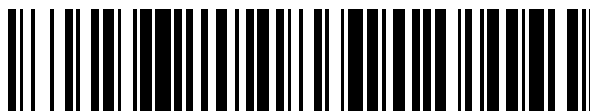


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 371**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012** **E 12188344 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2719373**

54 Título: **Formulación de forma farmacéutica sólida de disgregación rápida que comprende carbonato de calcio funcionalizado y método para su fabricación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

OMYA INTERNATIONAL AG (100.0%)
Baslerstrasse 42
4665 Oftringen, CH

72 Inventor/es:

GERARD, DANIEL E.;
SCHÖLKOPF, JOACHIM;
GANE, PATRICK A.C.;
STIRNIMANN, TANJA;
ALLES, RAINER;
PUCHKOV, MAXIM y
HUWYLER, JÖRG

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 628 371 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

Formulación de forma farmacéutica sólida de disgregación rápida que comprende carbonato de calcio funcionalizado y método para su fabricación

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación de forma farmacéutica sólida de disgregación rápida y al método de su fabricación. La formulación de forma farmacéutica sólida de disgregación rápida puede proporcionar un principio activo o un precursor inactivo de forma sencilla en forma de comprimidos en la cavidad oral mediante disgregación rápida en un entorno acuoso. De acuerdo con la Farmacopea Internacional: "la disgregación se define como el estado donde no queda residuo del comprimido o cápsula, excepto los fragmentos de revestimiento no disueltos o cubierta de cápsula, sobre el tamiz del aparato de ensayo o, si quedara cualquier otro residuo, consiste en una masa blanda que no tiene núcleo no humedecido palpablemente firme". [Fuente: Farmacopea Internacional, WHO, 2011].

10
15

Antecedentes de la invención

Existen diversos tipos de medicinas para administración oral. Dichas medicinas engloban comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes y geles, entre otros. No obstante, dichas medicinas para administración oral pueden provocar problemas como los mencionados a continuación. Los pacientes geriátricos, pediátricos y los que presentan ciertas dificultades para tragar, por ejemplo, capacidad de ingestión disminuida, presentan problemas con la ingesta de comprimidos y cápsulas. Como sucede con los gránulos y los polvos, pueden provocar una sensación desagradable en la boca o pueden, cuando la ingesta se produce de forma no coordinada, inhalarse por error y terminar en el tracto respiratorio o en los pulmones, provocando irritaciones, indisposiciones o incluso dolor. Además, no se pueden tomar sin un líquido, tal como agua, ya que dicho líquido es necesario para la dosificación. Los jarabes o los geles son difíciles de dosificar sin ningún medio de ayuda, por ejemplo, cucharas o jeringas, y esto dificulta que en personas mayores o niños se pueda medir la dosis de forma correcta.

20
25
30

Por tanto, la demanda de formas farmacéuticas de disgregación rápida por vía oral, tales como comprimidos, mini-comprimidos, gránulos o microgránulos, ha aumentado en los últimos años. Los comprimidos de disgregación rápida por vía oral, cuando se colocan en la boca y se dispersan de forma rápida en la saliva sin necesidad de líquido y se pueden tragar de forma sencilla, proporcionan una forma de auto-administración y dosificación simple. Para dichos comprimidos, la Farmacopea europea (01/2008: 1154) adoptó la expresión comprimidos bucodispersables con la siguiente definición: "comprimidos bucodispersables son comprimidos no revestidos destinados a su colocación en la boca donde se dispersan rápidamente antes de que la persona se los trague".

35
40

La disgregación tiene lugar en 3 minutos. La *Food and Drug Administration* (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos) estadounidense requiere un tiempo de disgregación *in vitro* de aproximadamente 30 segundos o menos. Esta forma farmacéutica, por tanto, no solo resulta apropiada para pacientes geriátricos o pediátricos, sino también para pacientes con enfermedades mentales, postrados en cama, discapacitados o pacientes con enfermedades subyacentes, que impiden la capacidad de tragar con náuseas y vómitos permanentes, y pacientes que viajan y no cuentan con un fácil acceso al agua.

45
50

Para la disgregación y la disolución rápida de los comprimidos, la Farmacopea europea (01/2008: 1154) adoptó la expresión comprimidos dispersables con la siguiente definición: "Los comprimidos dispersables son comprimidos no revestidos o revestidos con película cuyo destino es la dispersión en agua antes de la administración, proporcionando una dispersión homogénea". Los comprimidos dispersables se disgregan en 3 minutos, usando agua a 15-25 °C.

55
60

Dichos comprimidos bucodispersables, también conocidos como (ODT) o comprimidos de dispersión rápida conocidos como (FDT) se pueden preparar mediante diferentes técnicas, tales como secado por congelación, moldeo, secado por pulverización, extrusión en masa o compresión. Dependiendo de la técnica y composición, las formas finales tienen diversas propiedades de disolución, tales como una disolución rápida al tiempo que de forma simultánea tienen una baja resistencia mecánica, es decir, baja dureza, y por tanto elevada friabilidad. Otras desventajas son costes de producción elevados, bajo contenido en fármaco y posiblemente también limitaciones en cuanto a estabilidad.

65
70

Una propiedad adicional de los ODT y FDT debería ser, que tienen dureza y/o friabilidad suficiente. La dureza se requiere para la presión ejercida sobre la forma de comprimido de un envase PTP (Envase que Experimenta Presión), y se requiere una buena friabilidad cuando los comprimidos se embotellan o transportan en recipientes para minimizar la abrasión. Además de esto, se requiere la dureza si los comprimidos son para revestimiento de película. Con frecuencia, esto supone una gran necesidad en la medida en que esto afecta a la estabilidad y, como consecuencia de ello, al período de caducidad del producto.

75
80

Actualmente en el comercio existen diversos productos de disolución rápida. Los documentos US 4.134.943, US 5.595.761, US 5.635.210, US 5.807.576 y US 6.066.337 se refieren a comprimidos de disolución rápida, a formas farmacéuticas y a métodos para la producción de los mismos. La matriz de soporte en forma de partículas se preparó a partir de gelatina hidrolizada y no hidrolizada. Antes de la formación de la matriz de soporte en forma de partículas para dar lugar al comprimido, se añade un fármaco, una medicación o una sustancia farmacéutica, y cualquier agente aromatizante deseado. Opcionalmente, se añade un material efervescente para contribuir a la

85
90

etapa inicial de disgregación de las partículas del comprimido. Además, los comprimidos pueden comprender uno o más excipientes que se pueden escoger entre los conocidos en la técnica, incluyendo aromatizantes, diluyentes, colorantes, aglutinantes, cargas, vehículos de compactación, agentes efervescentes y disgregantes no efervescentes. Los comprimidos pueden formarse por compactación directa.

5 El documento WO 2010/037753 del mismo solicitante se refiere a un carbonato de calcio modificado en superficie como nuevo vehículo de principio activo de liberación controlada. El carbonato de calcio con superficie modificada se preparó para dar lugar a comprimidos, pasta de dientes y bombas de baño o comprimidos de baño. No obstante dichos comprimidos, bombas de baño o comprimidos de baño, no se disuelven de forma rápida, sino más bien lo contrario, requieren varios minutos para la disolución.

10 Los problemas mencionados anteriormente se han resuelto ahora gracias a la presente invención.

Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas de disgregación rápida en forma de un comprimido que comprende carbonato de calcio sintético y/o natural (FCC) como nuevo excipiente farmacéutico. Dichos comprimidos de disgregación rápida en el interior de la cavidad bucal también se conocen como comprimidos de disgregación o dispersión por vía oral (ODT) o como comprimidos de disolución rápida por vía oral (FDT). Dichos ODT o FDT son formas sólidas de dosificación unitaria-independiente, que se dispersan o disuelven de forma instantánea en un medio acuoso tal como la saliva. No obstante, las formas farmacéuticas de disolución rápida de la presente

20 invención no se limitan únicamente a la administración oral o intrabucal. Las formas farmacéuticas de disgregación rápida también se pueden disolver en otro medio acuoso tal como agua corriente, té o zumos. Las formas farmacéuticas de disolución rápida que comprenden carbonato de calcio sintético y/o natural funcionalizado (FCC) son, por tanto, útiles en los campos farmacéutico y de confitería. El carbonato de calcio sintético y/o natural (FCC) se puede preparar a partir de carbonato de calcio molido natural que comprende carbonato de calcio sintético o mineral,

25 en ocasiones también denominado carbonato de calcio precipitado, o mezclas del mismo.

La presente invención también comprende un método para la preparación de la formación de dosificación de disgregación rápida en forma de un comprimido mediante compresión directa, extrusión, granulado o compactación en rodillos.

30 La presente invención se refiere también al uso de un FCC en una forma farmacéutica de disgregación rápida.

Descripción de la invención

35 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas de disgregación rápida en la cavidad bucal en forma de un comprimido que comprende carbonato de calcio sintético y/o natural funcionalizado (FCC) como nuevo excipiente farmacéutico. Las formas farmacéuticas de disgregación rápida de la presente invención comprenden carbonato de calcio sintético o natural funcionalizado o mezclas funcionalizadas de carbonatos de calcio sintéticos o naturales, al menos un principio activo y al menos un disgregante, donde dicho carbonato de calcio sintético o natural funcionalizado es un producto de reacción de carbonato de calcio sintético o natural o sus mezclas con dióxido de

40 carbono y uno o más ácidos, donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante tratamiento con ácido y/o se suministra a partir de una fuente externa, donde al menos un disgregante se escoge entre el grupo que comprende gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón o mezclas de los mismos y donde el comprimido tiene una dureza dentro del intervalo de 40 a 100 N y una resistencia frente a la tracción correspondiente dentro del intervalo de 0,4 a 1,3 MPa y el comprimido se disgrega en menos de o en 3

45 minutos, preferentemente en menos de o en 2 minutos, más preferentemente menos de 1 minuto, incluso más preferentemente menos de o en 30 segundos, cuando se introduce en un entorno acuoso. Los tiempos de disgregación puede incluso rebajarse a 20 segundos o menos, tales como el tiempo de disgregación entre e incluyendo de 10 a 20 segundos.

La fuente de carbonato de calcio natural para la preparación de carbonato de calcio funcionalizado (FCC) se escoge entre el grupo de mármol, calcita, yeso, caliza y dolomita y/o mezclas de los mismos.

50 En una realización particular, el carbonato de calcio sintético para la preparación del carbonato de calcio funcionalizado es carbonato de calcio precipitado (PCC) que comprende formas cristalinas mineralógicas de aragonita, vaterita y/o calcita, especialmente PCC prismáticas, romboédricas o escalenoédricas o mezclas de las mismas.

55 El proceso de preparación del carbonato de calcio sintético y/o natural funcionalizado (FCC) se describe a continuación.

En una realización preferida, el carbonato de calcio sintético o natural se muele antes del tratamiento con uno o más ácidos y dióxido de carbono. La etapa de molienda se lleva a cabo con cualquier dispositivo de molienda convencional tal como un molino de molienda conocido por la persona experta.

60 En un proceso preferido, el carbonato de calcio sintético o natural, bien se divide de forma fina, tal como molienda, o no, o bien se suspende en agua. Preferentemente, la suspensión tiene un contenido de carbonato de calcio natural o sintético dentro del intervalo de un 1 % en peso a un 80 % en peso, más preferentemente de un 3 % en peso a un 60 % en peso, y aún más preferentemente de un 5 % en peso a un 40 % en peso, basado en el peso de la suspensión.

65 En una etapa siguiente, se añade un ácido a la suspensión acuosa que contiene el carbonato de calcio natural y/o sintético. Preferentemente, el ácido tiene un pK_a a 25 °C de 2,5 o menos. Si el pK_a es 0 o menos, el ácido

preferentemente se escoge entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de los mismos. Si el pK_a a 25 °C es de 0 a 2,5, el ácido o su sal metálica se escogen preferentemente entre H_2SO_3 , $HSO_4^-M^+$, H_3PO_4 , $H_2PO_4^-M^+$ o sus mezclas, donde M^+ puede ser Na^+ y/o K^+ .

- 5 En otra realización, el ácido es preferentemente ácido fosfórico en combinación con ácido acético, fórmico o cítrico o una de sus sales.

Más preferentemente, el ácido es ácido fosfónico solo.

- 10 Se pueden añadir uno o más ácidos a la suspensión en forma de solución concentrada o disolución más diluida. Preferentemente, la relación molar del ion H_3O^+ con respecto al carbonato de calcio natural o sintético es de 0,1 a 2.

Como alternativa, también es posible añadir el ácido al agua antes de suspender el carbonato de calcio natural o sintético.

- 15 En la siguiente etapa, se trata el carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono. Si se usa un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o un ácido de fuerza media para el tratamiento con ácido del carbonato de calcio natural o sintético, el dióxido de carbono se forma de manera automática. Alternativa o adicionalmente, el dióxido de carbono se puede proporcionar a partir de una fuente externa.

- 20 El tratamiento con ácido y el tratamiento con dióxido de carbono se pueden llevar a cabo de forma simultánea, lo cual es el caso cuando se usa un ácido fuerte. También es posible llevar a cabo en primer lugar el tratamiento ácido, por ejemplo, con un ácido de fuerza media que tenga un pK_a dentro del intervalo de 0 a 2,5, seguido de tratamiento con dióxido de carbono suministrado a partir de una fuente externa.

- 25 Preferentemente, la concentración de dióxido de carbono gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, tal que la relación (volumen de suspensión):(volumen de CO_2 gaseoso) sea de 1:0,05 a 1:20, incluso más preferentemente de 1:0,05 a 1:5.

- 30 En una realización preferida, la etapa de tratamiento con ácido y/o la etapa de tratamiento con dióxido de carbono se repiten al menos una vez, más preferentemente varias veces.

- 35 Después del tratamiento con ácido y del tratamiento con dióxido de carbono, el pH de la suspensión acuosa, medido a 20 °C, naturalmente alcanza un valor mayor de 6,0, preferentemente mayor de 6,5, más preferentemente mayor de 7,0, incluso más preferentemente mayor de 7,5, preparando de este modo el carbonato de calcio sintético o natural funcionalizado como una suspensión acuosa que tiene un pH mayor de 6,0, preferentemente mayor de 6,5, más preferentemente mayor de 7,0, incluso más preferentemente mayor de 7,5. Si se deja que la suspensión acuosa alcance el equilibrio, el pH es mayor de 7. Un pH mayor de 6,0 se puede ajustar sin adición de una base cuando se continúa la agitación de la suspensión acuosa durante un período de tiempo suficiente, preferentemente de 1 hora a 40 10 horas, más preferentemente de 1 a 5 horas.

- 45 Alternativamente, antes de alcanzar el equilibrio, que tiene lugar a un pH mayor de 7, el pH de la suspensión acuosa se puede aumentar hasta un valor mayor de 6, mediante adición de una base antes del tratamiento con dióxido de carbono. Se puede usar cualquier base convencional tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

- 50 Los detalles adicionales sobre la preparación del carbonato de calcio natural funcionalizado se divulgan en el documento WO 00/39222 y el documento US 2004/0020410 A1, donde se describe carbonato de calcio natural funcionalizado como carga para la fabricación de papel, incluyéndose el contenido de estas referencias en la presente solicitud.

- 55 Además, se divulga un proceso diferente para la preparación de carbonato de calcio natural funcionalizado apropiado para la presente invención en el documento EP 2 264 108 del mismo solicitante, incluyéndose el contenido de la presente referencia en la presente solicitud. Básicamente, el proceso para la preparación de un carbonato de calcio funcionalizado en un entorno acuoso comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar al menos un carbonato de calcio natural molido (GNCC);
- b) proporcionar al menos un ácido soluble en agua;
- c) proporcionar CO_2 gaseoso;
- d) poner en contacto dicho GNCC de la etapa a) con dicho ácido de la etapa b) y con dicho CO_2 de la etapa c);

- 60 caracterizado por que:

- 65 (i) dicho(s) ácido(s) de la etapa b) tiene(n) cada uno un valor de pK_a mayor que 2,5 y menor o igual que 7, cuando se mide a 20 °C, asociado con la ionización de su primer hidrógeno disponible, y el correspondiente anión formado sobre la pérdida del primer hidrógeno disponible capaz de formar sales de calcio solubles en agua;

(ii) tras el contacto de dicho(s) ácido(s) con dicho GNCC, se proporciona de forma adicional al menos una sal soluble en agua, que en el caso de una sal que contiene hidrógeno tiene un pKa mayor de 7, cuando se mide a 20 °C, asociado a la ionización del primer hidrógeno disponible, y el anión de sal que es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua.

5 El carbonato de calcio natural molido se escoge entre el grupo que consiste en mármol, yeso, calcita, caliza y mezclas de los mismos. Los tamaños de partícula apropiados de GNCC se pueden encontrar fácilmente en la referencia citada, así como también en ácidos solubles en agua, por ejemplo, partículas de diámetro mediano de peso de 0,01 a 10 μm , y ácidos escogidos entre ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y mezclas de los mismos.

15 Similarmente, se obtiene carbonato de calcio precipitado y funcionalizado. Como se aprecia con detalle en el documento EP 2 070 991 B1 del mismo solicitante, donde se obtiene carbonato de calcio precipitado y funcionalizado por medio de contacto entre carbonato de calcio precipitado y iones H_3O^+ con aniones que se solubilizan en el medio acuoso y que son capaces de formar sales de calcio insolubles en agua, en un medio acuoso para formar una suspensión de carbonato de calcio precipitado y funcionalizado, donde dicho carbonato de calcio precipitado y funcionalizado comprende una sal de calcio al menos parcialmente cristalina e insoluble de dicho anión formado sobre la superficie de al menos parte del carbonato de calcio precipitado.

20 Dichos iones de calcio solubilizados corresponden a un exceso de iones de calcio solubilizados con respecto a los iones de calcio solubilizados generados de forma natural en disolución del carbonato de calcio precipitado por medio de iones H_3O^+ , donde dichos iones H_3O^+ se proporcionan únicamente en forma de un contraión con respecto al anión, es decir, mediante la adición del anión en forma de un ácido o una sal de ácido que no es de calcio, y en ausencia de cualquier ión de calcio adicional o fuente de generación de iones de calcio.

25 Dicho exceso de iones de calcio solubilizados se proporciona preferentemente mediante la adición de una sal de calcio ácida o neutra soluble o mediante la adición de un ácido o una sal que no es de calcio ácida o neutra que genera una sal de calcio ácida o neutra soluble *in situ*.

30 Dichos iones de H_3O^+ se pueden proporcionar mediante la adición de un ácido a una sal de ácido de dicho anión, o la adición de un ácido o una sal de ácido que simultáneamente sirve para proporcionar todo o parte de dicho exceso de iones de calcio solubilizados.

35 En una realización preferida de la preparación del carbonato de calcio sintético o natural funcionalizado, se hace reaccionar el carbonato de calcio natural o sintético con el ácido y/o dióxido de carbono en presencia de al menos un compuesto escogido entre el grupo que consiste en sulfatos de aluminio, silicato, sílice, hidróxido de aluminio, aluminato de metal alcalino tal como aluminato de sodio o potasio, óxido de magnesio, o sus mezclas. Preferentemente, se escoge al menos un silicato a partir de un silicato de aluminio, silicato de calcio o silicato de metal alcalino térreo. Estos componentes se pueden añadir a una suspensión acuosa que comprende carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado antes de la adición del ácido y/o dióxido de carbono.

45 Alternativamente, se pueden añadir silicato y/o sílice y/o hidróxido de aluminio y/o aluminato alcalino térreo y/o componente(s) de óxido de magnesio a la suspensión acuosa de carbonato de calcio natural o sintético al tiempo que haya comenzado la reacción de carbonato de calcio natural o sintético con un ácido y dióxido de carbono. Los detalles adicionales sobre la preparación del carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado en presencia de al menos un silicato y/o sílice y/o hidróxido de aluminio y/o componente(s) de aluminato alcalino térreo se divulgan en el documento WO 2004/083316, incluyéndose el contenido de esta referencia en la presente solicitud.

50 El carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado se puede mantener en suspensión, opcionalmente se puede estabilizar por medio de un dispersante. Se pueden usar dispersantes convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Un dispersante preferido es el poli(ácido acrílico) o el poli(ácido acrílico) parcial o totalmente neutralizado.

55 Alternativamente, la suspensión acuosa descrita anteriormente se puede secar, obteniéndose de este modo el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado y sólido (es decir, seco o que contiene tan poca agua que no está en forma fluida) en forma de gránulos o polvo.

60 En una realización preferida, el carbonato de calcio natural o sintético tiene un área superficial específica BET de 5 m^2/g a 200 m^2/g , preferentemente de 15 m^2/g a 150 m^2/g , más preferentemente de 40 m^2/g a 100 m^2/g , medido usando nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277:2010.

Además, es preferible que el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado tenga un diámetro de grano mediano en peso de 0,1 a 50 μm , preferentemente de 0,5 a 25 μm , más preferentemente de 0,8 a 20 μm , incluso más preferentemente de 1 a 15 μm , medido usando un lecho grande Malvern Mastersizer X.

65 En una realización preferida, el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado (FCC) tiene un área superficial específica BET dentro del intervalo de 5 m^2/g a 200 m^2/g y un diámetro de grano mediano en peso dentro del

intervalo de 0,1 μm a 50 μm . Más preferentemente, el área superficial específica está dentro del intervalo de 15 m^2/g a 75 m^2/g y el diámetro de grano mediano en peso está dentro del intervalo de 0,5 μm a 25 μm . Incluso más preferentemente, el área superficial específica está dentro del intervalo de 25 m^2/g a 55 m^2/g y el diámetro de grano mediano en peso está dentro del intervalo de 1 μm a 15 μm .

5 Mediante el proceso anterior, se modifica el carbonato de calcio natural o sintético para mejorar por un lado la porosidad del FCC y por otro, manipular con el fin de generar un aumento del área superficial. El FCC absorbe agua a una tasa más rápida en comparación con el carbonato de calcio convencional y es capaz de absorber diez veces más fluido que el carbonato de calcio convencional. Se hace referencia a C.J. Ridgway et al. "Modified calcium carbonate coatings with rapid absorption and extensive liquid uptake capacity", Colloids and Surfaces A: "Physicochemical and Engineering Aspects, vol 236, nº. 1-3, pp. 91-102, Abril de 2004.

10 En este sentido, se piensa que, debido a la estructura de intra-poros e inter-poros del carbonato de calcio funcionalizado, este material es un agente superior para transportar líquidos a través de los poros de manera más rápida con el tiempo, con respecto al carbonato de calcio no funcionalizado.

15 De este modo, las características de absorción y liberación se pueden controlar mediante el tamaño de poro y/o volumen de poro y/o área superficial.

20 **La Figura 1(a)** es un dibujo SEM de FCC de la presente invención con una barra de escala de 50 μm .
La Figura 1(b) es un dibujo SEM de FCC de la presente invención con una barra de escala de 50 μm .
La Figura 1(d) es un dibujo SEM de FCC de la presente invención con una barra de escala de 50 μm .
La Figura 1(d) es un diagrama de porosimetría de mercurio ilustrativo de FCC de la presente invención.

25 La Figura 1(a-c) muestra dibujos SEM de FCC con diferentes aumentos. El tamaño de las partículas de FCC fue de alrededor de 7 μm . Las partículas mostraron una multitud de lamelas finas que formaron una malla porosa.

30 Preferentemente, el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado tiene una porosidad intra-particular dentro del intervalo de 20 % en volumen a 99 % en volumen, preferentemente de 30 % en volumen a 70 % en volumen, más preferentemente de 40 % en volumen a 60 % en volumen, calculado a partir de medición de porosimetría de mercurio. A partir de una curva de distribución de tamaño de poro de derivado bimodal, el punto más bajo entre los picos indica el diámetro donde se pueden separar los volúmenes de poro intra- e inter-particulares. El volumen de poros en diámetros mayores que este diámetro es el volumen de poros asociado a los poros inter-particulares. El volumen total de poros menos el volumen de poros inter-particular proporciona el volumen de poro intra-particular a partir del cual se puede calcular la porosidad intra-particular, preferentemente como fracción del volumen de material sólido, como se describe en Transport in Porous Media (2006) 63: 239-259.

35 De este modo, la porosidad intra-particular determinada como volumen de poros por volumen de partícula unitario se encuentra dentro del intervalo de 20 % en volumen a 99 % en volumen, preferentemente de 30 % en volumen a 80 % en volumen, más preferentemente de 40 % en volumen a 70 % en volumen, del modo más preferido de 50 % en volumen a 65 % en volumen.

40 Como ya se ha mencionado, la absorción y liberación de los líquidos se controla esencialmente mediante el tamaño de poro, donde el tamaño de poro interno se define como una distribución de tamaño de poro desde un valor tan bajo como 0,01 a 1 μm . El tamaño de poro interno debe entenderse como los poros presentes en las partículas individuales, en comparación con el tamaño de los intra-poros, lo que significa los huecos entre las partículas individuales.

45 Con el fin de favorecer la disgregación rápida de las formas farmacéuticas de disgregación rápida se usan comúnmente un agente de disgregación o disgregantes. Dichos disgregantes se conocen por parte de la persona experta así como sus mecanismos de acción.

50 Existen tres mecanismos principales y factores que afectan a la disgregación del comprimido:

- 55 - Hinchamiento
- Porosidad y Acción Capilar
- Deformación

Hinchamiento

60 Aunque no todos los disgregantes eficaces se hinchan tras el contacto con agua, se piensa que el hinchamiento es un mecanismo donde determinados agentes disgregantes (tales como almidón) confieren un efecto disgregante. Mediante el hinchamiento con agua, se supera la adhesividad de los otros ingredientes del comprimido, lo que hace que el comprimido se separe.

Porosidad & Acción Capilar

Se piensa que los disgregantes eficaces que no se hinchan confieren su acción disgregante a través de la porosidad y la acción capilar. La porosidad del comprimido proporciona vías para la penetración de fluido en los comprimidos.

5 Las partículas disgregantes, en ocasiones, con baja cohesividad y aptitud de compresión, actúan por sí mismas para mejorar la porosidad y proporcionar estas vías en los comprimidos. Se extrae el líquido a través de estas vías por medio de la acción capilar y la ruptura de los enlaces entre las partículas, provocando que el comprimido se rompa.

Deformación

10 Generalmente, dichos granos de almidón son de naturaleza elástica, lo que significa que los granos que se deforman bajo presión vuelven a su forma original cuando se retira esa presión. Pero, con las fuerzas de compresión implicadas en la formación de comprimidos, se piensa que estos granos se deforman de manera más permanente y se dice que son ricas en energía, liberándose esta energía tras exposición en agua. En otras palabras, la capacidad de hinchamiento del almidón es mucho más elevada en los granos de almidón ricos en energía que en los granos de almidón que no se han deformado bajo presión.

15 Se piensa que no existe mecanismo individual responsable de la acción de la mayoría de los disgregantes. Más bien, de la manera más probable, es el resultado de las inter-relaciones existentes entre estos mecanismos principales.

Dentro del contexto de la presente invención, el término disgregante o la expresión agentes disgregantes engloban disgregantes que exhiben los mecanismos anteriormente mencionados.

25 Las formas farmacéuticas de disgregación rápida de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un disgregante que exhibe uno de los mecanismos descritos con anterioridad. Las formas farmacéuticas de disgregación rápida de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un disgregante escogido entre el grupo que consiste en gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón y mezclas de los mismos.

30 Los ejemplos de disgregantes son: Ac-Di-Sol®, FMC, USA- que es una goma de celulosa modificada; Kollidon® CL, BASF, Alemania - que es una polivinilpirrolidona reticulada insoluble; Vivastar®, JRS, Alemania - que es un glicolato de almidón de sodio; MCC Polimorph II (MCC SANAQ Burst®) - Pharmatrans Sanaq AG, Suiza - que es un polimorfo cristalino estable de tipo II de celulosa microcristalina, MCC SANAQ 102 como celulosa microcristalina convencional (MCC).

35 Forma parte del conocimiento de la persona experta que los disgregantes mencionados sean de carácter meramente ilustrativo y no se pretende que tengan carácter limitante.

40 El al menos un disgregante está presente dentro del intervalo de aproximadamente un 0,3 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 8 % en peso, más preferentemente de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso, basado en el peso del carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado. En una realización particular, el disgregante está presente en una cantidad de un 3 % en peso a un 4 % en peso, basado en el peso del carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado.

45 Las formas farmacéuticas de disgregación rápida de la presente invención pueden además comprender, pero sin limitarse a, compuestos adicionales tales como cargas, aglutinantes, diluyentes, adhesivos, lubricantes o materiales diversos tales como tampones y absorbentes.

50 Dentro del contexto de la presente invención, un principio activo engloba también los precursores farmacéuticos y biológicos inactivos que se activan en una etapa posterior.

55 Las formas farmacéuticas de disgregación rápida de la presente invención pueden además comprender al menos un principio activo escogido entre el grupo que comprende principios farmacéuticamente activos, precursores farmacéuticos inactivos, principios biológicamente activos, precursores biológicos inactivos o combinaciones de los mismos.

60 La activación de dichos precursores inactivos se conoce por parte de la persona experta y se usan de forma común, por ejemplo, activación en el estómago y/o por vía gastrointestinal, tal como activación ácida, escisión tróptica, quimiotróptica o pepsinogénica.

65 Forma parte de la comprensión por parte de la persona experta, que los métodos de activación mencionados son de carácter meramente ilustrativo y no se pretende que sean de carácter limitante.

Las formas farmacéuticas de disgregación rápida de la presente invención pueden comprender además agentes

odorizantes naturales o sintéticos, agentes aromatizantes naturales o sintéticos, agentes colorantes naturales o sintéticos, o edulcorantes naturales o sintéticos y/o mezclas de los mismos.

5 Los agentes odorizantes naturales o sintéticos apropiados incluyen uno o más compuestos químicos volatilizados, generalmente a una concentración muy baja, que los humanos u otros animales perciben por medio del sentido del olfato.

10 Los agentes aromatizantes naturales o sintéticos apropiados incluyen, pero sin limitarse a mentas, tales como menta piperita, mentol, vainilla, canela, diversos aromas de frutas, tanto individuales como mixtos, aceites esenciales tales como timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo, alilpirazina, metoxipirazinas, 2-isobutil-3-metoxipirazina, acetil-L-pirazinas, 2-acetoxi pirazina, aldehídos, alcoholes, ésteres, cetonas, pirazinas, sustancias fenólicas, terpenoides y mezclas de los mismos.

15 Los agentes aromatizantes se utilizan generalmente en cantidades que varían dependiendo del aroma individual y, por ejemplo, pueden variar en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 4 % en peso de la composición final.

20 Los agentes colorantes naturales o sintéticos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, dióxido de titanio, colorantes de flavona, colorantes de isoquinolina, colorantes de polieno, colorantes de pirano, colorantes de naftoquinona, colorantes de quinona y antraquinona, colorantes de cromeno, colorantes de benzopireno así como también colorantes de indigoide y colorantes de indol. Los ejemplos de los mismos son colorantes de caramelo, anato, clorofilina, carmín, betanina, tumérico, azafrán, pimienta, licopeno, pandano y conchita azul (*Clitoria ternatea*).

25 Los edulcorantes naturales o sintéticos apropiados incluyen pero sin limitarse a, xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, maltosa, almidón parcialmente hidrolizado, o sólido de jarabe de maíz, y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, manitol y mezclas de los mismos; edulcorantes artificiales solubles en agua tales como sales de sacarina soluble, es decir, sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, acesulfamo-K y similares, y la forma de ácido libre de edulcorantes basados en sacarina y aspartamo tales como éster metílico de L-aspartil-fenilalanina, Alitame® o Neotame®.

30 En general, la cantidad de edulcorante varía con la cantidad deseada de edulcorante escogido para una composición de comprimido particular.

35 Para favorecer de forma adicional la disolución rápida de las formas farmacéuticas de disgregación rápida de la presente invención, dicha forma farmacéutica puede comprender de forma adicional al menos un agente efervescente. Dicho agente efervescente puede escogerse entre el grupo que comprende ácidos, sales de ácido o hidrogeno carbonatos.

Se usa bicarbonato sódico en combinación con ácidos cítrico y tartárico como disgregante "efervescente".

40 La presente invención está relacionada de forma adicional con el uso de carbonato de calcio funcionalizado (FCC) en formas farmacéuticas de disgregación rápida. En particular, está relacionada con el uso en formas farmacéuticas de disgregación/dispersión de forma rápida por vía oral o en formas farmacéuticas de dispersión rápida para disolución en agua corriente, té o zumos. Dichas formas farmacéuticas de disgregación rápida comprenden comprimidos.

45 En una realización preferida la forma farmacéutica de disgregación rápida está en forma de comprimido. Dicho comprimido se prepara por medio de compresión directa. El proceso de granulado de lecho fluidizado y de alta cizalladura así como la compactación en rodillos son también métodos de procesamiento apropiados.

50 El comprimido de la presente invención preparado por medio de compresión directa tiene una dureza dentro del intervalo de 40 a 100 N y una resistencia frente a la tracción dentro del intervalo de 0,4 a 1,3 MPa.

La resistencia frente a la tracción σ (MPa) se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h}$$

55

donde F es la dureza de comprimido medida (N), d es el diámetro del comprimido y h es la altura del comprimido.

60 La presente invención se describe ahora por medio de los ejemplos.

Ejemplos*Densidad real y diámetros de partícula medianos*

- 5 Se determinaron la densidad y el diámetro mediano de partícula de grano para las cargas (F) y los disgregantes (D) usados en la presente invención. La Tabla 1 proporciona la densidad y el diámetro de grano mediano.

Dentro del contexto de la presente invención, la densidad real significa la densidad tal y como viene determinada por medio de mediciones picnométricas con helio.

10

Tabla 1. Densidad real y diámetro de partícula de grano mediano

Sustancia	Uso	Densidad real (g/cm ³)	Diámetro mediano de partícula (μm) ± DE
FCC	F	2,7382	7,28 ± 0,05
Barcroft CS90	F	2,5233	163,52 ± 10,00
MCC	F	1,5583	120,65 ± 1,31
FlowLac	F	1,5412	150,37 ± 2,19
UICEL	F + D	1,5337	64,04 ± 0,14
AcDiSol	D	1,5996	43,74 ± 0,06
VivaStar	D	1,4778	41,20 ± 0,12
Kollidon CL	D	1,2374	91,64 ± 0,81

La Tabla 1 muestra las densidades reales y las medianas del diámetro de partícula de las sustancias usadas. Con el método BET se midió un área superficial específica de 62,14 ± 0,19 m²/g para las partículas de FCC.

15

Preparación del comprimido

- Se mezclaron todos los polvos y formulaciones usando un mezclador de volteo (Turbula T2C, Suiza) durante 10 minutos a 32 rpm. Se comprimieron los comprimidos por medio de una prensa de perforación individual (Korsch EK0, Berlín) con una herramienta lisa y redonda de 11 mm. Se ajustó la separación de perforación para compactar 500 mg de polvo de FCC y dar lugar a un comprimido con una dureza de 100 N. El comprimido resultante tuvo una altura de 5,30 mm. Este ajuste para la separación de perforación se mantuvo constante para el resto de mezclas. Se obtuvo la dureza objetivo de 100 N modificando la masa de las fracciones compactadas. Se mantuvieron los comprimidos a temperatura y humedad constantes en recipientes cerrados para permitir un tiempo suficiente para la expansión. La Tabla 2 proporciona las formulaciones de comprimido y las propiedades de comprimido.

25

Tabla 2.

Formulación de Comprimido	Diámetro (mm) (n = 13)	Espesor (mm) (n = 13)	Peso (mg) ± DE (n = 13)	Dureza (N) ± DE (n = 3)	Friabilidad (%)	Porosidad (%)
FCC	11,02	5,30	499,4 ± 2,9	117,3 ± 15,0	1,06	64
I1 FCC + AcDiSol® 3 %	11,03	5,41	498,9 ± 1,9	99,7 ± 9,6	1,32	64
I2 FCC + Viva Star® 3 %	11,01	5,36	502,3 ± 0,8	107,0 ± 3,5	1,67	63
I3 FCC + Kollidon® CL 3 %	11,02	5,14	499,2 ± 1,0	116,7 ± 19,2	1,18	62
I4 FCC + UICEL 3 %	11,03	5,20	500,8 ± 1,6	111,7 ± 21,1	1,10	63
Barcroft™ CS90	11,07	5,47	851,7 ± 1,4	95,3 ± 1,2	1,12	35
C1 Barcroft™ CS90 + AcDiSol® 3 %	11,08	5,58	845,3 ± 1,2	88,3 ± 2,5	1,25	36
C2 Barcroft™ CS90 + Viva Star® 3 %	11,08	5,50	845,9 ± 1,3	94,7 ± 2,9	1,14	35
C3 Barcroft™ CS90 + Kollidon® CL 3 %	11,07	5,51	833,0 ± 1,5	98,3 ± 3,8	1,12	36
C4 Barcroft™ CS90 + UICEL 3 %	11,06	5,49	836,9 ± 1,1	95,7 ± 0,6	1,20	36

Formulación de Comprimido		Diámetro (mm) (n = 13)	Espesor (mm) (n = 13)	Peso (mg) ± DE (n = 13)	Dureza (N) ± DE (n = 3)	Friabilidad (%)	Porosidad (%)
	FlowRac®	11,05	5,32	594,4 ± 2,7	88,3 ± 3,2	1,46	24
C5	FlowRac®+ AcDiSol® 3 %	11,06	5,33	593,3 ± 1,3	86,3 ± 2,1	1,28	24
C6	FlowRac® + Viva Star® 3 %	11,06	5,34	598,7 ± 0,8	88,3 ± 5,0	1,40	23
C7	FlowRac®+ Kollidon® CL 3 %	11,06	5,35	595,0 ± 1,2	89,3 ± 3,2	1,50	24
C8	FlowRac® + UICEL 3 %	11,06	5,34	605,4 ± 2,7	97,3 ± 7,8	1,16	23
	MCC 102	11,06	5,53	489,0 ± 3,6	93,0 ± 7,5	0,54	40
C9	MCC 102 + AcDiSol® 3 %	11,06	5,55	494,0 ± 2,8	93,3 ± 2,1	0,38	40
C10	MCC 102 + Viva Star® 3 %	11,07	5,54	498,3 ± 2,3	96,0 ± 1,0	0,51	39
C11	MCC 102 + Kollidon® CL 3 %	11,06	5,55	487,9 ± 1,8	98,3 ± 3,5	0,48	40
C12	MCC 102 + UICEL 3 %	11,07	5,54	493,6 ± 2,0	92,3 ± 3,5	0,59	40
	UICEL	11,10	5,83	566,6 ± 2,9	3,8	1,52	33
C13	UICEL + AcDiSol® 3 %	11,09	5,75	563,3 ± 1,9	94,0 ± 3,5	1,38	33
C14	UICEL + Viva Star® 3 %	11,08	5,84	573,8 ± 1,8	90,0	1,64	32
C15	UICEL + Kollidon® CL 3 %	11,10	5,82	565,5 ± 1,3	86,7 ± 3,8	1,53	33

Barcroft™ CS 90, (SPI Pharma, Alemania), PharMagnesia CC Type Natur 120, (Lehman & Voss & Co., Alemania) son carbonatos de calcio natural aptos para compresión directa. FlowLac® 100 (Meggle, Alemania) es un monohidrato de lactosa. MCC 102 (es equivalente a MCC SANAQ® 102 como se ha definido con carácter previo).

La Tabla 2 presenta las propiedades de los comprimidos. En referencia al peso con respecto al mismo volumen y dureza (100 N), los comprimidos con FCC y MCC fueron los más ligeros (alrededor de 500 mg). Por comparación, los comprimidos CS90 fueron alrededor de 1,7 veces más pesados (alrededor de 840 mg) que los comprimidos que consistían en FCC y MCC. La friabilidad fue de aproximadamente 1-1,7 % para todos los comprimidos excepto para las formulaciones de comprimido con MCC, donde se pudo alcanzar una friabilidad de aproximadamente 0,5 %. Aunque el volumen y la dureza de los comprimidos se mantuvieran constantes, la porosidad de los comprimidos varía en gran medida entre las diferentes formulaciones de comprimidos. Las formulaciones de comprimido 11-14 de la invención con FCC tuvieron una porosidad por encima de 60 % mientras que los comprimidos basados en MCC comparativos C9-C12 pudieron alcanzar únicamente 40 % de porosidad con el mismo peso. Con una porosidad de aproximadamente 25 % y 35 %, los comprimidos comparativos C5-C8 FlowLac y C13-C15 UICEL fueron menos porosos que los comprimidos de MCC. Con un peso de aproximadamente 840 mg, las formulaciones comparativas C1-C4 con CS90 mostraron una porosidad de aproximadamente 35 %.

Con carbonato de calcio Natur 120, que es un carbonato de calcio molido natural, no se pudieron producir comprimidos con las propiedades deseadas. La dureza de 100 N no se alcanzó debido a la terminación de los comprimidos.

Tiempo de residencia y cinética de absorción de agua (tensiómetro)

Se clasificaron diagramas de tensiómetro en cuatro tipos de disgregación representativos. El tipo de disgregación I mostró un perfil, donde en una primera etapa la absorción de agua superó la disgregación (aumento en masa). Una vez que se alcanzó el pico, el comprimido se dispersó de forma continua (disminución en masa) para dar lugar a partículas pequeñas. Las siguientes formulaciones pertenecieron al tipo de disgregación I: FCC + AcDiSol, FCC + VivaStar, FCC + Kollidon CL, MCC + VivaStar, UICEL + AcDiSol, UICEL + VivaStar y Risperidona oro. El perfil de disgregación II se caracterizó por una absorción de agua inicial rápida. Tras la saturación de los poros con agua, la velocidad de absorción de agua se redujo más y más. Algunas formulaciones alcanzaron la meseta, mientras que otras formulaciones fueron todavía capaces de absorber más agua, formando un conglomerado hinchado de gran

tamaño. Para este tipo de disgregación, resultó normal que no tuviera lugar disgregación alguna. Se observó la disgregación de tipo II en las siguientes formulaciones: FCC + UICEL, FCC sin disgregantes, CS90 + AcDiSol, CS90 + Kollidon CL, CS90 + UICEL, CS90 sin disgregantes, MCC + UICEL y MCC sin disgregantes. La absorción de agua más rápida en la fase inicial se detectó para los perfiles de disgregación de tipo III. Tras el pico, la absorción de agua pasó a la disgregación. En comparación con el tipo I, la fase de disgregación del tipo III se caracterizó por la no uniformidad provocada por las partes grandes que cayeron fuera del comprimido y además a través de la malla. Estas partes requirieron más tiempo en la parte inferior del vaso de precipitados para dispersarse por completo. Para este tipo de disgregación, no se podría excluir que las partes interiores de las partes, que cayeron fuera, estuvieran todavía secas. Las formulaciones proporcionadas a continuación mostraron un tipo de disgregación III: CS90 + VivaStar, FlowLac + AcDiSol, FlowLac + VivaStar, FlowLac + Kollidon CL, FlowLac + UICEL y FlowLac sin disgregantes. El tipo de disgregación IV fue similar al tipo II. La fase inicial se caracterizó por una rápida absorción de agua, seguida de un pico. La diferencia principal entre el tipo II y el tipo IV fue una fase de disgregación inicial tras el pico. Esta fase de disgregación estuvo seguida por la nivelación de la curva. Similar al tipo de disgregación II, no fue posible una disgregación completa. Las siguientes formulaciones pertenecieron al tipo de disgregación IV: MCC + AcDiSol, MCC + Kollidon CL, UICEL + Kollidon CL y UICEL sin disgregantes. La Figura 3 muestra una selección de los diagramas de tensiómetro para el tiempo de residencia. La Tabla 3 muestra los tiempos de residencia y los grados de disgregación obtenidos tras el ajuste doble de curva lineal de la Figura 3. Además, la Tabla 3 presenta la velocidad de absorción de agua y la cantidad de agua absorbida tras 90 s con fines de comparación. Algunas formulaciones con FCC, MCC y UICEL fueron capaces de alcanzar una velocidad de absorción de agua de más de 50 mg/s. Únicamente las formulaciones de MCC y UICEL absorbieron agua con una velocidad de más de 100 mg/s.

Con respecto al mismo volumen y dureza (100 N), las formulaciones con UICEL mostraron la cantidad absoluta más elevada de agua absorbida.

25

Tabla 3. Parámetros calculados para el tiempo de residencia, grado de disgregación y cinética de absorción de agua.

Formulación de Comprimido	Tiempo de residencia (s)	Grado de disgregación (%)	Tipo de disgregación (I-IV)	Cantidad de agua absorbida tras 90 s (g)	Velocidad de absorción de agua (mg/s)
FCC	∞	0	II	0,189 ± 0,011	4,5 ± 0,33
FCC + AcDiSol® 3 %	8,92	100,0	I	1,232 ± 0,018	80,4 ± 2,69
FCC + VivaStar® 3 %	11,94	100,0	I	1,599 ± 0,055	86,8 ± 3,95
FCC + Kollidon® CL 3 %	9,53	100,0	I	0,816 ± 0,007	37,9 ± 0,92
FCC + UICEL 3 %	4858,26	2,0	II	0,229 ± 0,008	4,9 ± 0,54
Barcroft™ CS90	∞	0	II	0,115 ± 0,013	0,7 ± 0,09
Barcroft™ + AcDiSol® 3 %	7703,4	4,7	II	0,080 ± 0,033	1,9 ± 0,05
Barcroft™ + VivaStar® 3 %	197,68	100,0	III	0,263 ± 0,015	5,9 ± 0,29
Barcroft™ + Kollidon® CL 3 %	∞	0	II	0,074 ± 0,037	1,6 ± 0,24
Barcroft™ + UICEL 3 %	∞	0	II	0,113 ± 0,021	1,1 ± 0,19
FlowLac®	61,92	100,0	III	0,311 ± 0,044	5,4 ± 2,06
FlowLac® + AcDiSol® 3 %	127,85	100,0	III	0,322 ± 0,016	5,5 ± 0,29
FlowLac® + VivaStar® 3 %	194,2	100,0	III	0,667 ± 0,026	16,2 ± 1,64
FlowLac® + Kollidon® CL 3 %	65,09	100,0	III	0,375 ± 0,017	9,8 ± 0,33
FlowLac® + UICEL 3 %	64,57	85,0	III	0,344 ± 0,045	9,1 ± 0,95
MCC 102	∞	0	II	0,807 ± 0,040	79,2 ± 17,95
MCC 102 + AcDiSol® 3 %	1681,78	47,2	IV	1,306 ± 0,017	82,3 ± 13,61
MCC 102 + VivaStar® 3 %	9,65	99,1	IV	1,840 ± 0,050	152,9 ± 27,09
MCC 102 +	∞	0	IV	0,877 ± 0,016	70,1 ± 15,83

Formulación de Comprimido	Tiempo de residencia (s)	Grado de disgregación (%)	Tipo de disgregación (I-IV)	Cantidad de agua absorbida tras 90 s (g)	Velocidad de absorción de agua (mg/s)
Kollidon® CL 3 %					
MCC 102 + UICEL 3 %	∞	0	II	0,847 ± 0,044	71,0 ± 12,97
UICEL	∞	0	IV	1,741 ± 0,059	96,6 ± 5,63
UICEL + AcDiSol® 3 %	5,92	96,3	IV	1,864 ± 0,052	70,9 ± 3,22
UICEL + VivaStar® 3 %	10,4	100,0	I	2,347 ± 0,034	98,1 ± 4,64
UICEL + Kollidon® CL 3 %	∞	0	IV	1,826 ± 0,054	104,9 ± 13,24
Risperidona oro	17,26	100,0	I	-	-

5 Como se ha mencionado anteriormente, un ODT debería disgregarse en 3 minutos, si se somete a ensayo con el ensayo de disgregación convencional de acuerdo con la Farmacopea europea. La Figura 4 ilustra la influencia de la composición de comprimido sobre el tiempo de residencia. La línea horizontal indica un tiempo de residencia de 3 minutos. Con los aglutinantes FCC y FlowLac, tres formulaciones en cada caso tuvieron un tiempo de residencia menor de 3 minutos. En comparación con FlowLac, las formulaciones de FCC tuvieron un tiempo de residencia significativamente más corto. La Figura 4 presenta que las formulaciones de FCC mostraron un comportamiento de disgregación rápida que fue comparable con las formulaciones de UICEL y MCC. Es importante apreciar que las formulaciones de FCC fueron bastante comparables con los comprimidos de risperidona oro de referencia. Por otra parte, tiene que tenerse presente que FCC tuvo que usarse en combinación con los disgregantes para adaptar el comportamiento de dispersión rápido. Para todos los comprimidos con un tiempo de residencia por debajo de 3 minutos, se calculó un grado de disgregación entre un 85 % y un 100 %. No obstante, los resultados de la Tabla 3 muestran que no todas las formulaciones de comprimido tuvieron tiempos de residencia por debajo de 3 minutos. Los inventores marcaron los valores de tiempo de residencia como "∞", si los valores del tiempo de residencia calculado (Δt) indicaron que la absorción de agua para todo el período de medición no estuvo seguido por la etapa de disgregación.

Métodos de medición

20

Densidad real

Se determinó la densidad real de FCC por medio de picnometría con helio (Micrometrics AccuPyc 1330, EE.UU.).

25 Dureza de comprimido

Se determinó la dureza de comprimido por medio de medición de la resistencia al machacado de una muestra en condiciones homogéneas de acuerdo con la Farmacopea europea y estadounidense con un Dispositivo de Ensayo de Comprimidos 8 M (Pharmatron, Suiza).

30

Friabilidad de comprimido

Se determinó la friabilidad de los comprimidos no revestidos por medio de medición del peso de los comprimidos antes y después de la tensión en el aparato de friabilidad. Se calculó la pérdida de peso en porcentaje. La configuración experimental y las condiciones de operación fueron de acuerdo con la Farmacopea europea y estadounidense. Se usó el aparato de friabilidad Erweka (tipo TA200, Alemania).

35

Distribución de tamaño de poro

40 Con un porosímetro de mercurio (AutoPore IV 9500, Micrometrics Instrument, EE.UU) se determinó la distribución de tamaño de poro de FCC. Se llenó aproximadamente un tercio del volumen del tronco con la muestra. La intrusión de mercurio de baja presión estuvo en un intervalo de presión de 3,59 kPa a 206,64 kPa. Durante la intrusión de mercurio de alta presión, la presión varió de 206,64 kPa a 206,78 MPa. Para ambos, se ajustó la intrusión de alta y baja presión, el tiempo de equilibrio de 10 segundos.

45

Área superficial específica de BET

Para medir el área superficial específica, se usó un Nova 2000e (Quantachrome Instruments, EE.UU.) con el método BET de cinco puntos, un método bien conocido por la persona experta. Tras desgasificar las muestras durante 12

horas a temperatura ambiente, se midieron las muestras con nitrógeno a temperatura constante (77,4 K). Se llevó a cabo la medición por duplicado. El método BET (Brunauer, Emmet, Teller) de medición del área superficial (por ejemplo en g/m^2) se basa en la adsorción de gas molecular de monocapa (teoría de Langmuir). Por medio de la obtención del peso de la monocapa de gas se calcula la superficie total cubierta. El procedimiento de BET de

5 multipunto convencional (por ejemplo, 5-puntos) toma un mínimo de 3 puntos en el intervalo de medición. La ecuación de BET se ajusta con los puntos de datos obtenidos. El peso de la monocapa de adsorbato puede obtenerse a partir de la pendiente y la ordenada en el origen del diagrama de BOT resultante. [Fuente: NOVA Operation Manual, v8,0].

10 *Distribución de tamaño de partícula*

Se determinó la distribución de tamaño de partícula con un lecho largo Mastersizer X (Malvern Instruments, Reino Unido). Para MCC, UICEL, FlowLac, Barcroft, AcDiSol y VivaStar, se usó el alimentador de polvo seco (Malvern). Kollidon y FCC se dispersaron en miristato de isopropilo y posteriormente se analizaron (por separado) usando una

15 unidad de presentación de muestra de volumen pequeño (Malvern). Se midieron las muestras por triplicado, exceptuando que se midió Kollidon por duplicado. Se muestran las medianas del diámetro de partícula y sus desviaciones típicas.

Se midieron las muestras de FCC con la presentación 2_NFE. Dichas configuraciones proceden de forma sencilla del manual del Malvern Mastersizer X. El número 2 como primer carácter se refiere al modelo X, N como segundo carácter se refiere al índice de refracción relativa de la partícula (real) de 1,095, F como tercer carácter se refiere al índice de refracción relativa (imaginario) de 0,01 y E como cuarto carácter se refiere al índice de refracción del dispersante de 1,5. Con la presente presentación, se tomaron en cuenta el índice de refracción de carbonato de calcio (aproximadamente 1,6) y miristato de isopropilo (aproximadamente 1,4). Para el análisis, se escogió una

25 configuración "monomodal".

Para Kollidon se escoge la presentación 2NFE con el análisis "polidisperso". Se llevaron a cabo todas las otras mediciones con el alimentador de polvo seco. Para estas mediciones, se escogió la presentación 2RAA con un análisis "polidisperso", donde $R = 1,45$, $A = 0$, $A = 1$, como se escoge de acuerdo con el manual de los fabricantes.

30 *Caracterización de comprimido*

Para determinar el peso medio de comprimido, se pesaron los comprimidos ($n = 13$) con una balanza electrónica (Mettler Toledo, tipo XS204 DeltaRange, Suiza). El diámetro de comprimido de 13 comprimidos se midió con un husillo micrométrico (Mitutoyo Modelo CD-15CPX, Japón) y el espesor de comprimido ($n = 13$) se midió con un indicador de dial (tipo Compact 532G, Suiza).

35 La friabilidad se midió por medio de ERWEKA (tipo TA200, Alemania) como se ha descrito con anterioridad.

Se comprobó la dureza de los comprimidos ($n = 3$) con un dispositivo de ensayo de dureza (dispositivo de ensayo de comprimido 8 M, Pharmatron, Suiza). Para determinar las densidades reales se usó un picnómetro de helio (Micrometrics AccuPyc 1330, EE.UU.). Se calculó la porosidad ε (%) de los comprimidos con la Ecuación (1):

40

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{m}{\pi r^2 h \rho}\right) \cdot 100 \quad (1)$$

45 donde m es el peso del comprimido (g), ρ es la densidad real de la mezcla de polvo (g/cm^3), r el radio del comprimido (cm) y h la altura del comprimido (cm).

Cinética de absorción de agua (tensiómetro)

50 Se midió la capacidad de absorción de agua de los comprimidos ($n = 3$) para cada lote con un tensiómetro (Krüss Processor Tensiometer K100MK2, Alemania) en un baño de agua ($37 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$). Se colocó el comprimido en un dispositivo de vidrio de sostén para comprimidos con una parte inferior de filtro cerámico. Con ayuda del soporte lógico, se representó el tiempo frente al aumento de masa. La pendiente de esta función condujo a la velocidad de absorción de agua y el nivel de saturación correspondió a la cantidad relativa de agua absorbida. Para calcular la

55 pendiente, se tomaron en cuenta los valores de los puntos de tiempo entre 6 y 9 segundos. Se usó OriginPro versión 8,5 para evaluar los perfiles.

Método para la caracterización de la disgregación y cinética de dispersión

60 Para caracterizar la disgregación y la cinética de dispersión de los comprimidos ($n = 3$, para FCC sin disgregantes $n = 2$) se usó un tensiómetro (Krüss Processor Tensiometer K100MK2, Alemania). La configuración experimental estuvo formada por una cesta especial de alambre metálica (Figura 2(a)) que estaba unida a la microbalanza del

5 tensiómetro con cuatro alambres de níquel. Para la medición de los comprimidos pequeños (como comprimidos de risperidona oro), se redujo el tamaño de la malla metálica por medio de alambre de níquel hasta un tamaño de 4 mm x 4,5 mm. Como se muestra en la Figura 2(b), que es una representación esquemática de la configuración experimental para la medición del tiempo de residencia, la cesta se sumergió hasta una profundidad definida (12 mm) en un vaso de precipitados. Se llenó el vaso de precipitados hasta el borde con agua destilada. Se calentó el vaso de precipitados (37 °C ± 1 °C) por medio de un baño de agua termostático circundante.

10 Para la medición, se registró la pérdida de peso frente al tiempo por medio de un soporte lógico de tensiómetro. Se muestra una representación esquemática del presente diagrama en la Figura 2(c), que es una representación esquemática de un diagrama de masa frente a tiempo a partir del soporte lógico de tensiómetro. Se colocó el comprimido de forma manual en la cesta sumergida en agua. Con ayuda del soporte lógico de tensiómetro, se representó la masa frente al tiempo. Se referenció el tiempo donde el comprimido alcanzó la cesta y comenzó la disgregación junto con la absorción de agua. En este momento, se aumentó el peso debido a la prevalencia de la captación de agua. Esto quedó reflejado como aumento de peso en los perfiles. Se explicó la disminución de peso como prevalencia de disgregación tras la captación de agua. La nivelación del perfil fue indicativa del final de la disgregación. Este episodio se referenció como t_1 . La diferencia entre t_1 y t_0 (t_1-t_0), se referenció como el tiempo de residencia de comprimido en la cesta. El tiempo de referencia es una medida del tiempo de disgregación y es un buen indicador del tiempo necesario para dispersar el comprimido en la cavidad bucal o una cuchara. Para determinar t_0 y t_1 , se llevó a cabo el ajuste de las dos ecuaciones lineales con OriginPro versión 8,5. Se programó un ajuste de curva lineal doble definido por el usuario con la Ecuación (2):

$$m_{\text{absorción}} = m_0 + k_0 \cdot t \quad t < t_c \quad (2)$$

$$25 \quad m_{\text{eliminación}} = m_0 + k_0 \cdot t_c + k_1(t-t_c) \quad t \geq t_c \quad (2)$$

donde m es el peso (g) y t es el tiempo (s).

Si m_0 y m_g son iguales a 0 y la Ecuación 2 se soluciona para t , se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$t_0 = \frac{-m_g}{k_0}$$

$$30 \quad t_1 = t_c - \frac{m_0 + k_0 \cdot t_c}{k_1}$$

Para calcular el tiempo de residencia, se usó la Ecuación 3.

$$\Delta t = t_1 - t_0 = t_c - \frac{m_0 + k_0 \cdot t_c}{k_1} - \frac{-m_g}{k_0} \quad (3)$$

35 Además del tiempo de residencia, se calculó el grado de disgregación con la Ecuación 4:

$$n = \left(1 - \frac{m_{\text{final}}}{m_{\text{máx}}}\right) \cdot 100 \quad (4)$$

40 donde n es el grado de disgregación (%) y m es el peso (g). Para $m_{\text{máx}}$ se usó el peso en el punto t_c y m_{final} es el peso en la nivelación del perfil (Figura 2 (c)).

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica de disgregación rápida en forma de un comprimido que comprende carbonato de calcio sintético y/o natural funcionalizado, al menos un principio activo y al menos un disgregante, donde dicho carbonato de calcio sintético o natural funcionalizado es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y uno o más ácidos, donde el dióxido de carbono se forma *in situ* por medio del tratamiento con ácido y/o se suministra a partir de una fuente externa, donde al menos un disgregante se escoge entre el grupo que comprende gomas de celulosa modificada, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón o mezclas de los mismos, y donde el comprimido tiene una dureza dentro del intervalo de 40 a 100 N y una resistencia frente a la tracción correspondiente dentro del intervalo de 0,4 a 1,3 MPa y se disgrega en menos de o en 3 minutos, preferentemente menos de o en 2 minutos, más preferentemente en menos de o en 1 minuto, aún más preferentemente menos de o en 30 segundos, cuando se introduce en un entorno acuoso.
2. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fuente de carbonato de calcio natural se escoge entre el grupo de mármol, calcita, yeso, caliza y dolomita y/o mezclas de los mismos.
3. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el carbonato de calcio sintético es carbonato de calcio precipitado (PCC) que comprende formas cristalinas mineralógicas de aragonita, vaterita o calcita, especialmente PCC prismático, romboédrico o escalenoédrico o mezclas de los mismos.
4. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde los ácidos se escogen entre el grupo de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, hidrosulfato, ácido fosfórico, ácido fosfórico en combinación con ácido acético, fórmico o cítrico o sales de los mismos, y mezclas de los mismos, preferentemente es ácido fosfórico.
5. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado tiene un área superficial específica BET de 5 m²/g a 200 m²/g, preferentemente de 15 m²/g a 150 m²/g, más preferentemente de 40 m²/g a 100 m²/g, medido usando nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277:2010.
6. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado tiene un diámetro de grano mediano en peso d_{50} de 0,1 a 50 μm , preferentemente de 0,5 μm a 25 μm , más preferentemente de 0,8 μm a 20 μm , aún más preferentemente de 1 μm a 15 μm usando un lecho grande Malvern Mastersizer X.
7. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado tiene una porosidad intra-particular determinada como volumen de poros por unidad de volumen de partículas dentro del intervalo de un 20 % en volumen a un 99 % en volumen, preferentemente de un 30 % en volumen a un 80 % en volumen, más preferentemente de un 40 % en volumen a un 70 % en volumen, del modo más preferido de un 50 % en volumen a un 65 % en volumen, calculado a partir de medición de porosimetría de mercurio.
8. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde al menos un principio activo se escoge entre el grupo que comprende principios farmacéuticamente activos, precursores farmacéuticos inactivos, principios biológicamente activos, precursores biológicos inactivos y/o mezclas de los mismos.
9. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende agentes odorizantes naturales o sintéticos, agentes aromatizantes naturales o sintéticos, agentes colorantes naturales o sintéticos, edulcorantes naturales o sintéticos y/o mezclas de los mismos.
10. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde al menos un disgregante está presente dentro del intervalo de aproximadamente un 0,3 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 8 % en peso, más preferentemente de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso, basado en el peso de carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado.
11. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la forma farmacéutica de disgregación rápida comprende además un agente efervescente.
12. Una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con la reivindicación 11, donde el agente efervescente se escoge entre el grupo que comprende ácidos, sales de ácido o hidrogeno carbonatos.
13. Un método de producción del comprimido de las reivindicaciones 1 a 12 mediante compresión directa.
14. Un método de producción del comprimido de las reivindicaciones 1 a 12 mediante granulado en húmedo en un

lecho fluidizado de alta cizalladura y posterior compactación.

15. El uso de un carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado en una forma farmacéutica de disgregación rápida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12.

5

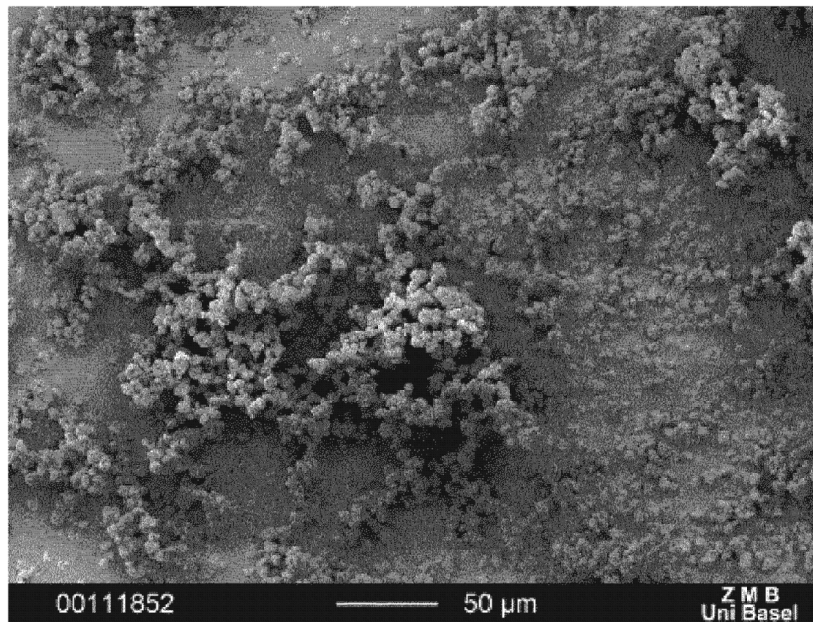


Figura 1 (a) dibujo SEM de FCC de la presente invención con barra de escala de 50 µm.

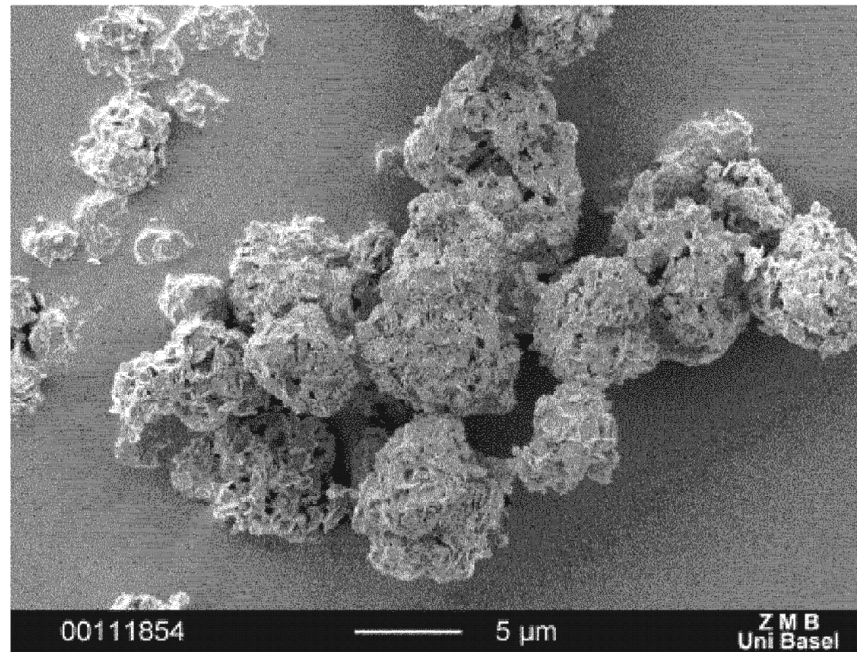


Figura 1 (b) dibujo SEM de FCC de la presente invención con barra de escala de 5 µm.

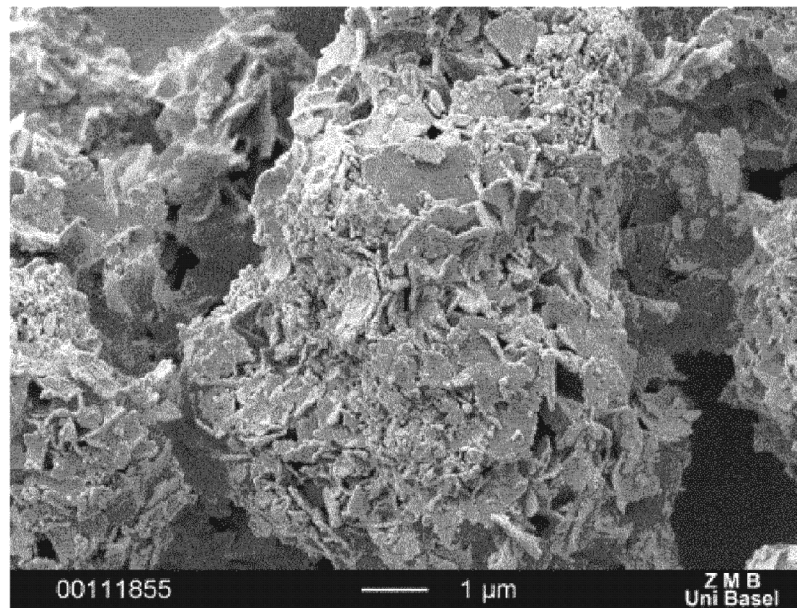


Figura 1 (c) dibujo SEM de FCC de la presente invención con barra de escala de $1 \mu\text{m}$.

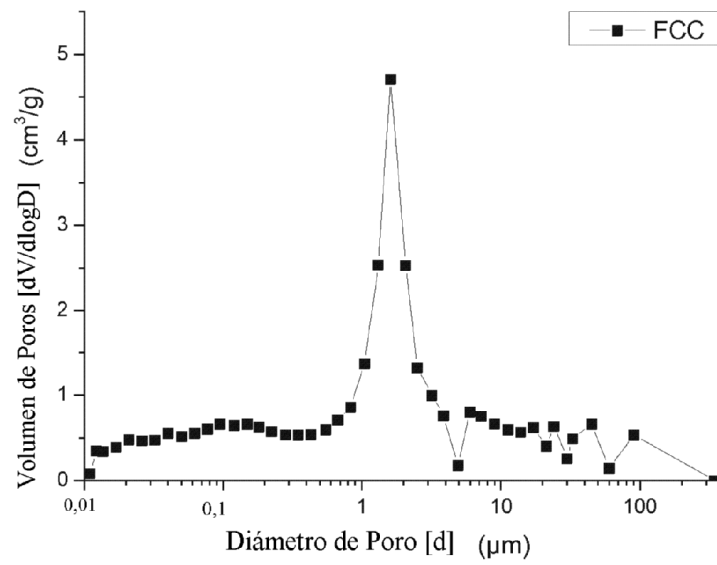


Figura 1 (d) Diagrama ilustrativo de porosimetría de mercurio de FCC de la presente invención

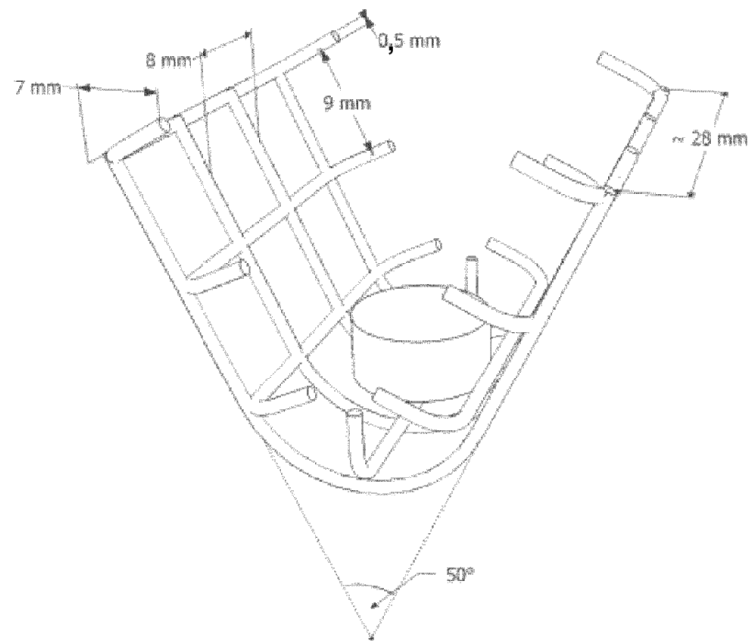


Figura 2 (a) Representación esquemática de la cesta

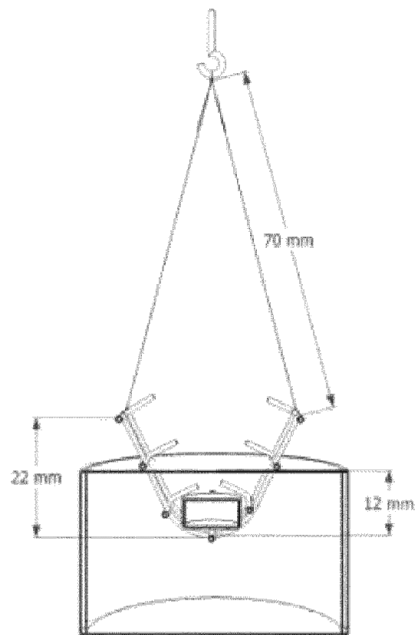


Figura 2 (b) Representación esquemática de la configuración experimental para medir el tiempo de residencia;

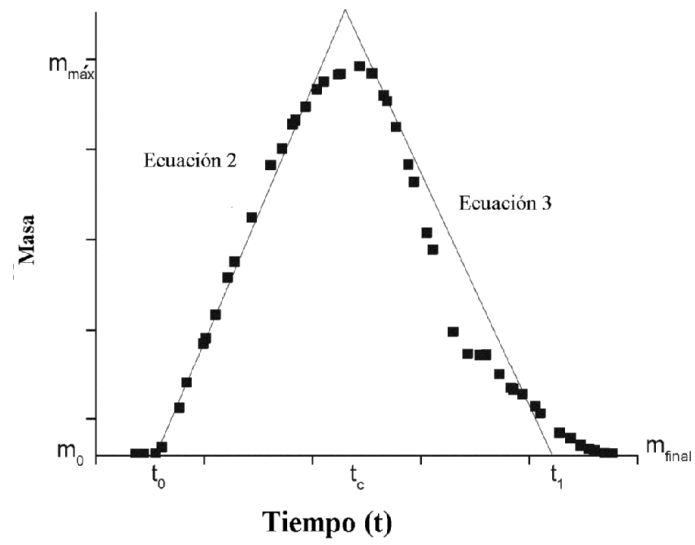


Figura 2 (c) Representación esquemática de diagrama de masa frente a tiempo a partir del soporte lógico de tensiómetro

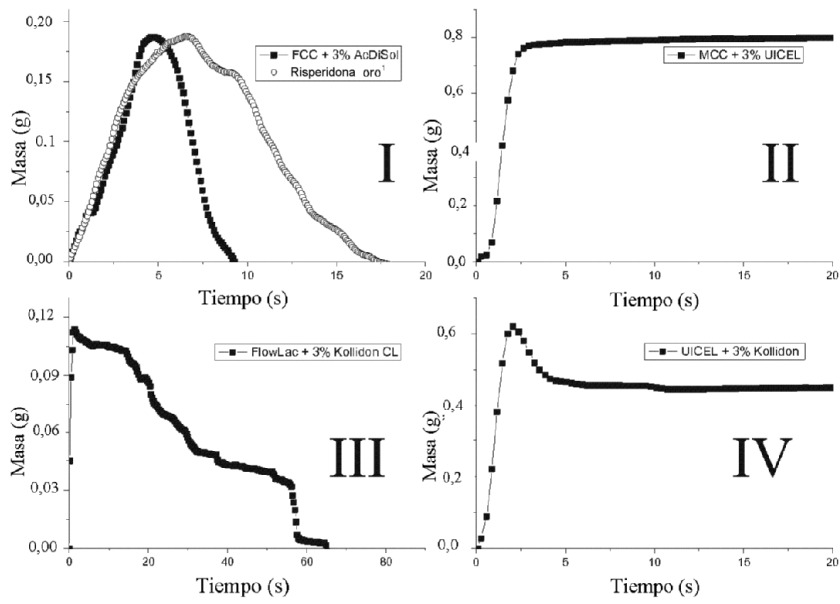


Figura 3 Diagramas de tensiómetro para 4 tipos de curva re-normalizada (con masa máxima a 0,0223 g) de cinética de disgregación (masa frente a tiempo).

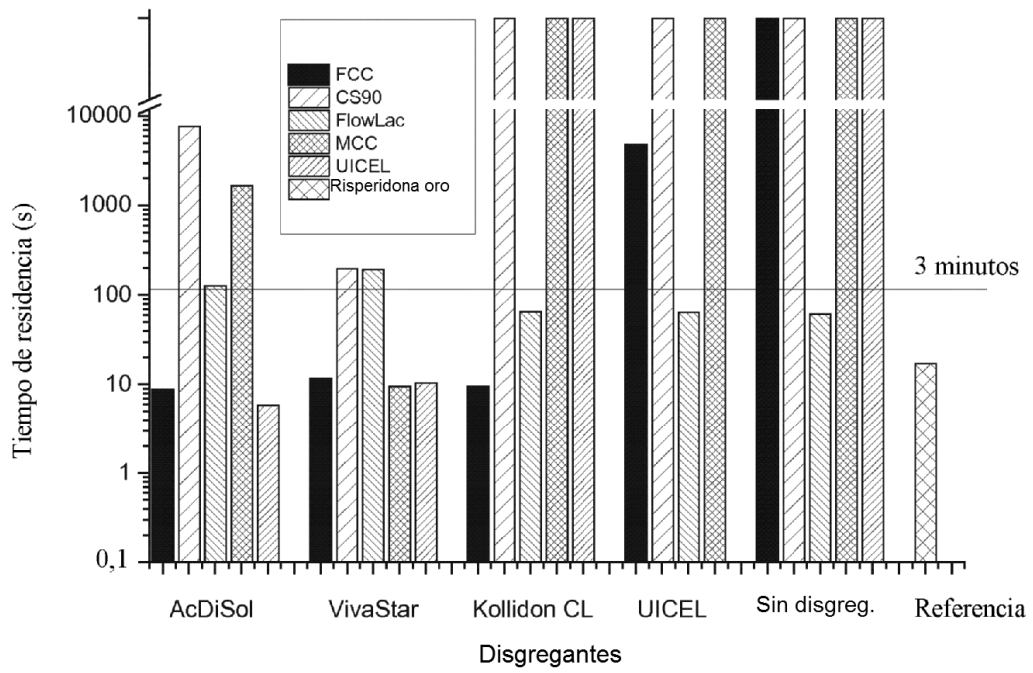


Figura 4. Influencia de la composición de comprimido en el tiempo de residencia.