

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 509**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2006 PCT/FR2006/000070**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2006 WO06075097**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2006 E 06709077 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 1877035**

54 Título: **Composición farmacéutica y forma galénica correspondiente de dispersión rápida en la boca, y procedimiento de fabricación de esta composición**

30 Prioridad:

12.01.2005 EP 05290077

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

07.06.2017

73 Titular/es:

**PHYSICA PHARMA (100.0%)
Centre Montesquieu, 1 Allée Jean Rostand
33650 Martillac, FR**

72 Inventor/es:

**BROUSSAUD, OLIVIER;
POUGNAS, JEAN-LUC y
CALVET, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 615 509 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

Composición farmacéutica y forma galénica correspondiente de dispersión rápida en la boca, y procedimiento de fabricación de esta composición

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica pulverulenta utilizable para constituir después de la compresión una forma galénica de dispersión rápida en la boca, forma galénica y procedimiento de fabricación de esta composición farmacéutica.

10 El desarrollo de composiciones farmacéuticas destinadas a constituir formas galénicas sólidas que, cuando se administran por la boca de pacientes que tienen dificultades para tragar, tales como niños, personas mayores, personas con deficiencia mental o que no colaboran para tomar medicamentos, son aptos para dispersarse rápidamente (i.e. desagregarse o a desintegrarse) sin requerir una contribución de agua, suscitan hoy día un interés creciente.

15 Por "forma galénica sólida de dispersión rápida en la boca", se entiende de manera conocida, como se define por la Farmacopea Europea, un comprimido no pelificado (i.e. no recubierto) que, cuando se introduce en la boca, se desintegra en menos de tres minutos antes de ser tragado. El tiempo necesario para esta desintegración se denomina comúnmente velocidad de hidratación del comprimido.

Hoy en día, se utilizan de forma extendida distintas formas galénicas sólidas de dispersión rápida en la boca. Se trata esencialmente de liofilizados orales, de comprimidos efervescentes orales, o también de comprimidos de alto contenido en agentes de dispersión para la obtención de una dispersión inmediato después de su introducción en la boca.

20 Los liofilizados orales o "freeze drying tablets" representan las composiciones de dispersión rápida más utilizadas, en particular, debido a que permiten garantizar una desintegración repentina en 10 segundos aproximadamente después de su administración en la boca, debido a su higroscopicidad y a su porosidad elevadas. Sin embargo, estos liofilizados presentan los inconvenientes de ser muy frágiles durante su manipulación debido a su elevada friabilidad, por ser extremadamente sensibles a la humedad atmosférica e implicar una tecnología y un procedimiento de fabricación complejos y, por lo tanto, elevados costes de fabricación. Por lo tanto, esta tecnología se retiene generalmente para principios activos costosos y débilmente dosificados en la composición farmacéutica.

30 Los comprimidos efervescentes orales están constituidas por una composición farmacéutica que incluye un par efervescente, el cual entra en acción a partir de su contacto con la saliva, garantizando así la dispersión completa del comprimido. Sin embargo, estos comprimidos efervescentes deben necesariamente presentar un tamaño reducido con el fin de garantizar una dispersión en la parte inferior de la boca en 3 minutos, en limitar la cantidad de gases emitidos y en limitar el mal gusto en la boca que los caracteriza. Otro inconveniente de estos comprimidos efervescentes es que son muy sensibles a la humedad, lo que implica la utilización de un procedimiento de fabricación muy particular, típicamente en atmósfera controlada.

35 Los comprimidos de alto contenido en agentes de dispersión, por ejemplo, se describen en el documento de Patente US-A-5.464.632. Este documento revela una composición farmacéutica que incluye, en particular, como agentes de dispersión asociados a agentes de inflado, una elevada fracción de masa de carboximetilcelulosa y de una polivinilpirrolidona reticulada e insoluble. Esta composición es obtenida por mezclado de un principio activo, utilizado en forma de microcristales o microgranulados, con una mezcla de excipientes previamente sujeta a una granulación.

40 Esta elevada fracción de masa de agentes de dispersión en las composiciones según este documento presenta el inconveniente de generar un gusto de tipo cretáceo y una sensación de sequedad indeseable, desde la introducción en la boca de estos comprimidos que lo incorporan.

45 La polivinilpirrolidona reticulada mencionada anteriormente se utiliza también como agente desintegrante (agente de dispersión) en las suspensiones acuosas (o "acuosas/orgánicas") objeto de la patente US 5.288.501, que incluye también, entre otros, un alcohol polivinílico específico; siendo dichas suspensiones utilizadas como revestimiento para partículas que contienen, en su seno, un principio activo.

La mayoría de los excipientes utilizados en las composiciones de comprimidos de dispersión rápida son en general muy solubles en medio acuoso o bien presentan un alto poder de inflado, típicamente en el caso de la utilización de agentes de dispersión.

50 Con el fin de mejorar las sensaciones en la boca de los comprimidos, se desarrollaron en particular composiciones que contenían mayoritariamente excipientes muy solubles en agua, tales como polioles, manitol, xilitol o sorbitol, favoreciendo la gran solubilidad de estos excipientes una dispersión rápida de los comprimidos a partir de su contacto con la saliva. Sin embargo, la utilización de estos excipientes, tales como polioles, presenta el inconveniente de aumentar los riesgos de encolado durante la etapa de compresión y de no reducir la sensibilidad de los comprimidos a la humedad ambiente.

55 El documento de Patente WO-A-03/086361 preconiza la aplicación de una granulación por vía húmeda para la obtención de una composición farmacéutica destinada a formar un comprimido de dispersión rápida en la boca. En los ejemplos de este documento, esta granulación se realiza mediante una pulverización de una solución acuosa de

lauril sulfato de sodio sobre una mezcla pulverulenta que incluye un principio activo dispersado en excipientes.

Un inconveniente principal de la granulación que se aplica en este documento reside en la densificación de las partículas de polvo que implica, la cual penaliza la penetración de la saliva en el núcleo del granulado obtenido incluso con la adición de surfactante, lo que va contra una dispersión rápida de los comprimidos.

5 De una manera conocida, el desarrollo de comprimidos de dispersión rápida en la boca debe tener en cuenta un conjunto de parámetros físicos que son generalmente contradictorios, incluyendo, para los comprimidos obtenidos:

- una friabilidad reducida y preferentemente inferior a 1%, sino la manipulación de los comprimidos se puede convertir en problemática tanto en su fabricación (riesgo de daño de los comprimidos en la etapa de puesta en embalaje o "blíster", en particular,) y durante la intervención del usuario final (riesgo de aplastamiento de los comprimidos durante su extracción del "blíster" y de desmoronamiento de los comprimidos en la mano del usuario),
- 10 - una dureza o resistencia a la ruptura que es al contrario relativamente elevada, siendo típicamente de al menos 15 Nétwones, y
- 15 - una velocidad de hidratación en la boca inferior a tres minutos, siendo esta velocidad penalizada generalmente en caso de dureza muy elevada de los comprimidos.

Un objetivo de la presente invención es remediar los inconvenientes antes citados, y este objetivo se alcanza en lo que la firma solicitante acaba de descubrir de una manera sorprendente que la pulverización de una solución coloidal acuosa que incluye un sistema autoemulsionable que incluye en combinación al menos un compuesto filmógeno hidrófilo, al menos un compuesto anfifílico lubricante y al menos un compuesto anfifílico que humectante, sobre partículas sólidas a base de una mezcla de excipientes que incluyen al menos un diluyente, de tal manera que la relación en masa (solución coloidal pulverizable/partículas destinadas a recibir esta solución coloidal) sea inferior o igual a 10%, permite obtener después del secado una composición pulverulenta que está constituida de dichas partículas sólidas revestidas de una película prehidratante a base de dicha solución coloidal y que es utilizable para constituir después de la compresión un comprimido que presenta una velocidad de hidratación (i.e. de dispersión en la boca) claramente inferior a 60 segundos e incluso inferior a 30 segundos.

Como solución coloidal acuosa utilizable para constituir dicha película, se utiliza una solución o suspensión de tipo aceite en agua o agua en aceite (por ejemplo de tipo micro-emulsión) que incluye, por una parte, una fase acuosa y, por otra parte, dicho sistema autoemulsionable.

30 Por sistema autoemulsionable, se entiende de manera conocida un sistema que permite a la emulsión formarse espontáneamente y reformarse sin agitación mecánica ni aportación de energía térmica. De esta manera, dicha solución coloidal es apta a reformarse espontáneamente durante la puesta en contacto con la saliva de dicha película que recubre dichas partículas sólidas.

35 Según la invención, se tendrá en cuenta que esta pulverización no constituye de ninguna manera una granulación (tal como las granulaciones por vía húmeda conocidas en el estado de la técnica anterior), debido a que las partículas revestidas de la película prehidratante según la invención son libres (i.e. no se adhieren entre sí) y presentan una granulometría y una densidad aparente prácticamente sin cambios, debido a la relación de la masa antes citada relativamente reducida que se traduce en la obtención en superficie de dicha película de espesor reducido.

40 En efecto, los granulados obtenidos por técnicas de granulación se caracterizan de manera conocida por un aglomerado de partículas unidas unas a otras que se recubren de una capa de cubrimiento de espesor relativamente elevado, a diferencia de la película fina obtenida según la invención.

45 En otros términos, una composición farmacéutica pulverulenta según la invención, que es utilizable para constituir después de la compresión una forma galénica de dispersión rápida en la boca y que incluye dichas partículas sólidas, es tal que estas últimas se revisten de dicha película prehidratante, de tal modo que dichas partículas así revestidas sean libres las unas con respecto a las otras en dicha composición (i.e. estas partículas no se unen las unas a las otras, debido a que la composición es desprovista de cualquier aglutinante).

Además, esta dispersión acelerada en la boca, se tendrá en cuenta que los comprimidos según la invención presentan ventajosamente:

- 50 - una dureza o resistencia a la ruptura, medida según la Farmacopea Europea, que es superior a 15 Nétwones y preferentemente superior a 20 Nétwones, y
- una friabilidad, también medida según la Farmacopea Europea, que es inferior a 1%, lo que permite remediar el inconveniente antes citado relativo a la manipulación de los comprimidos a la vez durante su fabricación y durante la intervención del usuario final.

55 Esta composición farmacéutica según la invención puede incluir por otro lado al menos un principio activo en estado dispersado en dicha mezcla de excipientes, pudiendo esta dispersión del principio activo ser realizada después de la

pulverización (i.e. por mezclado final de dicho principio activo y de dichas partículas a base de dicha mezcla de excipientes que hayan sido revestidos de dicha película) o bien antes de ésta (i.e. por mezclado previo de dicho principio activo y de dichas partículas a base de dicha mezcla de excipientes todavía no revestidos).

- 5 Como diluyente(s) utilizable(s) en dicha mezcla de excipientes, se utilizan diluyentes solubles en el agua, estando dicho(s) diluyente(s) presente(s) en dicha composición según una fracción de masa total que va de 30% a 90% y preferentemente que va de 50 a 85%.

Dicho o uno al menos de dichos diluyentes solubles en agua se elige entre una dextrina, una maltodextrina, lactosa, sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol, eritritol, maltitol, lactitol y fructosa.

- 10 Según otra característica de la invención, la fracción de masa de dicha solución coloidal en estado seco en dicha composición pertenece a un ámbito que va de 0,01% a 10%, preferentemente que va de 0,1% a 5% y, con carácter aún más preferente, que va de 0,5% a 3%.

Como compuesto(s) filmógeno(s) hidrófilo(s), se utiliza:

- al menos un carbohidrato elegido del grupo constituido por maltodextrinas, dextrinas, sorbitol, manitol y xilitol, o
- 15 - un polietilenglicol de masa molecular media en peso M_w que va de 1000 g/mol a 6000 g/mol.

Se tendrá en cuenta que dicho compuesto filmógeno hidrófilo permite aumentar la velocidad de hidratación de la composición farmacéutica, participando al mismo tiempo en la cohesión de ésta.

Como compuesto(s) anfílico lubricante, se utiliza un compuesto elegido del grupo constituido por lauril éter sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio, y estearato de magnesio.

- 20 Como compuesto(s) anfílico humectante, se utiliza un compuesto elegido entre un lauroil macroglicérido, tal como un lauroil macrogol-32 glicérido (Gelucire® 44/14), y un estearoil macroglicérido, tal como un estearoil macrogol-32 glicérido (Gelucire® 50/13).

- 25 Dicha mezcla de excipientes utilizada en la composición según la invención puede también incluir, en combinación con dicho(s) principio(s) activo(s) y dicho(s) diluyente(s), uno o varios agente(s) de cohesión (a menudo denominados "glidant agents" por el experto en la técnica) tales como, a título no limitativo, la celulosa microcristalina o uno de sus derivados, una dextrina tal como la maltodextrina, una lactosa, un derivado de fosfato de calcio o un derivado de almidón, estando dicho(s) agente(s) de cohesión presente(s) en dicha composición según una fracción de masa que va de 0,1% a 40%.

- 30 Se utilizan estos agentes de cohesión para facilitar la fabricación de los comprimidos y mantener la friabilidad de estos últimos inferior a 1%. La fracción de masa de dicha composición según la invención del o de los agentes de cohesión puede estar comprendida entre 0,1% y 40% y, preferentemente, esta fracción de masa es inferior a 20%.

La composición farmacéutica según la invención puede contener proporciones variables de principio(s) activo(s), típicamente de 0,1% a 50%.

A título de ejemplo, se puede citar:

- 35 - antiulcerosos, tales como Famotidina, Omeprazol, Lanzoprazol,
- antieméticos, tales como Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Domperidone, Metoclopramide,
- antihipertensores, tales como Enalapril, Losartan, Candesartan, Valsartan, Lisinopril, Ramipril, Doxazosin, Terazosin,
- antihistamínicos, tales como Loratadine, Cetirizine,
- 40 - antipsicóticos, tales como Risperidona, Olanzapina, Quetiapina,
- antidepresores, tales como Paroxetina, Fluoxetina, Mirtazapina,
- analgésicos y antiinflamatorios, tales como Piroxicam,
- antihipercolesterolemias, tales como Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina,
- antimigrañas, tales como Zolmitriptán, Naratriptán, Rizatriptán, Sumatriptán,
- 45 - antiepilépticos, tal como Lamotrigina,
- antiparkinsonianos, tales como Selegilina, Apomorfina,
- ansiolíticos, tales como Diazepam, Lorazepam, Zolpidem,

- antiasmáticos, tales como Zafirlukast, Montelukast,
- agentes de la disfunción de la erección, tal como Sildenafil,
- antipiréticos, tales como Paracetamol, ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno, etc.

5 Se tendrá en cuenta que todos estos principios activos se pueden utilizar indiferentemente bajo su forma base o en forma de sales, de hidratos, de solvatos y de isómeros.

La composición farmacéutica según la invención puede contener por otro lado:

- agentes edulcorantes, tales como la sacarina de sodio o el aspartamo,
- agentes aromatizantes, y/o
- 10 - agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el estearil fumarato de sodio, el talco, un PEG, o derivados pulverulentos lipídicos tales como, por ejemplo, el tribehenato de glicerol.

Una forma galénica según la invención, que presenta una dispersión rápida en la boca, incluye un comprimido no recubierta (i.e. sin película) que está constituida de dicha composición farmacéutica tal como se define más arriba.

De manera general, estas formas galénicas según la invención son utilizables para un tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un organismo humano o animal.

15 La invención se refiere también a un procedimiento de fabricación tal como se reivindica en la reivindicación 11.

Preferentemente, se elige incorporar dicho(s) principio(s) activo(s) a la composición farmacéutica seguida de la pulverización, tal como se indica en la etapa d), en particular, en el caso en que bien dicho o uno al menos de dichos principios activos es sensible al agua.

20 Según la invención, dicho sistema autoemulsionable incluye en combinación, tal como se define más arriba, dicho(s) compuesto(s) filmógeno(s) hidrófilo(s), dicho(s) compuesto(s) anfifílico(s) lubricante(s), y dicho(s) compuesto(s) anfifílico(s) humectante(s).

Ventajosamente, la solución coloidal preparada en la etapa a) incluye una fracción de masa de dicho sistema autoemulsionable que es inferior o igual a 10%, y una fracción de masa de agua que es igual o superior a 90%.

25 Preferentemente, la solución coloidal obtenida en la etapa a) se calienta a una temperatura que va de 30° C a 70° C, para el empleo de la etapa b) a tal temperatura que va de 40° C a 70° C.

En efecto, la firma solicitante descubrió que esta gama de temperaturas permite ventajosamente optimizar la prehidratación de dichas partículas sólidas por humedecimiento y un comportamiento mejorado de la película de solución coloidal pulverizada, en comparación con una pulverización realizada a la temperatura ambiente (por ejemplo a 25°C).

30 También con carácter preferente, la viscosidad de dicha solución coloidal que se debe pulverizar en la etapa b) pertenece a un ámbito que va de 2 mPa.s a 40 mPa.s a 50° C, y las gotitas pulverizadas presentan un tamaño medio que va sensiblemente de 10 µm a 100 µm y, preferentemente, que va de 50 µm a 70 µm. Se tendrá en cuenta que esta pulverización es en realidad asimilable a una nebulización en el caso específico de gotitas cuyo tamaño medio varía sensiblemente de 10 a 50 µm.

35 Se tendrá en cuenta también que este tamaño reducido de las gotitas se adapta especialmente bien para la obtención de dicha película fina prehidratante según la invención que cubre en superficie dichas partículas sólidas sin hacerlos adherirse entre ellas.

40 Según otra característica de este procedimiento según la invención, la relación entre la densidad aparente de la composición obtenida en la etapa c) o d) y la densidad aparente de las partículas sólidas antes de la pulverización está comprendida entre 1 y 1,2.

Según otra característica de la invención, la composición farmacéutica así obtenida presenta, antes de la compresión, una densidad aparente que, medida según la Farmacopea Europea por medio de un volumenómetro de asentamiento (mediante 3 medidas de volúmenes aparentes V_0 , V_{10} y $V_{500} - V_{10}$ representativas de la aptitud al asentamiento), pertenece a un ámbito que va de 0,4 a 0,9 g/mL.

45 Además, dichas partículas revestidas de la película según la invención presentan, después de la pulverización y del secado, un aumento de tamaño que es inferior o igual a 20%.

Las características antes citadas de la presente invención, así como de otros, se comprenderán mejor con la lectura de la descripción siguiente de varios ejemplos de realización de la invención, dados con carácter ilustrativo.

EJEMPLOS:**1) Comprimido 1 “testigo” y comprimido 2 según la invención de tipo placebo:**

a) Preparación de los comprimidos:

5 Se prepararon comprimidos “testigo” y según la invención de dispersión rápida que son todos de tipo placebo, i.e. desprovistos de cualquier principio activo.

Estos comprimidos placebo “testigo” y según la invención están constituidas respectivamente por composiciones 1 y 2 pulverulentas que presentan las formulaciones siguientes en estado seco (en fracciones de masa en la tabla 1a siguiente):

Tabla 1a:

COMPOSICIONES	1	2
Partículas sólidas de excipientes:		
PHARMABURST® (diluyente a base de manitol)	76%	75,81%
Aroma de fresa	1%	1%
Aspartamo	1%	1%
estearil fumarato de sodio	2%	2%
Celulosa microcristalina (agente de cohesión)	20%	20%
Película de una solución coloidal después de secado a base de agua y del sistema autoemulsionable siguiente:		
Maltodextrina (compuesto hidrófilo filmógeno)	0%	0,08%
lauril sulfato de sodio (compuesto anfifílico lubricante)	0%	0,03%
“GELUCIRE 44/14” (compuesto anfifílico humectante)	0%	0,08%

10

Se tendrá en cuenta que la composición 1 “testigo” no ha sido prehidratada, de lo contrario a la composición 2 según la invención que se prehidrata por pulverización, sobre las partículas sólidas de excipientes, de la solución coloidal acuosa antes citada, que es de tipo aceite en agua y que se secó en estufa después de la pulverización.

15

La tabla 1b siguiente detalla la formulación utilizada para la obtención de esta solución coloidal acuosa (fracciones de masa):

Tabla 1b:

Maltodextrina	1,6%
Lauril sulfato de sodio	0,6%
“GELUCIRE 44/14”	1,6%
Agua	96,2%

20

Esta solución coloidal filmógena se calentó a 50° C luego se pulverizó finamente a esta misma temperatura según un volumen pulverizado igual a 5 mL, dado que su viscosidad a esta temperatura era de 3 mPa.s.

Además, las gotitas pulverizadas presentaban un tamaño medio que va sensiblemente de 50 µm a 70 µm.

Esta composición 2 obtenida es tal que las partículas de excipientes se revisten en superficie de una película de espesor reducido, de modo que las partículas así revestidas no formen un granulado (i.e. estas partículas no se adhieren entre sí a pesar de la pulverización y presentan después de esta última un tamaño sensiblemente idéntico a su tamaño inicial).

25

La tabla 2 siguiente menciona el volumen aparente y la densidad aparente de las composiciones 1 y 2 antes de la compresión de éstas.

Tabla 2:

COMPOSICIONES	1	2
Volumen aparente (cm ³)	190	186
Densidad aparente (g/cm ³)	0,526	0,537

5 Se tendrá en cuenta que la ausencia de granulación, que caracteriza la pulverización empleada para la obtención de la composición 2 según la invención, se traduce en una densidad aparente de esta composición 2 antes de la compresión que es casi sin cambios a raíz de la pulverización y al secado, i.e. sensiblemente iguales a 0,526 g/cm³.

Cada uno de estos comprimidos "testigo" y según la invención, de tipo redondo y plano, presenta un diámetro de 12 mm., un espesor medio de 2,8 mm, una masa media final de 320 mg, una dureza media de 21 Nétones y una friabilidad del orden de un 0,45%.

b) Ensayo "in vitro" de hidratación de estos comprimidos:

10 Se procedió a realizar ensayos comparativos de velocidad de hidratación de los seis comprimidos 1 "testigo" y de los otros seis comprimidos 2 "testigo" según la invención. Las condiciones seguidas para estos ensayos eran las siguientes:

- volumen V de cada comprimido: 317mm³, con V = área de la superficie de la parte superior plana del comprimido x altura del comprimido), y

15 - volumen de agua depositado sobre cada comprimido: 320 mm³.

Se depositaron 320 mm³ de agua a la superficie de cada comprimido, luego se midió el tiempo al final del cual toda el agua desapareció de la superficie de los comprimidos. Entonces se calculó la velocidad de hidratación, correspondiendo esta velocidad en realidad al tiempo necesario para que un mm³ de agua sea adsorbido por el comprimido correspondiente.

20 La tabla 3 presenta los resultados medios obtenidos:

Tabla 3:

COMPOSICIONES	1	2
Tiempo de absorción (en segundos)	33 s	20 s
Velocidad de hidratación (para 1 mm ³)	0,102 s/mm ³	0,0625 s/mm ³

25 Estos resultados ponen de manifiesto que los comprimidos 2 según la invención, que se obtienen por pulverización de dicha solución coloidal prehidratante sobre dichas partículas de excipientes sin emplear una granulación, adsorben el agua alrededor de 1,6 veces más rápidamente para 1 mm³ que los comprimidos 1 "testigo" que están desprovistas de tal solución coloidal prehidratante, lo que da testigo de una velocidad de hidratación claramente mejorada para estos comprimidos 2 según la invención.

2) Comprimidos 3 según la invención:

a) Preparación de los comprimidos 3:

30 Se prepararon composiciones farmacéuticas 3 pulverulentas según la invención de manera análoga a la descrita para las composiciones 2 placebo según la invención del § 1) más arriba, excepto que después de la pulverización de la solución coloidal acuosa sobre una premezcla de partículas sólidas de excipientes, se procedió a una dispersión de un principio activo en las partículas de excipientes revestidas de la película de pulverización. Cada composición 3 presenta la formulación siguiente en estado seco (en fracciones de masa en la tabla 4a siguientes):

35

Tabla 4a:

COMPOSICIÓN	3
Premezcla de partículas de excipientes revestida por pulverización:	
PHARMABURST® (diluyente a base de manitol)	78%
Aroma a menta	1%
Aspartamo	1%
“PRUV” (lubricante antiadherente para la aplicación)	4%
celulosa microcristalina “AVICEL Ph 200” (agente de cohesión)	10%
Película de una solución coloidal según la invención después de secado a base de agua y del sistema autoemulsionable siguiente:	
“PEG 4000” (compuesto hidrófilo filmógeno)	2%
lauril éter sulfato de sodio (compuesto anfifílico lubricante)	0,5%
“GELUCIRE 44/14” (compuesto anfifílico humectante)	0,5%
Glicerina	2%
Risperidona (principio activo)	1%

La tabla 4b siguiente detalla la formulación utilizada para la obtención de esta solución coloidal acuosa (fracciones de masa):

5

Tabla 4b:

“PEG 4000”	20%
Lauril éter sulfato de sodio	5%
“GELUCIRE 44/14”	5%
Glicerina	20%
Agua	50%

Esta solución coloidal filmógena se calentó a 50° C luego se pulverizó en finas gotitas sobre las partículas de excipientes en movimiento a esta misma temperatura, según un volumen pulverizado igual a 10 mL.

10

Se produjeron estas finas gotitas mediante una boquilla de pulverización clásica de tipo de cono hueco. Los ensayos pusieron de manifiesto que la duración necesaria y suficiente para pulverizar estos 10 mL de solución coloidal sobre las partículas de excipientes era de 3 minutos.

El protocolo operativo seguido era el siguiente:

15

- se agitó la premezcla de partículas de excipientes que se deben revestir (esta premezcla estando desprovista de principio activo), mediante un mezclador planetario con o sin doble cubierta; luego
- se pulverizó la solución coloidal filmógena durante 3 minutos, sobre esta premezcla de excipientes en movimiento; luego
- se midió la humedad residual de las partículas así revestidas, que era del orden de 7%; luego
- se secó durante 5 horas en estufa, a una temperatura de 50° C, las partículas de la premezcla revestidas de esta solución coloidal, seguida de la pulverización; luego

20

- se midió la humedad residual de las partículas revestidas y secadas, que era del orden de 2,6%; luego

- se procedió a la dispersión por mezclado del principio activo, lubricando el conjunto.

Se tendrá en cuenta que la ausencia de granulación, que caracteriza la pulverización empleada para la obtención de la composición 3, se traduce en una densidad aparente de esta composición 3 antes de la compresión que se mantiene sin cambios a raíz de la pulverización y del secado.

- 5 Se tendrá en cuenta también que se podría utilizar prácticamente el mismo protocolo, para la obtención de una composición en la cual la pulverización de la solución coloidal se efectúa directamente sobre las partículas sólidas que incorporan el principio activo además de los excipientes.

Después de la compresión, se obtuvieron comprimidos 3 según la invención de dispersión rápida en la boca, que contienen cada uno 1 mg de Risperidona como principio activo.

- 10 Cada comprimido 3 presenta una masa final de 100 mg, una dureza media de 21 Nétwtones, un espesor de 2,2 mm y una friabilidad del orden de 0,45%.

b) Ensayo *in vivo* de hidratación de estos comprimidos 3:

- 15 Se procedió a realizar ensayos de hidratación sobre seis individuos humanos. Se determinó la velocidad de hidratación de estos comprimidos 3 según la invención, estando definida aquí como la duración necesaria para obtener la desintegración o dispersión en la boca de estos comprimidos por la acción de la saliva, realizando una media sobre los seis individuos. Así se obtuvo para estos comprimidos 3 una velocidad de hidratación de 25 segundos.

3) Comprimidos 6 según la invención:

a) Preparación de los comprimidos 6:

- 20 Se prepararon composiciones farmacéuticas 6 pulverulentas según la invención de manera análoga a la descrita en el § 2) descrito más arriba. Cada composición 6 presenta la formulación siguiente en estado seco (en fracciones de masa en la tabla 7):

Tabla 7

COMPOSICIÓN	6
Premezcla de partículas de excipientes revestida por pulverización:	
Eritritol (diluyente)	59,87%
Aroma de fresa	1,5%
Aspartamo	1%
“PRUV” (lubricante antiadherente para la aplicación)	2%
celulosa microcristalina “AVICEL Ph 200” (agente de cohesión)	20%
Película de una microemulsión acuosa según la invención después de secado a base de agua y del sistema autoemulsionable siguiente:	
“PEG 1500” (compuesto hidrófilo filmógeno)	1%
“GELUCIRE 50/13” (compuesto anfifílico humectante)	5,5%
Estearato de magnesio (compuesto anfifílico lubricante)	2%
Lauril sulfato de sodio (compuesto anfifílico lubricante)	1%
Loperamida (principio activo)	6,13%

- 25 Se tendrá en cuenta que la ausencia de granulación, que caracteriza la pulverización aplicada para la obtención de la composición 6, se traduce en una densidad aparente de esta composición 6 antes de la compresión que se mantiene sin cambios a raíz de la pulverización y al secado.

Después de la compresión, se obtuvieron comprimidos 6 según la invención de dispersión rápida en la boca, que contienen cada uno 2 mg de Loperamida como principio activo.

- 30 Cada comprimido 6 presenta una masa final de 166 mg, una dureza media de 22 Nétwtones, un espesor de 2,08 mm

y una friabilidad del orden de 0,75%.

b) Ensayo *in vivo* de hidratación de estos comprimidos 6:

Se procedió a realizar ensayos de hidratación sobre seis individuos humanos, procediendo tal como se describe en el § 2) descrito más arriba. Así se obtuvo para estos comprimidos 6 una velocidad de hidratación de 19 segundos.

5 **4) Comprimidos 10 según la invención:**

a) Preparación de los comprimidos 10:

Se prepararon composiciones farmacéuticas 10 pulverulentas según la invención de manera análoga a la descrita en el § 2) descrito más arriba. Cada composición 10 presenta la formulación siguiente en estado seco (en fracciones de la masa en la tabla 11 siguiente):

10

Tabla 11

COMPOSICIÓN	10
Premezcla de partículas de excipientes revestida por pulverización:	
Manitol (diluyente)	32,77%
Sorbitol (diluyente)	15%
Aroma a menta	1%
Aspartamo	2%
celulosa microcristalina "AVICEL Ph 200" (agente de cohesión)	10%
Película de un microemulsión acuosa según la invención después de secado a base de agua y del sistema autoemulsionable siguiente:	
"PEG 1500" (compuesto hidrófilo filmógeno)	3%
"Poloxamer 188" (compuesto anfifílico humectante)	0,6%
"Estearato de magnesio" (compuesto anfifílico lubricante)	2%
"GELUCIRE 44/14" (compuesto anfifílico humectante)	0,3%
Ibuprofeno (principio activo)	33,33%

Se tendrá en cuenta que la ausencia de granulación, que caracteriza esta pulverización, se traduce en una densidad aparente de esta composición 10 antes de la compresión que se mantiene sin cambios a raíz de la pulverización y el secado.

15 Después de la compresión, se obtuvieron comprimidos 10 según la invención de dispersión rápida en la boca, que contienen cada uno 200 mg de Ibuprofeno como principio activo. Cada comprimido 10 presenta una masa final de 600 mg, una dureza media de 21 Nétwtones, un espesor de 2,07 mm y una friabilidad del orden de 0,7%.

b) Pruebas *in vivo* de hidratación de estos comprimidos 10:

20 Se procedió a realizar ensayos de hidratación sobre seis individuos humanos, procediendo tal como se describe en el § 2) descrito más arriba. Así se obtuvo para estos comprimidos 10 una velocidad de hidratación de 28 segundos.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica pulverulenta utilizada para constituir después de la compresión una forma galénica de dispersión rápida en la boca, incluyendo dicha composición partículas sólidas a base de una mezcla de excipientes que incluye al menos un diluyente elegido entre una dextrina, una maltodextrina, lactosa, sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol, eritritol, maltitol, lactitol y fructosa, estando dichas partículas revestidas de una película a base de una solución coloidal acuosa que está prevista para prehidratar dicha composición, de tal modo que dichas partículas así revestidas sean libres unas con respecto a otras en dicha composición, incluyendo dicha solución coloidal un sistema autoemulsionable que incluye en combinación al menos un compuesto filmógeno hidrófilo, al menos un compuesto anfifílico lubricante, y al menos un compuesto anfifílico humectante, en la cual:
- 5
- 10 - dicho al menos compuesto filmógeno hidrófilo es un carbohidrato elegido del grupo constituido por maltodextrinas, dextrinas, sorbitol, manitol y xilitol o un polietilenglicol de masa molecular media en peso Mw que va de 1000 g/mol a 6000 g/mol,
- dicho al menos compuesto anfifílico lubricante se elige del grupo constituido por lauril éter sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio, y estearato de magnesio, y
- 15 - dicho al menos compuesto anfifílico humectante se elige entre un lauroil macrogolglucérido, tal como un lauroil macrogol-32 glicérido (Gelucire®44/14), y un estearoil macrogolglucérido, tal como un estearoil macrogol-32 glicérido (Gelucire®50/13),
- y en la cual la relación de masa solución coloidal/partículas destinadas a recibir dicha solución coloidal es inferior o igual a 10%.
- 20 2.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la fracción de masa de dicha solución coloidal en estado seco en dicha composición pertenece a un ámbito que va de 0,01% al 10%.
- 3.- Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque la fracción de masa de dicha solución coloidal en estado seco en dicha composición pertenece a un ámbito que va de 0,1% a 5%.
- 4.- Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque la fracción de masa de dicha solución coloidal en estado seco en dicha composición pertenece a un ámbito que va de 0,5% a 3%.
- 25 5.- Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho diluyente o cada diluyente es soluble en el agua, estando dicho(s) diluyente(s) presente(s) en dicha composición según una fracción de masa total que va de 30% a 90%.
- 6.- Composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque dicho, o uno al menos de dichos diluyentes, es un diluyente soluble en el agua que se elige del grupo constituido por dextrinas y maltodextrinas.
- 30 7.- Composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque dicho, o uno al menos de dichos diluyentes, incluye un derivado de azúcares elegido del grupo constituido por lactosa, sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol, eritritol, maltitol, lactitol y fructosa.
- 8.- Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha mezcla de excipientes incluye, por otro lado, al menos un agente de cohesión, tal como la celulosa microcristalina, las carboximetilcelulosas sódicas, las carboximetilcelulosas de calcio, las croscarmelosas, la dextrina, la lactosa, estando dicho(s) agente(s) de cohesión presente(s) en dicha composición según una fracción de masa que va de 0,1% a 40%.
- 35 9.- Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque incluye al menos un principio activo en estado dispersado en dicha mezcla de excipientes.
- 40 10.- Forma galénica de dispersión rápida en la boca y que incluye un comprimido no recubierta, caracterizada porque dicho comprimido está constituida por una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 45 11.- Procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque incluye las siguientes etapas:
- a) se prepara una solución coloidal acuosa de tipo aceite en agua o agua en aceite que comprende, por una parte, una fase acuosa y, por otra parte, un sistema autoemulsionable tal como se define en la reivindicación 1,
- b) se pulveriza la solución coloidal obtenida en a):
- 50 (i) sobre partículas sólidas constituidas de un principio activo dispersado en una mezcla de excipientes que incluyen al menos un diluyente elegido entre una dextrina, una maltodextrina, la lactosa, la sacarosa, la trehalosa, el manitol, el sorbitol, el eritritol, el maltitol, el lactitol y la fructosa, o

- (ii) sobre partículas sólidas solamente constituidas de dicha mezcla de excipientes que incluyen al menos un diluyente elegido entre una dextrina, una maltodextrina, la lactosa, la sacarosa, la trehalosa, el manitol, el sorbitol, el eritritol, el maltitol, el lactitol y la fructosa,

5 de tal manera que la relación de masa (solución coloidal pulverizable/partículas destinadas a recibir dicha solución coloidal) sea inferior o igual a 10%;

c) se seca la solución coloidal pulverizada en b) para la obtención:

- en el caso (i), de dicha composición farmacéutica constituida de dichas partículas sólidas que incluyen dicho principio activo que se revisten de una película; o
 - en el caso (ii), de una composición intermedia constituida de dichas partículas sólidas de excipientes que se revisten de dicha película, luego
- 10

d) opcionalmente, en ese caso (ii), se dispersa dicho principio activo en dicha composición intermedia obtenida en c) para la obtención de dicha composición farmacéutica.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque dicha solución coloidal preparada en la etapa a) incluye:

- una fracción de masa de dicho sistema autoemulsionable inferior o igual a 10%, y
 - una fracción de masa de agua igual o superior a 90%.
- 15

13.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado porque se aplica la etapa b) a una temperatura que va de 40° C a 70° C.

14.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque la relación entre la densidad aparente de la composición obtenida en la etapa c) o d) y la densidad aparente de las partículas sólidas antes de la pulverización está comprendido entre 1 y 1,2.

20