una carga se selecciona del grupo que consiste en dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, maltodextrina, manitol, isomalt, sorbitol, sacarosa, esferas de azúcares, xilitol, fructosa, lactitol, eritritol, maltitol, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, maltosa, celobiosa, trehalosa y rafinosa.
- 15 3. Comprimido dispersable oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la carga es manitol o isomalt.
- 20 4. Comprimido dispersable oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos una carga adicional seleccionada del grupo que consiste en carbonato de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio, quitosano, fosfato cálcico dibásico dihidratado, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, talco y fosfato de calcio tribásico.
- 25 5. Comprimido dispersable oral de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la carga adicional es silicato de calcio.
6. Comprimido dispersable oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción entre la al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:0,75 a 1:1,30 en peso.
7. Comprimido dispersable oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un principio farmacéuticamente activo o un componente nutracéutico.
- 30 8. Comprimido dispersable oral de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el principio farmacéuticamente activo es donepezilo, memantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 9. Comprimido dispersable oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se puede preparar mediante compresión directa.
- 40 10. Uso de una composición farmacéutica que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares, y celulosa microcristalina, en el que la proporción entre la al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:0,75 a 1:1,75 en peso, para la fabricación de un comprimido dispersable oral, que no contiene ningún disgregante distinto de la celulosa microcristalina.
- 45 11. Método de preparación de un comprimido dispersable oral que comprende las etapas de mezclar un principio farmacéuticamente activo, al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares, y celulosa microcristalina, en el que la proporción entre la al menos una carga seleccionada entre azúcares y alcoholes de azúcares y la celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:0,75 a 1:1,75 en peso y procesar la mezcla obtenida en comprimidos, preferiblemente por compresión directa, en donde dichos comprimidos no contienen ningún disgregante distinto de celulosa microcristalina.