

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 255**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2008 E 12198042 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2572705**

54 Título: **Comprimidos orodispersables**

30 Prioridad:

01.10.2007 EP 07380265
03.10.2007 US 977166 P

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

04.12.2017

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

ÚBEDA PÉREZ, CARMEN;
DÍEZ MARTÍN, IGNACIO y
PABLO ALBA, PABLO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 645 255 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

Comprimidos orodispersables

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas, en particular se refiere a un comprimido para administración oral que se disgrega rápidamente por la acción de la saliva en la cavidad oral, que tiene también buenas propiedades de palatabilidad, friabilidad, resistencia mecánica y al empleo de un método de fabricación convencional para obtenerlos.

Antecedentes de la invención

El desarrollo de formulaciones sólidas que se disgregan rápidamente en la boca sin requerir agua son muy interesantes debido a las ventajas que estas formulaciones farmacéuticas proporcionan a los pacientes que tienen dificultad para tragar, como ancianos, niños, pacientes con problemas mentales y pacientes no cooperativos, así como la población en general; ya que hace posible que el fármaco se administre sin necesidad de agua. Además, puesto que la formulación se disgrega dentro de la boca, el fármaco puede absorberse en las regiones oral, faríngea y gastrointestinal. La absorción de fármacos pre-gástrica evita el metabolismo de primer paso hepático.

En la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) 5ª edición, Suplemento 5.2, publicada en junio de 2004, los comprimidos orodispersables se definen como comprimidos no recubiertos para su colocación en la boca que se disgregan rápidamente antes de ser ingeridos. También establece 3 minutos como el tiempo en el cual deben disgregarse en la prueba de disgregación para comprimidos y cápsulas, de acuerdo con el método 2.9.1. de la Ph. Eur.

Existen diferentes tecnologías para producir sistemas comerciales de disolución rápida oral. Las tecnologías se suelen agrupar de acuerdo con el método empleado en la preparación: tecnologías de liofilización (Zydis[®], Quicksolv[®] y Lyoc[®]), moldeo (FlashDose[®]) y compactación.

El secado por congelación (liofilización) es un proceso en el que se elimina un disolvente de una solución de fármaco o una suspensión de fármaco que contiene excipientes formadores de estructura. Los comprimidos se caracterizan por una red altamente porosa; absorben rápidamente el agua y se disuelven, liberando el fármaco incorporado. El proceso de liofilización se produce a baja temperatura, lo que elimina las reacciones térmicas adversas que pueden afectar a la estabilidad del fármaco. Sin embargo, el proceso de liofilización es muy caro y problemático cuando se aumenta la escala. Además, la forma farmacéutica resultante se caracteriza por alta friabilidad, baja estabilidad a altas temperaturas y niveles de humedad y por presentar propiedades mecánicas deficientes. Además, a veces es necesario un envase especial.

La tecnología de moldeo puede basarse en dos procesos diferentes: el método del disolvente y el método del calor. El proceso de moldeo con disolvente implica la preparación de una solución o suspensión de fármaco que contiene un fármaco y los excipientes y la evaporación del disolvente a presión ambiente y secado. En el método de moldeo por calor, los comprimidos se forman usando una matriz de algodón de azúcar o de forma cortada (*shearform*), que está compuesta de sacáridos o polisacáridos transformados en hilos amorfos por la acción simultánea de la fusión instantánea y fuerzas centrífugas. La tecnología de moldeo permite preparar comprimidos de dosis de fármaco altas y los comprimidos resultantes presentan una rápida disolución. Sin embargo, debido a su baja resistencia mecánica, los comprimidos moldeados están sometidos a erosión y rotura durante el manejo y apertura de las bolsas de blíster. Por otra parte, el enmascaramiento del sabor es un requisito adicional con esta tecnología.

El proceso convencional utilizado para preparar comprimidos de disolución rápida tiene algunas ventajas, tales como ser una tecnología bien establecida, que tiene un bajo coste de fabricación y que permite una transferencia de tecnología sencilla (por ejemplo, fácil de transferir a diferentes productores). Se han intentado muchas estrategias para desarrollar comprimidos con alta porosidad y resistencia mecánica adecuada, que incluyen: granulación (granulación en húmedo, granulación en seco y granulación en molde) seguida por compresión; y compresión directa.

En el proceso de granulación, los comprimidos de disolución rápida se preparan mezclando los gránulos con un superdisgregante y otros excipientes apropiados y compactando para obtener comprimidos capaces de disgregarse rápidamente en la boca con una cantidad limitada de saliva. La formulación basada en esta tecnología es FlashTab[®] de Prographarm que se describe en la patente europea EP 0 548 356.

A este respecto, la patente EP1681048 describe un comprimido de disgregación oral de olanzapina preparado con granulación como etapa intermedia y posterior compresión de los gránulos. Un método similar se divulga también en el documento DE102005009241 y en IP. Com. Journal, 2006, pero incorporan otros principios activos. El documento EP1488811 se refiere a comprimidos de pravastatina de disgregación oral que se obtienen por moldeo por compresión de gránulos preparados. La patente EP1674083 divulga comprimidos de disgregación rápida preparados por granulación inicial de una dispersión que contiene los ingredientes en un dispositivo de secado por pulverización,

mezcla de los gránulos obtenidos con el principio activo y estearato de magnesio y, finalmente, sometimiento de la mezcla a un proceso de formación de comprimidos.

5 Aunque los comprimidos obtenidos mediante la metodología de granulación demuestran disolución rápida, su velocidad se correlaciona con la dureza del comprimido y puede ser más lenta que los comprimidos liofilizados. Además, los posibles problemas pueden estar relacionados con la estabilidad del fármaco después de la granulación.

10 La compresión directa representa la técnica de fabricación de comprimidos más sencilla y rentable desde el punto de vista tecnológico. Los comprimidos de disolución rápida se pueden preparar usando excipientes adecuados con propiedades mejoradas. Dos formulaciones conocidas basadas en esta tecnología son Zipllets[®] de Eurand que se describen en la solicitud de patente internacional WO 99/44580 y DuraSolv[®] de Cima descrito en la patente de EE. UU. US 6.024.981. Las tecnologías basadas en compresión directa utilizan excipientes adecuados con propiedades mejoradas, sobre todo los superdisgregantes que aceleran la velocidad de disgregación y, por tanto, la disolución.

15 Los excipientes solubles en agua y, a veces, los agentes efervescentes ayudan en el proceso de disgregación. Adición de compuestos insolubles que aumentan el rendimiento del superdisgregante: el tiempo de disgregación disminuye a medida que aumenta la cantidad de compuesto hidrófilo insoluble.

20 La tecnología Zipllets[®] se utiliza para obtener el enmascaramiento del sabor y la liberación rápida de fármacos solubles en agua o insolubles en agua a partir de microcápsulas y gránulos. Los comprimidos de disolución rápida resultantes se obtienen por compresión directa de mezclas que contienen al menos un excipiente inorgánico que es insoluble en agua, por ejemplo, fosfato cálcico, uno o más disgregantes, por ejemplo crospovidona y opcionalmente excipientes solubles en agua. Sin embargo, las composiciones resultantes contienen un alto porcentaje de excipientes insolubles que dejan una gran cantidad de residuos en la boca y ponen en peligro su palatabilidad.

25 La tecnología DuraSolv[®] está diseñada para proporcionar comprimidos más fuertes sin precauciones de envasado. Esta tecnología se basa en el empleo de rellenos convencionales de compresión no directa (tales como dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa) en forma de partículas finas que se disuelven rápidamente sin producir una sensación áspera o arenosa en la boca.

30 Sin embargo, todos los procesos anteriores para obtener comprimidos orodispersables implican, en mayor o menor medida, los siguientes inconvenientes:

- 35 – un alto contenido en excipientes insolubles o principios activos microencapsulados que dan a la fórmula una sensación áspera después de haber sido disgregados en la cavidad oral y, en consecuencia, problemas de palatabilidad.
- tiempos de disgregación excesivamente largos en comparación con los liofilizados orales o las obleas que, en general, se disuelven en menos de 10 segundos.
- 40 – resistencia mecánica insuficiente para resistir las operaciones convencionales de envasado y transporte.

La patente americana US 6.610.266 describe la preparación de metasilicatos de calcio con baja relación de aspecto y su uso para preparar comprimidos de disgregación rápida por compresión directa. Sin embargo, se requieren grandes cantidades de este excipiente, aproximadamente 40 % en peso, para preparar los comprimidos, afectando de este modo negativamente al tamaño así como a la palatabilidad del comprimido.

45 La Solicitud internacional WO03/030868 también divulga el uso de silicato cálcico para preparar formulaciones farmacéuticas orales de fusión instantánea. En este caso, además de utilizar proporciones aún mayores de dicho excipiente, el proceso de fabricación es más complejo ya que comprende una granulación previa de los ingredientes.

50 Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar comprimidos orodispersables que se puedan disolver rápidamente en la cavidad oral, que presenten buenas propiedades de palatabilidad y que se puedan obtener por procesos convencionales, tales como compresión directa.

55 Breve resumen de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que una formulación a base de una mezcla en polvo seco que comprende hasta 15 % en peso, al menos 50 % en peso de un diluyente y un disgregante, permite preparar comprimidos orodispersables por compresión directa, con tiempos de disgregación muy similares a los obtenidos utilizando técnicas más complejas. De hecho, los comprimidos orodispersables se pueden disgregar en la cavidad bucal en menos de 15 segundos, teniendo también una alta resistencia mecánica, una baja friabilidad e higroscopicidad, lo que implica importantes ventajas con respecto a otras tecnologías que requieren la preparación de comprimidos con baja resistencia y alta porosidad con el fin de obtener tiempos de disgregación cortos.

65 La compresión directa proporciona ventajas importantes sobre otras técnicas complejas puesto que el principio activo no está sometido a condiciones de humedad (agua u otros disolventes) o a altas temperaturas, condiciones que se sabe que disminuyen la estabilidad de la formulación oral. Además, debido a su simplicidad, solo requiere

maquinaria sencilla que conduzca a una reducción en los costes de fabricación económicos y energéticos.

A diferencia de otras formulaciones típicas utilizadas en compresión directa, que no solo son bastante caras sino también de naturaleza muy gruesa y granular, dando como resultado una dispersión gruesa en la boca, la formulación utilizada en la invención para preparar los comprimidos orodispersables proporciona una palatabilidad mejorada. Esta característica técnica se deriva principalmente de la incorporación de silicato de calcio como excipiente que evita que los excipientes restantes se aglutinen formando aglomerados que dificultan la dispersión del comprimido en la boca provocando un sabor desagradable y, por lo tanto, una disminución del cumplimiento del paciente.

Además, una de las principales ventajas conferidas por esta formulación es la posibilidad de proporcionar comprimidos con un grosor inferior al 30 % de su diámetro mayor, favoreciendo así la disgregación en la boca y también mejorando la palatabilidad. Estas características hacen aún más fácil la administración de principios activos a los pacientes que tienen dificultad para tragar. Además, puesto que la cantidad de silicato cálcico es muy baja, también es posible elaborar comprimidos con un alto contenido de principio activo, sin afectar al tamaño final del comprimido.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido de disgregación oral según se define en la reivindicación 1.

Además, los inventores han encontrado que mediante la incorporación de un componente efervescente en la formulación, se logra una mejora aún mayor en la palatabilidad de los comprimidos. Por consiguiente, la formulación de la invención puede comprender además un componente efervescente.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un comprimido como se ha definido anteriormente, que comprende:

- a) mezclar los ingredientes en polvo secos en la cantidad requerida y
- b) aplicar compresión directa a la mezcla obtenida en la etapa a).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un comprimido de disgregación oral como se define en la reivindicación 1. Esta formulación sólida se disgrega rápidamente en la boca de un paciente, proporcionando también una sensación organoléptica positiva puesto que los componentes no solubles en agua se reducen considerablemente.

El comprimido orodispersable se usa ventajosamente en casos en los que es necesaria la administración sin agua, casos de administración a pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos o casos de administración a ancianos o a niños en los que existe el temor de bloquear la faringe si el comprimido tiene una forma inusual. Los comprimidos orodispersables se pueden administrar por vía oral de forma segura a los seres humanos.

Silicato de calcio

En el contexto de la presente invención, por la expresión "silicato de calcio" se entiende un material, natural o sintético, de fórmula CaSiO_3 , caracterizado por que tiene una relación entre moles de calcio y moles de silicio de aproximadamente 1,0. En una realización particular, el silicato de calcio usado en la presente invención es un mineral natural, también conocido como wollastonita, que tiene una relación molar CaO/SiO_2 que oscila de aproximadamente 0,8 a 1,3. Existen diferentes tipos cristalinos de mineral wollastonita como el tipo 1A (wollastonita), 2M (parawollastonita) y 7M (pseudowollastonita), siendo el tipo 1A la forma natural más frecuente. Estos silicatos de calcio naturales tienen una forma cristalina y relaciones de aspecto altas (superiores a 3:1 e incluso superiores a 20:1), que proporcionan rigidez y resistencia.

El silicato de calcio puede estar en forma cristalina, tal como formas orto-, meta- y alfa-triclínica de silicato de calcio. Ejemplos de silicato de calcio alfa-triclínico cristalino son los comercializados por Aldrich Chemical, que cumplen las siguientes especificaciones: área superficial $1,3 \text{ m}^2/\text{g}$, densidad aparente $0,63 \text{ g/cc}$, densidad real $2,90 \text{ g/cc}$ y compuestos volátiles $<1 \text{ \% p/p}$, y los de J.M. Huber Inc., Tomita Pharmaceutical Co. y Aldrich Chemical que cumplen las siguientes especificaciones: área superficial $1,0$ a $15 \text{ m}^2/\text{g}$, densidad aparente $0,50$ a $0,63 \text{ g/cc}$, densidad real $2,40$ a $2,90 \text{ g/cc}$ y compuestos volátiles $<1 \text{ \% p/p}$. Ejemplos de formas de orto- y meta-silicato de calcio están disponibles en Alfa-Aesar y cubren el siguiente intervalo de especificaciones para el silicato de calcio: área superficial $0,98$ a $2,5 \text{ m}^2/\text{g}$, densidad aparente $0,49$ a $0,90 \text{ g/cc}$, densidad real $2,90$ a $3,30 \text{ g/cc}$ y compuestos volátiles $<1 \text{ \% p/p}$. En la presente invención, el silicato de calcio es metasilicato de calcio.

El silicato de calcio puede ser amorfo y generalmente se produce sintéticamente. La fuente de sílice puede seleccionarse entre formas puras naturales de dióxido de silicio cristalino o de dióxido de silicio amorfo sintético. La forma preferida de sílice es dióxido de silicio amorfo, tal como sílice precipitada, gel de sílice, sílice pirógena o sílice coloidal. La fuente de calcio se puede seleccionar del grupo que incluye silicatos, óxidos, carbonatos, sulfatos,

hidróxidos y sales o mezclas de los mismos.

Ejemplos de silicato de calcio amorfo son los comercializados por Celite Corp (micro-cel C) y J.M. Huber (Hubersorb 250NF y Hubersorb 600NF), que cubren las siguientes especificaciones: área superficial 190 a 210 m²/g, densidad aparente 0,07 a 0,13 g/cc, densidad real 1,70 a 2,5 g/cc y compuestos volátiles 1 % a 14 % p/p.

También es posible utilizar en la formulación metasilicatos de calcio sintéticos como los descritos en la solicitud de patente US 6.610.266. Dichos metasilicatos de calcio se caracterizan por tener una baja relación de aspecto y formar agregados estructurados de partículas uniformes que proporcionan altas características de absorción de agua. Específicamente, esta baja relación de aspecto (promedio del diámetro axial mayor/promedio del diámetro axial menor) del metasilicato cálcico está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2,5:1, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1 y una absorción de agua de aproximadamente 20 ml/100 g a aproximadamente 220 ml/100 g, preferiblemente de aproximadamente 20 ml/100 g a aproximadamente 100 ml/100 g. El eje mayor es perpendicular, aunque no necesariamente coplanario, con el eje menor. El metasilicato de calcio puede deshidratarse (o "calcinarsse").

La expresión silicato de calcio también incluye mezclas de las diferentes calidades de los silicatos de calcio mencionados anteriormente.

Diluyente

Ejemplos de diluyentes incluyen, sin limitación, sacáridos tales como monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, y/o sus formas oxidadas y/o reducidas; ribosa, lactosa en sus diversas formas, anhidra, monohidrato, formas aglomeradas o formas atomizadas; alcoholes de azúcar tales como manitol, maltol, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalt y eritritol, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada o derivados de celulosa modificada químicamente, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; isomalt, almidón, sacarosa, compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como fosfato de calcio dibásico, carbonatos de calcio o de magnesio, óxido de magnesio, alcoholes de azúcares seleccionados de manitol, sorbitol, maltitol, maltol, isomalt, xilitol, eritritol, o mezclas de los mismos.

La formulación de acuerdo con la presente invención también comprende al menos un 50 % en peso de un diluyente seleccionado del grupo que consiste en un oligosacárido o un alcohol de azúcar seleccionado entre manitol y maltol; celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada o derivados de celulosa modificada químicamente seleccionada entre hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el diluyente es un oligosacárido o un alcohol de azúcar de solubilidad media o baja seleccionado entre maltol y manitol y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el diluyente se selecciona entre lactosa, lactosa monohidrato y manitol.

Disgregante

Por el término "disgregante" se entiende un compuesto que facilita la disgregación de un comprimido cuando se coloca en medio acuoso. Los disgregantes una vez en contacto con agua se hinchan, se hidratan, cambian de volumen o forma para producir una fuerza disruptiva que se opone a la eficiencia del o de los aglutinantes haciendo que el comprimido se rompa. Pertenecen a diferentes clases morfológicas y poseen diferentes propiedades de funcionalidad. Los adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen almidones naturales, tales como almidón de maíz y almidón de patata; almidones directamente compresibles tales como almidón 1500; almidones modificados o pregelatinizados tales como almidones de carboximetilo y almidón glicolato sódico; celulosa natural o químicamente modificada, especialmente carboximetil celulosa de sodio reticulada (croscarmelosa sódica) o hidroxipropil celulosa de baja sustitución; celulosa microcristalina; goma, especialmente goma de agar y goma de guar; ácido alginico o sus sales; acetatos y citratos; azúcares (especialmente lactosa, manitol y sorbitol); óxido de aluminio; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidonas reticuladas, especialmente crospovidona.

En una realización preferida de la invención, el agente disgregante es crospovidona y croscarmelosa sódica.

Principio activo

El principio activo puede incluir ingredientes farmacéuticos, vitaminas, minerales y suplementos dietéticos. En la presente invención, el principio activo es un ingrediente farmacéutico. Los ingredientes farmacéuticos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, agentes acondicionadores de la función gastrointestinal, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes para la terapia de la disfunción eréctil, antidepresivos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, antimigrañosos, agentes antihistamínicos, por ejemplo loratadina, desloratadina, pseudoefedrina, cetirizina y mezclas de los mismos, agentes anti-bacterianos, agentes antivirales, agentes cardiovasculares, diuréticos, agentes antihipertensivos, agentes antihipolipidémicos, agentes antiulcerosos, antieméticos, agentes antiasmáticos, antidepresivos, agentes antitrombóticos, agentes quimioterapéuticos, hormonas, agentes antihelmínticos, agentes antidiabéticos, corticosteroides, péptidos, proteínas, fármacos recombinantes y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el ingrediente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en loratadina, desloratadina, aripiprazol, olanzapina, risperidona, ondansetrón, zolmitriptán, rizatriptán, frovatriptán, eletriptán, almotriptán y sales de los mismos.

5 En una realización no cubierta por la invención, el principio activo se selecciona entre una vitamina, un mineral, un suplemento dietético y mezclas de los mismos.

10 Como se usa en esta divulgación, el término “vitamina” se refiere a sustancias orgánicas traza que se requieren en la alimentación. Ejemplos de vitaminas incluyen, sin limitación, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B₁₂, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. El término vitamina también incluye colina, carnitina y alfa, beta y gamma carotenos.

15 El término “mineral” se refiere a sustancias inorgánicas, metales y similares requeridos en la alimentación humana. Ejemplos de minerales incluyen, sin limitación, calcio, hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y similares y mezclas de los mismos.

20 El término “suplemento dietético” tal como se utiliza en la presente memoria significa una sustancia que tiene un efecto nutricional apreciable cuando se administra en pequeñas cantidades. Los suplementos dietéticos incluyen, sin limitación, ingredientes tales como polen, salvado, germen de trigo, quelpo, aceite de hígado de bacalao, ginseng, aceites de pescado, aminoácidos, proteínas y mezclas de los mismos. Como se apreciará, los suplementos dietéticos pueden incorporar vitaminas y minerales.

25 En general, la cantidad de principio activo incorporado en la formulación puede seleccionarse de acuerdo con principios conocidos de farmacia. Se contempla específicamente una cantidad eficaz de ingrediente farmacéutico. Por el término “cantidad eficaz” se entiende la cuantía o cantidad de un fármaco o sustancia farmacéuticamente activa que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida. Tal como se utiliza con referencia a una vitamina o un mineral, la expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad al menos aproximadamente del 10 % de la dosis diaria recomendada.

30 La cantidad del principio activo utilizado puede variar enormemente. Los expertos en la materia apreciarán que las características físicas del principio activo, el tamaño del comprimido y los requisitos de otros ingredientes influirán directamente en su contenido limitante en la formulación. Sin embargo, generalmente, el principio activo no excede del 30 % en peso, preferiblemente de 1 a aproximadamente 20 % en peso, lo más preferiblemente de 1 a aproximadamente 15 % en peso basado en el peso total de la formulación. Además, los autores de la presente invención han encontrado que mediante la incorporación de un componente efervescente en la formulación de la invención se obtiene una mejora de la palatabilidad de los comprimidos, proporcionando así una agradable sensación organoléptica. Por lo tanto, la formulación de la presente invención puede comprender además un componente efervescente. Los componentes efervescentes adecuados que se pueden usar en la formulación de la invención son una mezcla que comprende un donador de CO₂ y un ácido orgánico. Los donadores de CO₂ típicos incluyen carbonatos y bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, ácido cítrico, málico, tartárico, adípico y fumárico.

45 La composición farmacéutica de la presente invención también puede incluir otros excipientes convencionales, como tensioactivos, agentes aromatizantes, lubricantes, edulcorantes, deslizantes, antiadherentes y mezclas de los mismos, que afectan a la elegancia y rendimiento de las composiciones farmacéuticas orodispersables. Los excipientes adicionales utilizados en dicha formulación están presentes en pequeñas cantidades, por ej., generalmente menos del 10 %, preferiblemente 5 % de la masa total del comprimido.

50 El lubricante se utiliza aquí como un excipiente adicional que puede afectar al rendimiento de una composición farmacéutica orodispersable. Ejemplos adecuados de lubricantes incluyen, pero no se limitan a, talco, benzoato de sodio, estearil fumarato de sodio (Pruv), estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, ácido esteárico y monoestearato de glicerilo. El lubricante preferido para la composición de la presente invención es estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el/los lubricante(s) de la presente invención se utiliza(n) en una cantidad de aproximadamente 0,25 a 5 % en peso.

60 Agentes aromatizantes adecuados utilizados en la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fresa, cereza, naranja, hierbabuena, grosella negra, plátano, frambuesa, frutos rojos, bayas silvestres y sabor a caramelo. Preferiblemente, los agentes aromatizantes de la presente invención se utilizan en una cantidad de menos del 2 % en peso.

65 El edulcorante se puede seleccionar del grupo que comprende especialmente aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrocalcona, sucralosa, sacarosa, fructosa, glicirricinato de monoamonio y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el edulcorante de la presente invención se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a 2 % en peso.

El comprimido de disgregación oral de la invención puede disgregarse rápidamente en la boca, teniendo también una alta resistencia mecánica y baja friabilidad. El término friabilidad se refiere a un índice que proporciona una medida de la capacidad de un comprimido para resistir el choque y la abrasión sin desmenuzarse con el manejo de la fabricación, envasado, envío y uso del consumidor. El comprimido orodispersable de la presente invención presenta una friabilidad no mayor que 1 %, preferiblemente no mayor que 0,8 %.

La formulación utilizada en la invención permite preparar comprimidos orodispersables con un grosor muy bajo, aumentando así la superficie del comprimido y consecuentemente la velocidad de disgregación. En una realización particular de la invención, el comprimido orodispersable tiene un grosor inferior al 30 % de su diámetro mayor. Este pequeño grosor facilita la disgregación del comprimido así como su palatabilidad. De este modo, el comprimido orodispersable de la invención se disgrega en menos de 20 segundos, más preferiblemente en menos de 15 segundos, incluso más preferiblemente en menos de 10 segundos.

El comprimido de disgregación oral de la presente invención se prepara por compresión directa de una mezcla seca en polvo. La expresión “compresión directa” se usa en el contexto de la invención para definir un proceso mediante el cual los comprimidos se comprimen directamente a partir de mezclas en polvo del principio activo y los excipientes (incluidos diluyentes, cargas, disgregantes y lubricantes) que fluyen uniformemente en una cavidad de matriz y forman un firme compacto. No se aplica pretratamiento de la mezcla en polvo mediante procesos de granulación en húmedo o en seco. Cuando se incorporan fármacos potentes en la formulación, estos se pueden pulverizar de la solución sobre uno de los excipientes.

Con la expresión “mezcla seca en polvo” se entiende una mezcla de ingredientes en forma de polvo, en la que dichos ingredientes han sido previamente e independientemente pasados a través de un tamiz con un tamaño de malla inferior a 650 μm , lo que garantiza un tamaño medio de partícula menor que ese tamaño, sin haber sido sometido a ningún proceso de granulación, disolución o dispersión en un medio líquido.

En una realización particular, el silicato de calcio, el diluyente, el agente disgregante y el principio activo se mezclan homogéneamente en forma de polvo para proporcionar una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla se somete a compresión directa para proporcionar una preparación sólida en forma de un comprimido. Por ejemplo, la mezcla en polvo se alimenta a la matriz de una prensa de comprimidos y se aplica presión suficiente para formar el comprimido sólido. Dicha presión puede variar, y generalmente varía aproximadamente entre 1.000-20.000 N, siendo particularmente preferible 3.000-15.000 N. La compresión directa es la forma más fácil de fabricar comprimidos y tiene la gran ventaja de tener un bajo coste de fabricación. Además, utiliza equipos convencionales, excipientes comúnmente disponibles y un número limitado de etapas de proceso.

La preparación sólida comprimida resultante posee una resistencia y dureza adecuadas y no se disgrega durante la distribución y almacenamiento.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustrarán adicionalmente realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, no se pretende que limiten el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon comprimidos orodispersables de acuerdo con el método definido a continuación usando la formulación que tenía los ingredientes mostrados en la Tabla I:

50

Tabla I

	mg	% (p/p)
1. Olanzapina	10,00 mg	12,50 %
2. Lactosa monohidrato	54,61 mg	68,26 %
3. Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,20 mg	4,00 %
4. Crospovidona	2,40 mg	3,00 %
5. Silicato de calcio	7,20 mg	9,00 %
6. Aspartamo	1,07 mg	1,33 %
7. Saborizante de plátano	0,16 mg	0,20 %
8. Saborizante de naranja	0,16 mg	0,20 %
9. Sílice coloidal anhidra	0,40 mg	0,50 %
10. Estearato de magnesio	0,80 mg	1,00 %
Total	80 mg	100 %

Método de fabricación

El comprimido orodispersable se obtuvo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 a) se pesaron los componentes de la formulación;
- b) se tamizaron los componentes 4 y 5 a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
- c) los materiales de la etapa "b" se mezclaron en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
- 10 d) los componentes 1, 2, 3, 6, 7, 8 y 9 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
- e) los materiales de la etapa "d" se mezclaron con la mezcla obtenida en la etapa "c" en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
- f) el componente 10 se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 - 0,4 mm, se incorporó en la mezcla homogénea obtenida en la sección "e" y el conjunto se mezcló en un recipiente adecuado durante
- 15 aproximadamente 5 minutos
- g) la mezcla de polvo obtenida en la etapa "f" se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones adecuados.

Tiempo de disgregación	10 s
Peso	80 mg
Resistencia a la rotura	33 N
Friabilidad	<0,1 %
Espesor	1,77 mm

20 Tiempo de disgregación

El tiempo de disgregación se ha medido de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se colocó un papel de filtro en el fondo de la placa de Petri y después se vertió agua purificada para conseguir una humectación homogénea. El comprimido preparado como se ha definido anteriormente se colocó sobre el papel humectado y se midió el tiempo de disgregación completa del comprimido. La prueba se realizó seis veces y se promediaron los resultados.

Peso del comprimido

Se pesaron 20 comprimidos en una balanza automática y se calculó la masa media.

Resistencia a la rotura

La resistencia a la rotura de 10 comprimidos se determina de acuerdo con el equipo y el método descritos en la Ph. Eur. apartado 2.9.8.

Friabilidad

La friabilidad de los comprimidos se lleva a cabo de acuerdo con el equipo y método descritos en la Ph. Eur. apartado 2.9.7.

Espesor

El grosor de un comprimido es la distancia entre el punto medio de las dos superficies del comprimido y se mide con un micrómetro.

Ejemplo 2

El comprimido se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación usando la formulación que tenía los ingredientes mostrados en la Tabla II:

Tabla II

	mg	% (p/p)
1. Olanzapina	10,00 mg	13,33 %
2. Lactosa monohidrato	40,98 mg	54,63 %
3. Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,00 mg	4,00 %
4. Crospovidona	3,00 mg	4,00 %
5. Silicato de calcio	9,00 mg	12,00 %
6. Aspartamo	1,00 mg	1,33 %
7. Carbonato de calcio	3,00 mg	4,00 %

	mg	% (p/p)
8. Ácido tartárico	3,75 mg	5,00 %
9. Saborizante de plátano	0,15 mg	0,20 %
10. Sílice coloidal anhidra	0,38 mg	0,50 %
11. Estearato de magnesio	0,75 mg	1,00 %
Total	75 mg	100 %

Método de fabricación

El comprimido orodispersable se obtuvo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 a) se pesaron los componentes de la formulación;
 b) se tamizaron los componentes 4 y 5 a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
 c) los materiales de la etapa "b" se mezclaron en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 10 d) los componentes 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
 e) los materiales de la etapa "d" se mezclaron con la mezcla obtenida en la etapa "c" en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 15 f) el componente 11 se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 - 0,4 mm, se incorporó en la mezcla homogénea obtenida en la sección "e" y el conjunto se mezcló en un recipiente adecuado durante aproximadamente 5 minutos;
 g) la mezcla de polvo obtenida en la etapa "f" se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones adecuados.

Tiempo de disgregación	11 s
Peso	75 mg
Resistencia a la rotura	36 N
Friabilidad	0,17 %
Espesor	1,65 mm

20

Ejemplo 3

El comprimido se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación usando la formulación que tenía los ingredientes mostrados en la Tabla III:

25

Tabla III

PR-42	mg	% (p/p)
1. Zolmitriptán	2,5	2,77
2. Manitol granular	73,45	81,61
3. Crospovidona	4,5	5
4. Silicato de calcio	6,3	7
5. Aspartamo	0,9	1
6. Saborizante de naranja	0,9	1
7. Saborizante de fresa	0,1	0,11
8. Estearato de magnesio	1,35	1,5
Total	90	100

Método de fabricación

30 El comprimido orodispersable se obtuvo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- a) se pesaron los componentes de la formulación;
 b) componente 1, cantidad suficiente de 2 hasta alcanzar una mezcla homogénea, 3 y 4 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
 35 c) los materiales de la etapa "b" se mezclaron en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 d) el resto del componente 2, y los componentes 5, 6 y 7 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
 e) los materiales de la etapa "d" se mezclaron entre sí en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 40 f) el componente 8 se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm, se incorporó en la mezcla homogénea obtenida en la sección "e" y el conjunto se mezcló en un recipiente adecuado durante

aproximadamente 2 minutos;

g) la mezcla de polvo obtenida en la etapa "f" se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones adecuados.

Tiempo de disgregación	9 s
Peso medio del comprimido	90 mg
Resistencia a la rotura del comprimido	17 N
Friabilidad del comprimido	0,45 %
Espesor del comprimido	2,1 mm

5

Ejemplo 4

El comprimido se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación usando la formulación que tenía los ingredientes mostrados en la Tabla IV:

10

Tabla IV

	mg	% (p/p)
1. Ondansetrón base	4,00 mg	5,30 %
2. Manitol secado por pulverización	42,38 mg	56,50 %
3. Celulosa microcristalina	11,25 mg	15,00 %
4. Croscarmelosa sódica	2,25 mg	3,00 %
5. Silicato de calcio	6,75 mg	9,00 %
6. Aspartamo	1,00 mg	1,30 %
7. Carbonato de calcio	3,39 mg	4,52 %
8. Ácido tartárico	2,24 mg	2,98 %
9. Saborizante de menta	1,00 mg	1,30 %
10. Estearato de magnesio	0,75 mg	1,0 %
Total	75 mg	100,00 %

Método de fabricación

15 El comprimido orodispersable se obtuvo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

a) se pesaron los componentes de la formulación;

b) los componentes 4 y 5 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 – 0,6 mm;

20 c) los materiales de la etapa "b" se mezclaron en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;

d) los componentes 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;

e) los materiales de la etapa "d" se mezclaron con la mezcla obtenida en la etapa "c" en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;

25 f) el componente 10 se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 - 0,4 mm, se incorporó en la mezcla homogénea obtenida en la sección "e" y el conjunto se mezcló en un recipiente adecuado durante aproximadamente 5 minutos;

g) la mezcla de polvo obtenida en la etapa "f" se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones adecuados.

30

Tiempo de disgregación	9 s
Peso	75 mg
Resistencia a la rotura	34 N
Friabilidad	0,20 %
Espesor	1,65 mm

Ejemplo 5

35 El comprimido se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación usando la formulación que tenía los ingredientes mostrados en la Tabla V:

Tabla V

	mg	% (p/p)
1. Ondansetrón base	4,00 mg	10,00 %
2. Lactosa monohidrato	27,95 mg	69,88 %
3. Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,60 mg	4,00 %

	mg	% (p/p)
4. Crospovidona	1,20 mg	3,00 %
5. Silicato de calcio	3,60 mg	9,00 %
6. Aspartamo	0,53 mg	1,33 %
7. Saborizante de menta	0,52 mg	1,30 %
8. Sílice coloidal anhidra	0,20 mg	0,50 %
9. Estearato de magnesio	0,40 mg	1,00 %
Total	40 mg	100 %

Método de fabricación

El comprimido orodispersable se obtuvo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 a) se pesaron los componentes de la formulación;
 b) los componentes 4 y 5 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 – 0,6 mm;
 c) los materiales de la etapa “b” se mezclaron en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 10 d) los componentes 1, 2, 3, 6, 7 y 8 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
 e) los materiales de la etapa “d” se mezclaron con la mezcla obtenida en la etapa “c” en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 f) el componente 9 se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 - 0,4 mm, se incorporó en la mezcla homogénea obtenida en la sección “e” y el conjunto se mezcló en un recipiente adecuado durante
 15 aproximadamente 5 minutos;
 g) la mezcla de polvo obtenida en la etapa “f” se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones adecuados.

Tiempo de disgregación	6 s
Peso	40 mg
Resistencia a la rotura	21 N
Friabilidad	0,34 %
Espesor	1,02 mm

20 **Ejemplo 6**

El comprimido se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación usando la formulación que tenía los ingredientes mostrados en la Tabla VI:

25

Tabla VI

	mg	% (p/p)
1. Risperidona	2,00 mg	2,50 %
2. Lactosa monohidrato	64,3 mg	80,40 %
3. Crospovidona	2,50 mg	3,10 %
4. Silicato de calcio	7,50 mg	9,40 %
5. Ciclamato de sodio	2,00 mg	2,50 %
6. Sabor cereza	0,40 mg	0,50 %
7. Sílice coloidal anhidra	0,40 mg	0,50 %
8. Estearato de magnesio	0,90 mg	1,10 %
Total	80 mg	100 %

Método de fabricación

- 30 a) se pesaron los componentes de la formulación;
 b) los componentes 3 y 4 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 – 0,6 mm;
 c) los materiales de la etapa “b” se mezclaron en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 d) los componentes 1, 2, 5, 6 y 7 se tamizaron a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 - 0,6 mm;
 35 e) los materiales de la etapa “d” se mezclaron con la mezcla obtenida en la etapa “c” en un recipiente adecuado hasta que se obtuvo una mezcla homogénea;
 f) el componente 8 se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 - 0,4 mm, se incorporó en la mezcla homogénea obtenida en la sección “e” y el conjunto se mezcló en un recipiente adecuado durante
 40 aproximadamente 5 minutos
 g) la mezcla de polvo obtenida en la etapa “f” se comprimió en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones adecuados.

ES 2 645 255 T3

Tiempo de disgregación	12 s
Peso	80 mg
Resistencia a la rotura	37 N
Friabilidad	<0,1 %
Espesor	1,80 mm

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de disgregación oral que puede obtenerse mediante compresión directa de una mezcla en polvo seca, comprendiendo dicha mezcla:
- 5
- silicato de calcio,
 - al menos 50 % en peso de un diluyente,
 - al menos un disgregante; y
 - al menos un principio activo farmacéutico,
- 10
- en el que el silicato de calcio es metasilicato de calcio y está presente en una cantidad de hasta 15 % en peso, en el que el diluyente se selecciona del grupo que consiste en un oligosacárido o un alcohol de azúcar seleccionado entre manitol y maltol; celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada o derivados de celulosa modificada químicamente seleccionados entre hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y mezclas de los mismos,
- 15
- y en el que el comprimido se disgrega en menos de 20 segundos tras la colocación en un papel de filtro humectado homogéneamente.
2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el silicato de calcio se selecciona del grupo que consiste en wollastonita y metasilicato de calcio sintético.
- 20
3. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que su espesor es menor que 30 % de su diámetro mayor.
- 25
4. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polvo seco comprende de 1 a 20 % en peso del principio activo farmacéutico.
5. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción en peso de silicato de calcio en la mezcla es de hasta 10 % en peso.
- 30
6. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente diluyente es un oligosacárido o un alcohol de azúcar seleccionado de manitol, maltol y mezclas de los mismos, preferiblemente es lactosa o manitol.
- 35
7. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón pregelatinizado.
- 40
8. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disgregante es crospovidona o croscarmelosa sódica.
9. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes acondicionadores de la función gastrointestinal, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes para la terapia de la disfunción eréctil, antidepresivos, sedantes,
- 45
- hipnóticos, neurolépticos, antimigrañosos, agentes antihistamínicos, por ejemplo loratadina, desloratadina, pseudoefedrina, cetirizina y sus mezclas, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes cardiovasculares, diuréticos, agentes antihipertensivos, agentes antihipolipidémicos, agentes antiulcerosos, antieméticos, agentes antiasmáticos, antidepresivos, agentes antitrombóticos, agentes quimioterapéuticos, hormonas, agentes antihelmínticos, agentes antidiabéticos, corticosteroides, péptidos, proteínas, fármacos recombinantes y mezclas de los mismos.
- 50
10. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en loratadina, desloratadina, aripiprazol, olanzapina, risperidona, ondansetrón, zolmitriptán, rizatriptán, frovatriptán, eletriptán, almotriptán, sales de los mismos y mezclas de los mismos.
- 55
11. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla en polvo comprende además un componente efervescente.
- 60
12. Un proceso para la preparación de un comprimido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:
- a) mezclar los ingredientes en polvo seco en la cantidad requerida y
 - b) aplicar compresión directa a la mezcla obtenida en la etapa a).