

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 130**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2008 PCT/EP2008/056805**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2008 WO08148742**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2008 E 08760389 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2164462**

54 Título: **Formulación farmacéutica para la fabricación de comprimidos de rápida desintegración**

30 Prioridad:

06.06.2007 EP 07109722

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

25.10.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KOLTER, KARL;
SCHÖNHERR, MICHAEL;
GEBERT, SILKE;
MEYER-BÖHM, KATHRIN y
MASCHKE, ANGELIKA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 639 130 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 farmacéutica para la fabricación de comprimidos de rápida desintegración

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en forma de aglomerados para la fabricación de comprimidos de rápida desintegración, que aparte de por lo menos un principio activo, azúcares o alcoholes de azúcar, contiene agentes de desintegración y polímeros insolubles en agua.

10 Los comprimidos que se desintegran rápidamente y/o se disuelven rápidamente en la boca ganan siempre gran importancia para la aplicación oral de medicamentos. Tales comprimidos tienen que descomponerse en la cavidad oral en un corto tiempo, preferiblemente dentro de 30 segundos, tener sabor agradable y no dejar ninguna sensación arenosa. Además, deberían ser de fácil fabricación, en la que la formación directa de comprimido ofrece considerables ventajas respecto a la granulación en húmedo, y deberían poseer una elevada resistencia mecánica, con ello resistir sin importar los procedimientos de empaque, transporte y también las presiones de los empaques.

Los productos y procedimientos descritos hasta ahora no satisfacen estos requerimientos o lo hacen sólo de manera insuficiente.

15 Los comprimidos de rápida descomposición consisten frecuentemente en azúcares y alcoholes de azúcar, sistemas efervescentes, celulosa microcristalina y otros materiales de relleno insolubles en agua hidrogenofosfato de calcio, derivados de celulosa, almidón de maíz o polipéptidos. Además se usan polímeros solubles en agua, agentes comunes de desintegración (PVP con entrecruzamiento transversal, sales de Na y Ca de carboximetilcelulosa con entrecruzamiento transversal, sal de Na de carboximetilalmidón, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución L-HPC) y componentes inorgánicos esencialmente insolubles en agua (ácidos silícicos, silicatos, pigmentos inorgánicos). Además, los comprimidos pueden contener también tensioactivos.

20 En el documento WO 2003/051338 se describe una formulación de adyuvantes que pueden ser transformados directamente en comprimido y que se dejan comprimir bien, que contienen manitol y sorbitol. Primero, se fabrica una mezcla de adyuvantes mediante disolución de manitol y sorbitol en agua y subsiguiente secado por atomización (secado corriente por atomización y procedimiento de SBD). A esta mezcla coprocesada puede añadirse adicionalmente manitol. Los comprimidos, que contienen adicionalmente agente de desintegración, agente de separación, pigmento y un principio activo, deberían desintegrarse dentro de 60 segundos en la cavidad bucal.

25 En el documento US 2002/0071864 A1 se describe un comprimido que se desintegran en la cavidad bucal dentro de 60 segundos, y está formulado principalmente de una mezcla física de manitol secado por atomización y una polivinilpirrolidona de grano grueso con entrecruzamiento transversal así como una elección limitada de principios activos. Estos comprimidos poseen una resistencia a la ruptura de aproximadamente 40 N y generan una sensación desagradable, arenosa en la boca.

30 De acuerdo con el documento US 6.696.085 B2, como agente de desintegración debería usarse un copolímero de ácido metacrílico tipo C. El copolímero de ácido metacrílico tipo C es un polímero resistente a los jugos gástricos, que no es soluble en el intervalo ácido de pH, pero es soluble en el intervalo de pH de 7, como se presenta en la cavidad bucal. Aparte de una baja resistencia a la ruptura (< 20 N), los comprimidos exhiben una elevada friabilidad (> 7 %) y contienen una elevada cantidad en el intervalo de 15 % en peso de un agente de desintegración de grano grueso. Poseen en consecuencia una baja estabilidad mecánica y, debido a la elevada cantidad de agente de desintegración de grano grueso, generan una sensación desagradable, arenosa en la boca.

35 El documento EP 0839526 A2 describe una forma farmacéutica de administración consistente en un principio activo, eritritol, celulosa cristalina y un agente de desintegración. Además, se incorpora manitol y como agente de desintegración se usa polivinilpirrolidona con entrecruzamiento transversal, de modo que surge una mezcla física. Los comprimidos deberían desintegrarse en la cavidad bucal dentro de 60 segundos.

40 En el documento JP 2004-265216 se describe un comprimido que se desintegra en la boca dentro de 60 segundos, que consiste en un principio activo, un copolímero soluble en agua de polivinilalcohol-polietilenglicol, azúcar/alcohol de azúcar (manitol) y agente de desintegración.

45 En el documento WO 2003/041683 se describen comprimidos que se disuelven rápidamente en la boca, que contienen 30-90 % en peso manitol, 3-15 % en peso de un agente de desintegración elegido de entre croscarmelosa, crospovidona, preferiblemente menos de 10 % en peso de un polímero insoluble en agua como por ejemplo etilcelulosa y un polímero que aumenta la viscosidad o forma gel, como por ejemplo HPMC, alginato etc.

50 Tanto el documento US 2005244343 como también el documento US 2005244492 describen comprimidos que se disuelven rápidamente en la boca, que como polímero que aumenta la viscosidad contienen 27-66,25 % en peso

de un alcohol de azúcar como por ejemplo manitol o eritriol, 5-10 % en peso de un agente de desintegración elegido de entre derivados de almidón, crospovidona, croscarmelosa, así como xantano. Se diferencian del presente documento en que no se usan polímeros insolubles en agua que forman película, sino silicatos o dióxido de titanio.

- 5 Fue objetivo de la presente invención encontrar comprimidos que se desintegren rápidamente en la boca, que dejen una sensación agradable en la boca, sean mecánicamente muy estables y exhiban una elevada uniformidad de contenido.

De acuerdo con ello, se encontró una preparación farmacéutica para la fabricación de comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, los cuales consisten en aglomerados que contienen

- 10 A) una fracción de adyuvantes de

a) 60 - 97 % en peso de por lo menos un azúcar o alcohol de azúcar o mezclas de ellos,

b) 1 - 25 % en peso de un agente de desintegración,

c) 1 - 15 % en peso de polímeros insolubles en agua,

d) 0 - 15 % en peso de polímeros solubles en agua, y

- 15 e) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes comunes en el campo farmacéutico,

en la que la suma de los componentes a) a e) es 100 % en peso y

B) por lo menos un principio activo.

Además se encontraron procedimientos para la fabricación de tales aglomerados.

- 20 Además, se encontraron comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, que contienen tales preparaciones. Los comprimidos se desintegran en la boca o en medio acuoso dentro de 60 segundos, preferiblemente dentro de 30 segundos, de modo particularmente preferido dentro de 20 segundos. "A 37 °C en amortiguador de fosfato de pH 7,2, los comprimidos exhiben un tiempo de desintegración de < 60 segundos. El tiempo de desintegración es determinado en el equipo de prueba de desintegración de acuerdo con USP o Pharm. Eur."

- 25 La cantidad de adyuvantes A) está compuesta en detalle, como sigue:

Las preparaciones farmacéuticas contienen como componente a) 60 a 97 % en peso, preferiblemente 70 a 95 % en peso, de modo particularmente preferido 75 a 93 % en peso de un azúcar, alcohol de azúcar o mezclas de ellos. Como azúcares u alcoholes de azúcar son adecuados trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol. Los componentes de azúcar o de alcohol de azúcar están preferiblemente finamente divididos, con promedio de tamaño de partícula de 5 a 100 µm. En caso de desearse, los tamaños de partícula pueden ajustarse mediante molienda. Los tamaños preferidos de partícula están en 30 a 50 µm. Sin embargo puede recomendarse también el uso de tamaños de partícula inferior a 30 µm. Así mismo, puede recomendarse usar azúcares o alcoholes de azúcar, que contienen mezclas de fracciones con diferente tamaño de partícula, por ejemplo mezclas de 30 a 70 % en peso de una fracción de grano grueso con un promedio de tamaño de partícula de < 30 µm y 30 a 70 % en peso de una fracción de grano grueso con un promedio de tamaño de partícula de 30 a 50 µm. Preferiblemente se usan manitol, eritritol o mezclas de ellos.

- 30 Como componente b) se usan agentes de desintegración en cantidades de 1 a 25 % en peso, preferiblemente 2 a 15 % en peso, de modo particularmente preferido 3 a 10 % en peso. Los agentes de desintegración son elegidos preferiblemente de entre el grupo consistente en polivinilpirrolidonas con entrecruzamiento transversal, croscarmelosa, carboximetilalmidones de sodio y L-hidroxipropilcelulosa. De acuerdo con la invención, se entiende por croscarmelosa las sales de sodio y/o de calcio de la carboximetilcelulosa con entrecruzamiento transversal. Las L-hidroxipropilcelulosas preferidas exhiben 5 a 16 % de grupos hidroxipropoxi.

- 40 De modo particular se prefieren polivinilpirrolidonas con entrecruzamiento transversal. Tales polivinilpirrolidonas con entrecruzamiento transversal son insolubles en agua, pero no forman película. La polivinilpirrolidona con entrecruzamiento transversal puede exhibir un promedio de tamaño de partícula de 2 a 60 µm, preferiblemente inferior a 50 µm, de modo particularmente preferido inferior a 30 µm. Se prefieren de modo muy particular polivinilpirrolidonas con entrecruzamiento transversal, con una capacidad de hidratación mayor a 6,5 g/g. Para el efecto, la determinación de la capacidad de hidratación ocurre de acuerdo con el siguiente procedimiento: se pesan 45 2 g de polímero en un tubo de centrifuga y se deja hinchar con 40 ml de agua por 15 minutos. A continuación se

realiza centrifugación por 15 minutos a 2.000 rpm y se drena el líquido sobrenadante tan completamente como sea posible.

Capacidad de hidratación = Peso final – tara

5 Porción pesada

La alta capacidad de hidratación de la polivinilpirrolidona con entrecruzamiento transversal conduce en la formulación a una muy rápida desintegración y da como resultado una sensación particularmente suave en la boca.

10 Como componente c) se usan polímeros insolubles en agua en cantidades de 1 a 15 % en peso, preferiblemente 1 a 10 % en peso. Al respecto, son polímeros. Preferiblemente son polímeros que en el intervalo de pH de 1 a 14 son insolubles, por consiguiente exhiben una insolubilidad en agua independiente del pH para todo valor de pH. Sin embargo, son adecuados también polímeros que son insolubles en agua para todo valor de pH en el intervalo de pH de 6 a 14.

15 Los polímeros deberían ser polímeros que forman película. En esta relación, formar película significa que los polímeros en dispersión acuosa exhiben una temperatura mínima de formación de película de -20 a +150 °C, preferiblemente 0 a 100 °C.

20 Son polímeros adecuados polivinilacetato, etilcelulosa, copolímeros de metilmetacrilato-etilacrilato, terpolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato-trimetilamonioetilmetacrilato. Terpolímeros de butilmetacrilato-metilmetacrilato-dimetilaminoetilmetacrilato.

En la Europäischen Pharmacopoeia se describen en más detalle copolímeros de acrilato-metacrilato como dispersión de poliácridatos al 30 %, en la USP como copolímeros de metacrilato de amonio y en JPE como copolímeros E de aminoalquil-metacrilatos.

25 Como componente c) preferido, se usa polivinilacetato. Este puede ser usado como dispersión acuosa con contenidos de materia seca de 10 a 45 % en peso. Además, se prefiere el polivinilacetato con un peso molecular entre 100.000 y 1.000.000 Dalton, de modo particularmente preferido entre 200.000 y 800.000 Dalton.

30 Además, las formulaciones pueden contener como componente d) polímeros solubles en agua en cantidades de 0 a 15 % en peso. Son polímeros solubles en agua adecuados por ejemplo polivinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-vinilacetato, polivinilalcoholes, copolímeros injertos de polivinilalcohol-polietilenglicol, polietilenglicoles, copolímeros de bloque de etilenglicol-propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carrageninas, pectinas, xantanos, alginatos.

35 En caso de desearse, mediante adición de adyuvantes comunes en el campo farmacéutico (componentes e)) en cantidades de 0 a 15 % en peso, por ejemplo como agentes acidificantes, sustancias amortiguadoras, sustancias dulces, aromas, fortalecedores del sabor y colorantes, pueden mejorarse más el sabor y aspecto de los comprimidos obtenidos a partir de las formulaciones. Al respecto, son particularmente adecuadas las siguientes sustancias: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, dihidrogenofosfato de sodio, ciclamato, sacarina de sodio, aspartame, mentol, aroma de menta, aromas frutales, aroma de vainilla, glutamato, riboflavina, betacaroteno, colorantes solubles en agua, lacas de color finamente divididas.

40 Mediante la adición de agentes espesantes como polisacáridos de alto peso molecular, puede mejorarse adicionalmente la sensación en la boca, mediante aumento de la suavidad y la sensación de volumen.

45 Además, como componentes e) pueden agregarse también tensioactivos. Como tensioactivos son adecuados por ejemplo laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, ésteres alcoxilados de sorbitano como polisorbato 80, derivados polialcoxilados de aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, por ejemplo Cremophor® RH 40, ácidos grasos alcoxilados, hidroxiácidos grasos alcoxilados, alcoholes grasos alcoxilados, sales alcalinas de ácidos grasos y lecitina.

50 Además, para el mejoramiento adicional de la desintegración pueden añadirse también pigmentos de partícula fina, porque ellos aumentan la interfaz interior y con ello el agua puede penetrar más rápidamente en el comprimido. Naturalmente, estos pigmentos como óxido de hierro, dióxido de titanio, ácido silícico coloidal o precipitado, carbonato de calcio, fosfato de calcio, tienen que ser de partícula fina, de otro modo surge nuevamente un sabor granular.

Como principios activos B) pueden usarse básicamente todos los principios activos. Preferiblemente se usan los principios activos mencionados a continuación, de modo particularmente preferido en las dosificaciones mencionadas.

5 Zolmitriptan 2,5 mg, Rizatriptan 5 mg, Difenhidramina-HCl (enmascarar sabor) 20 mg, Bromfeniramina 5 mg, clorfeniramina 5 mg, Pseudoefedrina (enmascarar sabor) 30mg,

Paracetamol (enmascarar sabor) 250 mg, Ibuprofeno (enmascarar sabor) 200 mg, ácido acetilsalicílico 250 mg (enmascarar sabor), Hyosciaminsulfato 0,125 mg, Mirtazapin 15 mg,

Selegelin-HCl 1,25 mg, Ondansetron 4 mg, Olanzapin 5 mg, Clonazepam 1 mg, diclorhidrato de cetirizina 10 mg, Desloratadina 5 mg, Enalaprilmaleato 5 mg, Domperidonmaleato 10 mg, escopolamina 0,25 mg,

10 Oxazepam 15 mg, Lorazepam 2,5 mg, Clozapina 25 mg, dihidroergotaminmesilato 5 mg,

Nicergolina 5 mg, floroglucinol 80 mg, Metopimazin 7,5 mg, Triazolam 0,5 mg, Protizolam 0,5 mg,

Tramadol 50 mg, Zolpidemtartrato 5 mg, Cisapride 5 mg, Risperidona 2 mg, Azitromicina 100 mg (enmascarar sabor), Roxitromicina 50 mg (enmascarar sabor), Claritromicina 125 mg (enmascarar sabor), Eritromicinesolato 250 mg (enmascarar sabor),

15 Apomorfina 20 mg, Fentanil 0,6 mg,

Pueden usarse también mezclas de principios activos. En particular son mezclas adecuadas: Paracetamol o Ibuprofeno o ácido acetilsalicílico y Pseudoefedrina, Paracetamol o Ibuprofeno o ácido acetilsalicílico y difenhidramina o clorfeniramina o bromfeniramina o Loratadina.

20 Las dosificaciones mencionadas representan las cantidades absolutas de los respectivos principios activos por forma medicinal. La concentración de la fracción de adyuvante y de la fracción de principio activo en la forma medicinal lista está determinada por el tamaño de la forma medicinal. En comprimidos son comunes pesos de comprimido: 50 a 1.000 mg, preferiblemente 80 a 600 mg.

25 Los principios activos pueden estar provistos también de un recubrimiento corriente para enmascarar el sabor. son polímeros adecuados para tales coberturas: copolímero E de aminoalquil metacrilato (Eudragit E o EPO), polivinilalcoholes en diferentes formulaciones (Opadry AMB, Kollicoat Protect), combinaciones de polímeros insolubles en agua como por ejemplo polivinilacetato, poli(met)acrilatos (Eudragit NE 30 D, NM 30D, RL, RS, RD, Kollicoat EMM 30 D), etilcelulosa con sustancias solubles en agua o hinchables en agua de bajo o alto peso molecular (Povidona, Copovidona, HPMC, HPC, polietilenglicoles, poloxámeros, copolímeros injertos de polietilenglicol-polivinilalcohol, azúcares, alcoholes de azúcar, sales orgánicas o inorgánicas), combinaciones de
30 formadores de película solubles en agua (copolímeros injertos de polietilenglicol-polivinilalcohol, HPMC, polivinilalcoholes) con grasas, ceras, ácidos grasos y alcoholes grasos.

35 La fabricación de las formulaciones de acuerdo con la invención puede ocurrir también mediante aglomeración de construcción en mezcladores, aparatos de lecho fluido o torres de atomización. Al respecto, primero se mezclan mutuamente los materiales sólidos de partida y líquido de granulación, y a continuación se seca el material húmedo de mezcla. De acuerdo con la presente invención, como líquido de granulación se usa una dispersión acuosa del componente c), del polímero insoluble en agua.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, se coloca previamente en el lecho fluido uno o varios principios activos junto con el azúcar o alcohol de azúcar, agente de desintegración y en caso de desearse los componentes d) y e).

40 Para la aglomeración en el lecho fluido se atomiza una dispersión acuosa del polímero insoluble en agua (componente c)) sobre una mezcla turbulenta de azúcar o alcohol de azúcar, agente de desintegración, principios activos y dado el caso otros componentes d) y e), mediante lo cual se aglomeran las partículas finas. Las temperatura de aire suministrado son de 30 a 100°C, las temperaturas del aire de escape son de 20 a 70°C.

45 En particular, mediante esta aglomeración pueden introducirse como otros componentes e) los siguientes adyuvantes:

50 Colorantes, edulcorantes, aromas, otros agentes de desintegración, carbonatos, bicarbonatos, agentes acidificantes u otros adyuvantes. El uso de colorantes, en los que pueden usarse pigmentos inorgánicos, lacas colorantes orgánicas o colorantes solubles en agua, conduce por ejemplo a comprimidos que se desintegran rápidamente, coloreados completamente de manera uniforme. Son colorantes adecuados por ejemplo riboflavina, betacaroteno, antocianos, carmín, indigocarmín, naranja amarillo S, amarillo quinolina, laca de indigotina, azul

brillante, amarillo ocasional. Estos aditivos adicionales pueden ser añadidos bien sea en forma sólida en el recipiente de lecho fluido o disueltos o dispersos en la dispersión de los componentes c). En caso que la dispersión sea incompatible con una de tales sustancias, ésta puede ser atomizada en solución o como suspensión también antes o después de la aglomeración con la dispersión de los componentes c).

- 5 En la fabricación en torres de atomización se usa preferiblemente la denominada tecnología de FSD o de SBD (FSD: secado por atomización fluida; SBD: secado en lecho atomizado). Para ello primero se seca por atomización una solución en agua del azúcar o alcohol de azúcar, en la parte inferior del secador por atomización o en un lecho fluido conectado ocurre la adición del agente de desintegración y la inyección de una dispersión acuosa del polímero insoluble en agua, mediante lo cual aglomeran las partículas. En una variante particular se dispersa el agente de desintegración en la solución de azúcar o alcohol de azúcar y se ejecuta el proceso como se describió anteriormente. Las partículas finas pueden ser sopladadas una vez más delante de la boquilla de atomización de la solución de azúcar o alcohol de azúcar y aglomerarse adicionalmente. También es posible en la torre de atomización, FSD o SBD una conducción de proceso partiendo de la forma cristalina del azúcar o alcohol de azúcar. Al respecto, se agrega el alcohol o azúcar de alcohol cristalinos en la cabeza de la torre del secado o en la corriente de retorno de producto fino. Mediante la atomización de una dispersión acuosa del polímero insoluble en agua se aglomera este sólido cristalino en la torre.

Para el proceso de aglomeración puede conducirse un proceso de atomización en varias etapas, como ha probado ser conveniente. En el comienzo se mantiene baja la tasa de atomización, para impedir una humedad excesiva en el recipiente de producto y con ello su adherencia. Con una duración creciente del proceso puede aumentarse la tasa de atomización y con ello aumentarse la tendencia a la aglomeración. Así mismo es posible ajustar la cantidad y/o temperatura de suministro de aire de manera correspondiente durante el proceso. De modo particular, es ventajoso reducir la cantidad de suministro de aire durante la fase de secado y con ello evitar una erosión del aglomerado por una elevada carga mecánica.

Pueden verse como otros parámetros de ajuste para el tamaño del aglomerado, la finura de las gotas de atomización de la solución o dispersión de aglutinante (ajustable mediante la presión de gas de nebulización), la geometría en la boquilla y separación de la boquilla al lecho del producto. Cuanto más fina y uniforme sea la atomización, más fino y uniforme resulta el aglomerado. Cuanto más alejada esté la boquilla del lecho del producto, peor es el comportamiento de aglomeración.

Además, la aglomeración puede ocurrir también en un mezclador mediante una agregación mixta conducida en continuo. Una forma de agregación mixta conducida de tal manera continua, es la denominada "granulación Schugl". Al respecto, en un mezclador de alta velocidad dispuesto de manera vertical que trabaja en continuo, se mezclan mutuamente de manera intensa materiales sólidos de partida y el líquido de granulación que contiene el polímero insoluble en agua (véase también M. Bohnet, "Mechanische Verfahrenstechnik", editorial Wiley VCH, Weinheim 2004, página 198 y siguientes)

De acuerdo con una forma particular de realización, se suspende el agente de desintegración en la dispersión acuosa del polímero insoluble en agua.

El aglomerado así obtenido exhibe un promedio de tamaño de partícula de 100 - 600 μm , preferiblemente 120 - 500 μm y de modo particularmente preferido de 140 - 400 μm .

El polímero insoluble en agua que forma película sirve al respecto como agente de aglomeración, para aglomerar los cristales finos de azúcar o alcohol de azúcar, las partículas de principio activo y el agente de desintegración así como dado el caso otros adyuvantes, hasta partículas más grandes.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, puede también aglomerarse primero la fracción de adyuvante A) y a continuación en otra etapa de granulación ocurre una aglomeración con uno o varios principios activos.

De acuerdo con una variante de esta forma de realización, se colocan previamente en el lecho fluido la fracción aglomerada de adyuvantes y principio activo y se realiza la granulación por medio de una solución de aglutinante. Al respecto, la solución de aglutinante contiene como aglutinante un polímero soluble en agua elegido de entre el grupo de los componentes d). Preferiblemente es una solución acuosa. La concentración de aglutinante puede ser de 1 a 40 % en peso.

Los aglutinantes preferidos son polivinilpirrolidonas solubles en agua con valores K según Fikentscher de 12 a 120, en particular K30, copolímeros de vinilpirrolidona-vinilacetato de 30 a 70 % en peso de N-vinilpirrolidona, preferiblemente 40 a 60 % en peso, y 30 a 70 % en peso, preferiblemente 40 a 60 % en peso de vinilacetato, además polivinilalcoholes, copolímeros injertos de polietilenglicol y polivinilalcohol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa así como gelatina.

De acuerdo con una segunda variante, se coloca previamente en el lecho fluido la fracción aglomerada de adyuvante y se introduce la fracción de principio activo en la solución de aglutinante descrita anteriormente.

De acuerdo con otra variante, en la cual el aglutinante insoluble en agua (componente d)) obligatoriamente ya está presente en la fracción previamente aglomerada de adyuvante, preferiblemente en cantidades de 0,2 a 10 % en peso, se usa agua como líquido de granulación, sin aglutinante polimérico. Al respecto, pueden añadirse al agua usada para la granulación otros adyuvantes del grupo de los componentes e). Además, puede recomendarse añadir al agua uno de los azúcares o alcoholes de azúcar mencionados.

Para todas estas variantes de la forma de realización, en la cual se aglomera primero la fracción de adyuvante, aparte de ello se aplican los mismos dispositivos y parámetros de proceso descritos anteriormente, que para la aglomeración simultánea de la fracción de adyuvantes y fracción de principio activo.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden ser usadas de manera ventajosa también para la fabricación de comprimidos, que se dejan desintegrar en un vaso de agua antes del uso. Naturalmente, también es posible la fabricación de comprimidos, que son tragados intactos.

Para la fabricación de comprimidos pueden usarse los procedimientos comunes, en los que ofrecen particulares ventajas la formación directa de comprimido y la compactación por rodillos. Debido a las propiedades particulares de las formulaciones de acuerdo con la invención, por regla general son necesarios sólo principio activo, formulación de acuerdo con la invención y un lubricante. Con ello, la receta de comprimidos es muy sencilla, muy reproducible y el procedimiento es de fácil validación.

De modo sorprendente, se encontró que un polímero insoluble en agua, que forma película, acelera considerablemente la desintegración de comprimidos. Esto es tanto más sorprendente, puesto que por regla general tales polímeros son usados para la fabricación de formas medicinales de retardo, que no se desintegran dentro varias horas. Los tiempos de desintegración mediante uso de polivinilacetato como polímero insoluble en agua, son considerablemente más cortos que para polímeros solubles en agua.

Además, las preparaciones de acuerdo con la invención poseen extraordinariamente buenas fluidez y habilidad para ser comprimidas, que conducen a comprimidos con muy buena estabilidad mecánica. La estabilidad a la ruptura de los comprimidos generados con ayuda de las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención es de > 40 N. Frecuentemente las estabildades a la ruptura están por encima de 60 N, incluso usando principios activos de difícil compresión. Las friabilidades son < 0,2 %. Con ello, no se presentan deterioros en la manipulación corriente del comprimido.

Debido a la polivinilpirrolidona fina con entrecruzamiento transversal, los comprimidos no muestran casi modificaciones de la superficie del comprimido, por almacenamiento bajo humedad. Contrario a la polivinilpirrolidona gruesa con entrecruzamiento transversal, no se encuentra ninguna formación de manchas por partículas fuertemente hinchadas. Con ello, las formulaciones de acuerdo con la invención son muy estables al almacenamiento y mantienen su aspecto atractivo.

Mediante la granulación, las partículas de principio activo se unen firmemente a las partículas de adyuvantes y no es posible ya una separación de la mezcla. Mediante ello mejora notablemente la uniformidad de contenido de comprimidos, en particular de comprimidos con bajo contenido de principio activo. La reproducibilidad de las propiedades de los comprimidos mejora de manera considerable. De esta forma pueden procesarse principios activos con propiedades fisicoquímicas muy diferentes en comparación con los adyuvantes.

De modo sorprendente, la granulación junto con principios activos no conduce a una disminución de la velocidad de desintegración, aunque esto era de esperar por la fuerte adhesión de las partículas.

Las preparaciones farmacéuticas pueden encontrar aplicación también en otras formas medicinales: son otras formas medicinales por ejemplo bolsitas o contenedores de granulado con dispositivo de dosificación.

Ejemplos

La fabricación ocurrió mediante un proceso de aglomeración en dos etapas, en el que se eligió primero una baja rata de atomización y entonces se aumentó la misma. Se aplicaron las siguientes condiciones de fabricación en un proceso de aglomeración de dos etapas:

Tamaño de carga:	0,6 kg
Concentración de la solución/dispersión acuosa de aglutinante:	20 % en peso
Temperatura de aire suministrado:	50 °C

Temperatura de aire de escape: 30 °C
 Rata inicial de atomización (10 min): 15 g/min
 Rata de atomización después de la conversión: 20 g/min

5 Como agente de desintegración se usó: Kollidon CL-SF, compañía BASF: crospovidona, polivinilpirrolidona con entrecruzamiento transversal con un promedio de tamaño de partícula de 17 µm.

Como polivinilacetato se usó: Kollicoat SR 30 D, compañía BASF: dispersión acuosa de polivinilacetato disponible comercialmente, estabilizada con 2,7 % en peso de polivinilpirrolidona y 0,3 % en peso de dodecilsulfato de sodio

Kollicoat® IR, compañía BASF: polímero injerto disponible comercialmente, de 75 % en peso de polivinilalcohol y 25 % en peso de polietilenglicol, promedio de peso molecular 45.000 D

10 Kollidon® VA 64, compañía BASF: Copovidona, copolímero de 60 % en peso de NVP y 40 % en peso de VAc

Tabla 1: composición de los aglomerados A a E en % en peso

	A	B	C	D	E
Manitol (d _{0,5} :36mm)	89,32	73,0	83,2	86,6	89,32
Kollidon® CL-SF	5,00	5,0	5,0	5,0	5,00
Kollicoat® SR 30 D (Feststoff)	5,00	5,0	5,0	5,0	5,00
Loperamida-HCl	0,68	-	-	-	-
Cafeína (polvo fino)	-	17,0	-	-	-
Piroxicam	-	-	-	3,4	-
Famotidin	-	-	6,8	-	-
Risperidona	-	-	-	-	0,68

15 Se mezclaron los aglomerados así fabricados con 2,0 % en peso de lubricante (estearato de magnesio) en un mezclador tubular por 10 min. A continuación se comprimieron estas mezclas en una prensa excéntrica completamente instrumentada (Korsch XP 1) hasta formar comprimidos de dos planos con un peso 300mg, un diámetro de 10mm y una resistencia a la ruptura de 40-55N.

20 Se examinaron los comprimidos respecto a su resistencia a la ruptura (equipo para prueba de comprimidos HT-TMB-CI-12 F, compañía Kraemer), tiempo de desintegración en amortiguador de fosfato de pH 7,2 (equipo de prueba de desintegración ZT 74, Erweka) y velocidad de liberación en jugo gástrico artificial de pH 1,2 (aparato de liberación, Erweka).

Tabla 2: Propiedades de los comprimidos, formulaciones A a E

	Datos de los comprimidos	Parámetros de los comprimidos		
		Fuerza de compresión [kN]	Estabilidad a la ruptura [N]	Tiempo de desintegración [s]
A	3,5	46	18	70
B	3,2	48	23	100
C	4,3	51	37	100
D	4,1	42	35	60
E	3,9	56	27	100

Granulación de la fracción previamente aglomerada de adyuvantes, con principio activo

ES 2 639 130 T3

5 El adyuvante de rápida desintegración fue fabricado en el lecho fluido mediante aglomeración de manitol (90 % en peso) y PVP con entrecruzamiento transversal (5 % en peso) con polivinilacetato (5 % en peso). El producto así fabricado fue sometido a otra etapa de granulación, en la cual en el primer ensayo se colocaron previamente en cada caso adyuvante y principio activo previamente aglomerados y se granularon por medio de solución de aglutinante, en la segunda variante se colocó previamente sólo adyuvante aglomerado previamente, y el principio activo fue introducido en la solución de aglutinante.

Como procedimientos de granulación se usaron tanto el procedimiento de lecho fluido como también la granulación en mezclador. En principio son aplicables todos los procedimientos de granulación. El aglutinante puede ser también mezclado en seco y a continuación se atomiza o se añade agua.

10 En una realización particular se realizó la granulación del adyuvante de rápida desintegración con el principio activo, solo por adición de agua. Al respecto, se mejora el efecto de granulación añadiendo al agua un azúcar o alcohol de azúcar.

15 De modo similar a lo descrito bajo la variante 1, para esta granulación pueden usarse también colorantes, edulcorantes, aromas, otros agentes de desintegración, carbonatos, bicarbonatos, agentes acidificantes o u otros adyuvantes.

Tabla 3: parámetros de proceso

	Granulación en lecho fluido		Granulación en mezclador
	F	G	H/J
Tamaño de carga	600	600	1.200
Temperatura de aire suministrado [°C]	50	55	-
Temperatura de aire de escape [°C]	30	30	-
Rata de atomización [g/min]	17	20	30
Mezclador [rpm]	-	-	200
Tajador [rpm]	-	-	400
Tiempo de granulación	-	-	10
Observaciones	Granulación con solución de aglutinante	Principio activo está incorporado en la solución de aglutinante	El principio activo está incorporado en la solución de aglutinante (ensayo J)

Tabla 4: composición de los aglomerados F a J en % en peso

	Granulación el lecho fluido		Granulación en mezclador	
	F	G	H	J
Manitol (d _{0,5} :36mm)	86,64	71,94	71,94	86,64
Kollidon CL-SF	4,81	4,00	4,00	4,81
Kollicoat SR 30 D (sólido)	4,81	4,00	4,00	4,81
Loperamida-HCl	0,68	-	-	0,68
Cafeína (polvo fino)	-	17,00	17,00	-
Kollidon 30	-	-	-	3,06
Kollicoat® IR	3,06	-	3,06	-
Kollidon® VA 64	-	3,06	-	-

Después de la granulación, se cribaron los granulados resultantes de la granulación en mezclador a través de una criba de 1 mm, se secaron durante la noche a temperatura ambiente sobre una rejilla de secado y a continuación se colocaron sobre una criba de 0,8 mm.

5 Los aglomerados así fabricados fueron mezclados con 2,0 % en peso de lubricante (estearato de magnesio) y en los ejemplos F y J adicionalmente con 3 % de Kollidon CL-SF y a continuación se comprimieron en una prensa de curso circular para comprimidos (Korsch XL 100) hasta dar comprimidos con una resistencia a la ruptura de 40-50N.

10 Los comprimidos fueron examinados respecto a la resistencia a la ruptura (equipo para prueba de comprimidos HT-TMB-CI-12 F, compañía Kraemer), tiempo de desintegración en amortiguador de fosfato de pH 7,2 (equipo para prueba de desintegración ZT 74, Erweka) y velocidad de liberación en jugo gástrico artificial a pH 1,2 (equipo de liberación, Erweka).

Tabla 5: Propiedades de comprimidos, formulaciones F a J

	Estabilidad a la ruptura [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de desintegración [s]	Velocidad de liberación [% después de 10min]
F	43	<0,2	89	60
G	48	<0,2	62	95
H	42	<0,2	51	100
J	45	<0,2	59	70

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica en forma de aglomerados, que contiene
- A) una fracci3n de adyuvantes de
- 5 a) 60 - 97 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos,
- b) 1 - 25 % en peso de un agente de desintegraci3n,
- c) 1 - 15 % en peso de pol3meros que forman pel3cula, insolubles en agua,
- d) 0 - 15 % en peso de pol3meros solubles en agua, y
- e) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes comunes en el campo farmac3utico,
- 10 en la que la suma de los componentes a) a e) es del 100 % en peso y
- B) por lo menos un principio activo.
2. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1 que contiene
- A) una fracci3n de adyuvantes de
- a) 60 - 97 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos,
- 15 b) 1 - 25 % en peso de un agente de desintegraci3n elegido de entre el grupo consistente en crospovidona, croscarmelosa, carboximetilalmid3n de sodio y L-hidroxiopropilcelulosa,
- c) 1 - 15 % en peso de pol3mero insoluble en agua, que forma pel3cula
- d) 0 - 15 % en peso de pol3mero soluble en agua, y
- e) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes comunes en el campo farmac3utico
- 20 en la que la suma de los componentes a) a e) es del 100 % en peso,
- y
- B) por lo menos un principio activo.
3. Formulaci3n de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el promedio de tama1o de part3cula del aglomerado es de 100 μm a 600 μm .
4. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que como alcohol de az3car contiene manitol o
- 25 eritritol o mezclas de ellos.
5. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene una croscarmelosa como sal de sodio o calcio.
6. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene una L-hidroxiopropilcelulosa con del 5 al 16 % de grupos hidroxipropoxi.
- 30 7. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene crospovidona como agente de desintegraci3n.
8. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene polivinilacetato como pol3mero insoluble en agua, que forma pel3cula.
9. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el pol3mero insoluble en agua
- 35 polivinilacetato, que forma pel3cula, es usado en forma de una dispersi3n acuosa.
10. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que como pol3mero soluble en agua se usa polivinilpirrolidona.
11. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que como otras sustancias comunes en el campo farmac3utico se usan agentes acidificantes, edulcorantes, aromas, potenciadores de sabor, colorantes,
- 40 agentes espesantes, tensioactivos y pigmentos finamente divididos.

12. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, que contiene aglomerados con una fracción A) de adyuvantes de
- a) 70 - 95 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos
 - b) 2 - 15 % en peso de un agente de desintegración,
- 5 c) 1 - 10 % en peso de polímeros insolubles en agua, que forman película
- d) 0 - 10 % en peso de polivinilpirrolidona soluble en agua, y
 - e) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes comunes en el campo farmacéutico.
13. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, que contiene aglomerados con una fracción A) de adyuvantes de
- 10 a) 75 - 95 % en peso de manitol o eritritol o una mezcla de ellos,
- b) 3 - 10 % en peso de un agente de desintegración,
 - c) 1- 10 % en peso de polivinilacetato,
 - d) 0 - 5 % en peso de polivinilpirrolidona soluble en agua, y
 - e) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes comunes en el campo farmacéutico.
- 15 14. Comprimidos obtenidos mediante uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, en donde los comprimidos exhiben en medio acuoso, tiempos de desintegración inferiores a 60 segundos.
15. Comprimidos de acuerdo con la reivindicación 14, en donde los comprimidos exhiben una estabilidad a la ruptura superior a 40 N.
- 20 16. Comprimidos de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, que contienen del 20 al 99 % en peso, referido al peso total del comprimido, de una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13.
17. Comprimidos de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 16, que contienen otros adyuvantes.
18. Procedimiento para la fabricación de una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** en presencia de agua se aglomeran
- 25 A) una fracción de adyuvantes de
- a) 60 - 97 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos,
 - b) 1 - 25 % en peso de un agente de desintegración
 - c) 1 - 15 % en peso de polímeros insolubles en agua, que forman película
 - d) 0 - 15 % en peso de polímeros solubles en agua y
- 30 e) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes comunes en el campo farmacéutico
- ascendiendo la suma de los componentes a) a e) al 100 % en peso,
- y B) por lo menos un principio activo.
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado porque** se aglomeran trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos a), agente de desintegración b) y principio activo B) con una dispersión acuosa de polímero insoluble en agua c).
- 35 20. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, **caracterizado porque** la dispersión acuosa del polímero insoluble en agua contiene adicionalmente agente de desintegración en suspensión.
21. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado porque** en una primera etapa se aglomera la fracción de adyuvantes A) y en una segunda etapa el aglomerado formado se aglomera con el principio activo B).
- 40

22. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 21, **caracterizado porque** la aglomeración ocurre en un equipo de granulación de lecho fluido, un mezclador o una torre de atomización.