

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 112**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2008 PCT/EP2008/056763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2008 WO08148731**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2008 E 08760350 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2164460**

54 Título: **Formulación farmacéutica para la fabricación de comprimidos que se desintegran rápidamente**

30 Prioridad:

06.06.2007 EP 07109717

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

12.12.2017

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 2 646 112 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 que se desintegran rápidamente

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en forma de productos comprimidos para la fabricación de comprimidos que se desintegran rápidamente, que contienen azúcar o alcoholes de azúcar, agente de desintegración y polímeros insolubles en agua.

Los comprimidos que se desintegran rápidamente y/o se disuelven rápidamente en la boca ganan cada vez mayor importancia para la aplicación oral de medicamentos. Tales comprimidos tienen que desintegrarse dentro de corto tiempo, preferiblemente dentro de 30 segundos en la cavidad oral, tener sabor agradable y no se permite que dejen ninguna sensación arenosa. Además deberían ser de fácil fabricación, en la que la formación directa de comprimidos ofrece considerables ventajas respecto a la granulación húmeda, y poseer una estabilidad mecánica elevada, con ello soportar sin deterioro los procedimientos de empaque, transporte y también la presión de los empaques.

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

Los comprimidos que se desintegran rápidamente consisten frecuentemente en azúcar y alcoholes de azúcar, sistemas de aspersión, celulosa microcristalina y otros materiales de relleno no solubles en agua, hidrogenofosfato de calcio, derivados de celulosa, almidón de maíz, o polipéptidos. Además se usan polímeros solubles en agua, agentes corrientes de desintegración (PVP entrecruzada, sales de Na y Ca de carboximetilcelulosa entrecruzada, sal de Na de carboximetilalmidón, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución L-HPC) y componentes esencialmente inorgánicos insolubles en agua (ácidos silícicos, silicatos, pigmentos inorgánicos). Además, los comprimidos pueden contener también tensioactivo.

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

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

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

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 entrecruzada, de modo que surge una mezcla física. Los comprimidos deberían desintegrarse en la cavidad oral en un periodo de 60 segundos.

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

Fue objetivo de la presente invención encontrar comprimidos que se desintegren rápidamente en la boca y procedimientos para su fabricación, que dejen una sensación agradable en la boca, tengan muy buena estabilidad mecánica y exhiban una buena uniformidad de contenido.

De acuerdo con ello, se encontró una preparación farmacéutica para la fabricación de comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, que consiste en productos compactados, obtenibles a partir de

A) una fracción de adyuvante aglomerado de

a1) 60 - 97 % en peso de por lo menos un azúcar o alcohol de azúcar o mezclas de ellos,

a2) 1 - 25 % en peso un agente de desintegración elegido de entre el grupo consistente en polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa, carboximetilalmidón entrecruzado de sodio y L-hidroxipropilcelulosa,

5 a3) 1 - 15 % en peso de polímeros insolubles en agua,

a4) 0 - 15 % en peso de polímeros solubles en agua y

a5) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes farmacéuticos corrientes,

en las que la suma de los componentes a1) a a5) es 100 % en peso,

B) por lo menos un principio activo farmacéutico,

10 C) 0 a 10 % % en peso, referido a la cantidad total de A) a D), de un lubricante o agente para separación del molde,

D) dado el caso otros adyuvantes farmacéuticos.

Además, se encontró un procedimiento para la fabricación de tales productos compactados, que se caracteriza porque en un aparato de compactación se procesa la fracción A) de adyuvante aglomerado con por lo menos un principio activo B), lubricante C) y dado el caso otros adyuvantes D).

15 Además se encontraron comprimidos que se desintegran en la boca, obtenibles a partir de tales productos compactados. Los comprimidos se desintegran en la boca o en medio acuoso en un periodo de 60 segundos, preferiblemente en un periodo de 30 segundos, de modo particular preferiblemente en un periodo de 20 segundos. "A 37 °C en amortiguador de fosfato, pH de 7,2, los comprimidos exhiben un tiempo de desintegración de < 60 segundos. El tiempo de desintegración es determinado en el aparato de prueba de desintegración de acuerdo con USP o Pharm. Eur."

20 Las preparaciones farmacéuticas contienen como componente a1), 60 a 97 % en peso, preferiblemente 70 a 95 % en peso, de modo particular preferiblemente 75 a 93 % en peso de un azúcar, alcohol de azúcar o mezclas de ellos. Como azúcares o alcoholes de azúcar son adecuados trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol. Los componentes de azúcar o alcohol de azúcar están preferiblemente finamente divididos, con promedios de tamaño de partícula de 5 a 100 µm. En caso de desearse, pueden ajustarse los tamaños de partícula, mediante molienda. Los tamaños preferidos de partícula están en 30 a 50 µm. Sin embargo, puede también ser aconsejable usar tamaños de partícula inferiores a 30 µm. Así mismo, puede aconsejarse usar azúcares o alcoholes de azúcar, que contienen mezclas de fracciones con diferentes tamaños de partícula, por ejemplo mezclas de 30 a 70 % en peso de una fracción de tamaño de grano con un promedio de tamaño de partícula de < 30 µm y 30 a 70 % en peso de una fracción de tamaño de grano con un promedio de tamaño de partícula de 30 a 50 µm. Preferiblemente se usan manitol, eritritol o mezclas de ellos.

35 Como componentes a2) se usan agentes de desintegración en cantidades de 1 a 25 % en peso, preferiblemente 2 a 15 % en peso, de modo particular preferiblemente 3 a 10 % en peso. Tales agentes de desintegración son insolubles en agua, pero no forman película. Como agentes de desintegración son adecuados polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa, una carboximetilcelulosa entrecruzada, donde como croscarmelosa de acuerdo con la invención se mencionan también las sales de sodio y calcio. Además son adecuados carboximetilalmidones de sodio. Así mismo es adecuada la L-hidroxipropilcelulosa, preferiblemente con 5 a 16 % de grupos hidroxipropoxi, como se describen en USP/NF 2005.

40 Como componentes a3) se usan en cantidades de 1 a 15 % en peso polímeros insolubles en agua, 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. Además son adecuados también polímeros, que para todo valor de pH son insolubles en agua en el intervalo de pH de 6 a 14.

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

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

Los copolímeros de acrilato-metacrilato son descritos en más detalle en Europäischen Pharmacopoeia como dispersión de poliácridatos 30 %, en la USP como copolímero de metacrilato de amonio y en JPE como copolímero E de aminoalquil-metacrilato. Como componente c) preferido se usa polivinilacetato. Este puede ser usado como dispersión acuosa con contenido de sólidos de 10 a 45 % en peso. Además, se prefiere polivinilacetato con un peso molecular entre 100.000 y 1.000.000 Dalton, de modo particular preferiblemente entre 200.000 y 800.000 Dalton. Además, como componentes a4) las formulaciones pueden contener 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, carragenina, pectinas, xantanos, alginatos.

En caso de desearse, puede mejorarse adicionalmente el sabor y aspecto de los comprimidos obtenidos a partir de las formulaciones, mediante adición de adyuvantes farmacéuticos corrientes (componentes a5)) en entidades de 0 a 15 % en peso, por ejemplo como agentes acidificantes, sustancias amortiguadoras, sustancias dulces, aromas, potenciadores de sabor y colorantes. Para ello 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 de frutas, aroma de vainilla, glutamato, riboflavina, betacaroteno, colorantes solubles en agua, lacas de color finamente divididas.

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.

Además, como componentes a5) pueden añadirse también tensioactivos. Como tensioactivos son adecuados por ejemplo laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, ésteres de sorbitano alcoxilados como Polysorbat 80, derivados con varios grupos alcoxi de aceite de ricino o aceite hidrogenado de ricino, por ejemplo Cremophor® RH 40, ácidos grasos alcoxilados, ácidos hidroxigrasos alcoxilados, ácidos grasos alcoxilados, sales alcalinas de ácidos grasos y lecitinas.

Además, para el mejoramiento adicional de la desintegración pueden añadirse también pigmentos finamente divididos, porque ellos aumentan la interfaz interna y con ello el agua puede penetrar más rápidamente en el comprimido. Estos pigmentos como óxidos de hierro, dióxido de titanio, ácido silícico coloidal o precipitado, carbonato de calcio, fosfato de calcio, tienen que estar naturalmente muy finamente divididos, de otro modo surge nuevamente un sabor granuloso.

Los aglomerados A) usados de acuerdo con la invención son adecuados básicamente para el procesamiento con todos los principios activos B). En particular, los granulados son adecuados para la fabricación de medicamentos con la dosificación mencionada a continuación del respectivo principio activo, en la que el principio activo puede ser usado también enmascarando el sabor: Zolmitriptan 2,5 mg, Rizatriptan 5 mg, difenhidramina-HCl (con sabor enmascarado) 20 mg, Bromfeniramina 5 mg, Clorfeniramina 5 mg, Pseudoefedrina (con sabor enmascarado) 30mg,

Paracetamol (con sabor enmascarado) 250 mg, Ibuprofeno (con sabor enmascarado) 200 mg, ácido acetilsalicílico 250 mg (con sabor enmascarado), sulfato de hiosciamina 0,125 mg, mirtazapina 15 mg,

Selegelina-HCl 1,25 mg, Ondansetrona 4 mg, Olanzapina 5 mg, Clonazepam 1 mg, clorhidrato de cetirizina 10 mg, Desloratadina 5 mg, Enalaprilmaleato 5 mg, Domperidonmaleato 10 mg, escopolamina 0,25 mg,

Oxazepam 15 mg, Lorazepam 2,5 mg, Clozapina 25 mg, Dihidroergotaminmesilato 5 mg,

Nicergolina 5 mg, fluoroglucinol 80 mg, Metopimazina 7,5 mg, Triazolam 0,5 mg, Protizolam 0,5 mg,

Tramadol 50 mg, Zolpidemtartrato 5 mg, Cisapride, Risperidon 2 mg, azitromicina 100 mg (con sabor enmascarado), Roxithromicina 50 mg (con sabor enmascarado), Claritromicina 125 mg (con sabor enmascarado), Eritromicinestolato 250 mg (con sabor enmascarado),

apomorfina 20 mg, Fentanil 0,6 mg,

Además, los productos compactados pueden contener como componente C) un lubricante en cantidades de 0 a 10 % en peso, preferiblemente 0,2 a 5 % en peso. Como lubricantes son adecuados estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, ácido esteárico, estearilalcohol, cetilalcohol, glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato, glicerolpalmiteostearato, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido behénico, ácido cáprico, miristilalcohol, polietilenglicol, poloxámeros, talco o benzoato de sodio. En el libro "Die Tablette", W. Ritschel y A. Bauer-Brandl, 2ª edición, 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf se indican otros lubricantes que pueden utilizarse.

Además, como componentes D pueden añadirse a la mezcla en compactación también otros principios activos farmacéuticos en cantidades de 0 % en peso a 30 % en peso, preferiblemente 0 a 15 % en peso. Como

- componente D son adecuadas las sustancias citadas bajo a1) a a5), así mismo materiales de relleno como celulosa microcristalina, almidones o almidones degradados o modificados. De este modo pueden incorporarse también colorantes, edulcorantes, aromas, otros agentes de desintegración, carbonatos, bicarbonatos sustancias acidificantes u otros adyuvantes. El uso de colorantes, en los que pueden usarse pigmentos inorgánicos, laca orgánicas de color o colorantes solubles en agua, conduce por ejemplo a comprimidos que se desintegran rápidamente coloreados completamente de modo uniforme. Son colorantes adecuados por ejemplo riboflavina, betacaroteno, antocianos, carmín, índigo carmín, amarillo naranja S, amarillo quinolina, laca de indigotina, azul brillante, amarillo Sunset. Estas otras sustancias pueden ser añadidas en forma sólida. De acuerdo con una forma preferida de realización de la invención, se añaden otros agentes de desintegración como componentes D).
- 5
- 10 La fabricación de las formulaciones usadas de acuerdo con la invención puede ocurrir mediante aglomeración estructural en mezcladores, aparatos de lecho fluido o torres de atomización. Al respecto se mezclan mutuamente primero los materiales de partida sólidos y el líquido de granulación, y a continuación se seca el producto húmedo de mezcla. De acuerdo con la presente invención, como líquido de granulación se usa una dispersión acuosa del componente c), el polímero insoluble en agua.
- 15 Para la aglomeración se atomiza en el lecho fluido una dispersión acuosa de polímero insoluble en agua sobre una mezcla que gira, de azúcar o alcohol de azúcar y PVP entrecruzada, mediante lo cual aglomeran las partículas finas. Las temperaturas de entrada de aire son de 30 a 100°C, las temperaturas de salida de aire 20 a 70°C.
- 20 Para la fabricación en torres de atomización se usan preferiblemente las tecnologías denominadas FSD o SBD (FSD: secado por atomización fluidizada; SBD: secado por atomización en lecho). Para ello, primero se seca por atomización una solución de azúcar o alcohol de azúcar en agua, en la parte inferior del secador por atomización o en un lecho fluido conectado ocurre la adición de PVP entrecruzada y la adición con boquilla de una dispersión acuosa del polímero insoluble en agua, mediante lo cual aglomeran las partículas. Las partículas finas pueden además una vez más ser sopladas delante de la boquilla de atomización de la solución de azúcar o alcohol de azúcar y aglomeran adicionalmente. En la torre de atomización FSD o SBD es posible también una conducción del proceso partiendo de las formas cristalinas de azúcar o alcohol de azúcar. Al respecto, se añade el azúcar o alcohol de azúcar cristalino en la cabeza de la torre de secado o en la corriente reciclada de producto fino. Mediante la atomización de una dispersión acuosa de los polímeros insolubles en agua, aglomera este sólido cristalino en la torre.
- 25
- 30 Para el proceso de aglomeración, puede probar su conveniencia conducir un proceso de atomización en varias etapas. Al comienzo se mantiene baja la rata de atomización, para impedir una excesiva humedad de la carga de producto y con ello su adherencia. Con la creciente duración del proceso puede aumentar la rata atomización y con ello aumenta la tendencia a la aglomeración. Así mismo, es posible ajustar la cantidad de alimentación de aire y/o su temperatura, de manera correspondiente durante el proceso. En particular durante la fase de secado es ventajoso reducir la cantidad de alimentación de aire y con ello prevenir una abrasión de los aglomerados por una elevada carga mecánica.
- 35
- 40 Como otros parámetros de ajuste para el tamaño del aglomerado, pueden verse la finura de las gotas de atomización de la solución o dispersión de aglutinante (ajustable mediante la presión de gas de nebulización), la geometría de las boquillas y la distancia de la boquilla al lecho de producto. Cuanto más fina y uniforme sea la atomización, más fino y uniforme resulta el aglomerado. Cuanto mayor sea la separación de la boquilla del lecho de producto, peor es el comportamiento de aglomeración.
- 45 Además, la aglomeración puede ocurrir también en un mezclador mediante una agregación mixta conducida de manera continua. Una forma conducida de manera continua así de la agregación mixta es la denominada "granulación Schugi". Al respecto, se mezclan de manera intensa mutuamente en un mezclador de alta velocidad dispuesto verticalmente que trabaja de manera continua, materiales sólidos de partida y el líquido de granulación que contiene el polímero insoluble en agua (véase también M. Bohnet, "Mechanische Verfahrenstechnik", Wiley VCH Verlag, Weinheim 2004, p. 198 y siguientes.)
- De acuerdo con una forma particular de realización, se suspende el agente de desintegración en la dispersión acuosa de polímero insoluble en agua.
- 50 El aglomerado así obtenido exhibe un promedio de tamaño de partícula de 100 - 600 µm, preferiblemente 120 - 500 µm y de modo particular preferiblemente de 140 - 400 µm.
- El polímero que forma película, insoluble en agua sirve al respecto como agente de aglomeración, para aglomerar los cristales finos de azúcar o alcohol de azúcar y las partículas de agente de desintegración.
- Los aglomerados son entonces procesados hasta dar productos compactados.
- El principio de la compactación es descrito en el libro "Die Tablette", W. Ritschel y A. Bauer-Brandl, 2ª edición,

2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf en el capítulo de Trockene Granulation. Preferiblemente se usan los denominados compactadores de rodillos, en los cuales el material de partida es comprimido entre 2 rodillos rotativos y a continuación es desmenuzado nuevamente, de modo que surgen partículas más gruesas de granuladas. El desmenuzamiento debería ocurrir aquí de un modo tan suave como fuera posible, con lo cual surge una baja proporción de finos. La fuerza de presión que va a ser aplicada está entre 0,5 y 20 kN/cm, preferiblemente entre 1 y 10 kN/cm. Ha probado ser ventajoso aplicar fuerzas de presión tan bajas como sea posible, que conducen directamente a un producto compactado estable, porque entonces la resistencia a la ruptura de los comprimidos fabricados a partir de ellas es máxima. Preferiblemente el desmenuzamiento ocurre mediante un granulador de criba con apertura de malla de 0,5 a 3 mm.

10 Los productos compactados resultantes exhiben por regla general un promedio de tamaño de partícula entre 0,2 y 2 mm, preferiblemente entre 0,3 y 1 mm.

15 Los productos compactados pueden ser procesados de modo y forma corrientes hasta dar comprimidos. Para ello, por regla general es útil la incorporación mezclando otro lubricante. En una realización particular se mezcla incorporando también en esta etapa agente de desintegración adicional. La formación de comprimidos ocurre en prensas corrientes de tránsito circular, en los que pueden ser fabricadas formas de biplano o arqueadas como también formas oblongas o de balón de fútbol "americano".

Los productos compactados de acuerdo con la invención pueden ser usados de manera ventajosa también para la fabricación de comprimidos, que antes del uso se dejan desintegrar en un vaso de agua. También, naturalmente es posible la fabricación de comprimidos que son tragados intactos.

20 De modo sorprendente se encontró, que mediante la compactación se alcanzan muy bajas desviaciones estándar en la masa del comprimido y el contenido de principio activo, con una desintegración simultáneamente rápida del comprimido. Comúnmente, la compactación provoca un alargamiento del tiempo de desintegración, por la reducción de la porosidad. El agua no puede entonces penetrar tan fácilmente en los espacios huecos del comprimido. Este efecto de la prolongación del tiempo de desintegración no es encontrado o lo es sólo en baja manifestación con las formulaciones de acuerdo con la invención.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención es particularmente adecuado para sustancias medicinales de baja dosificación, puesto que aquí frecuentemente se encuentran problemas con la uniformidad de contenido. Debido a la particular plasticidad de los componentes a3) y aquí en particular del polivinilacetato, se adhieren inicialmente los cristales de principio activo con los aglomerados del componente A, de modo que ya no es posible una separación de la mezcla. La plasticidad cuida además para que esto ocurra ya con baja fuerza de compactación, mediante lo cual se mantiene ampliamente la porosidad.

30 Por ello, los productos compactados de acuerdo con la invención poseen de manera extraordinaria buenas propiedades de formación de comprimido y facilidad de compresión, que conducen a comprimidos mecánicamente muy estables. La resistencia a la ruptura de los comprimidos generados con ayuda de las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, es de > 40 N. Frecuentemente las resistencias a la ruptura están por encima de 60 N, incluso usando principios activos de difícil compresibilidad. Las friabilidades están en < 0,5 %. Con ello no ocurren deterioros con la manipulación corriente los comprimidos.

Ejemplos

40 Primero se fabricaron aglomerados en el lecho turbulento (GPCG 3.1, liso) por medio del procedimiento de atomización superior: se colocaron previamente alcohol de azúcar y agente de desintegración y se aglomeraron con dispersión acuosa de aglutinante. Como dispersión acuosa de aglutinante se usó una dispersión comercialmente disponible de polivinilacetato (Kollicoat® SR30 D, compañía BASF AG).

Tamaño de carga: 1,8 kg

Concentración de la dispersión de aglutinante: 10 % en peso de sólidos

45 Se mezcló el adyuvante que se desintegra rápidamente fabricado por aglomeración en lecho fluido, con principio activo y lubricante (estearato de Mg), en el caso de las formulaciones C a E con otros adyuvantes y a continuación se procesó nuevamente en un compactador (Gerteis Minipactor).

Tabla 1: Parámetros de proceso de compactación

	A - C	D + E
Tamaño de carga [g]	1400	1400
Fuerza de presión [kN/cm]	6,0	4,5
Abertura [mm]	1,0	1,5
Tamaño de criba [mm]	1,25	1,25

Tabla 2: composición del producto compactado A a C en % en peso

	A	B	C	D	E
Manitol ($d_{0,5}:36\mu\text{m}$)	89,1	81,61	86,4	75,5	70,3
Kollidon CL-SF*)	4,95	4,53	4,8	5,5	5,0
Kollicoat SR 30 D (sólido)	4,95	4,53	4,8	3,0	4,2
Kollidon CL-SF*)	-	-	1,0		
Croscarmelosa de sodio					1,5
L-HPC				2,0	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 105)					5,0
Sicovit Rot 30 (óxido de hierro)				1,5	
Riboflavina					2,0
Kollidon VA 64 fino (Copovidona)					1,5
Aspartame				0,5	0,5
Aroma de menta				1,0	1,0
Loperamida-HCl	-	-	2,0		
Cafeína (polvo fino)	-	8,33	-	10,0	8,0
Estearato de magnesio	1,0	1,00	1,0	1,0	
5 *) Crospovidona, promedio de tamaño de partícula 17 μm					

5 Se mezclaron los productos compactados así fabricados con 0 % a 2 % en peso de lubricante (estearato de Mg) y a continuación se comprimieron en una prensa excéntrica de comprimidos (Korsch XP1) hasta dar comprimidos con una resistencia a la ruptura de 40-70N.

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

Tabla 3: propiedades de los comprimidos de formulaciones A a E

	Resistencia a la ruptura [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de desintegración [s]	Velocidad de liberación [% después de 10 min]
A	57	<0,2	57	-
B	50	<0,2	35	100
C	70	<0,2	51	75
D	53	<0,2	39	98
E	54	<0,2	33	97

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica en forma de productos compactados que contiene
- A) una fracción de adyuvante aglomerado de
- a1) 60 - 97 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos,
- 5 a2) 1 - 25 % en peso de un agente de desintegración elegido de entre el grupo consistente en crospovidona, croscarmelosa, carboximetilalmidón de sodio y L-hidroxipropilcelulosa,
- a3) 1 - 15 % en peso de polímeros insolubles en agua que forman película, con una temperatura mínima de película en dispersión acuosa de -20 a +150°C
- a4) 0 - 15 % en peso de polímeros solubles en agua, y
- 10 a5) 0-15 % en peso de otros adyuvantes farmacéuticos corrientes, donde la suma de los componentes a1) a a5) es del 100 % en peso,
- B) por lo menos un principio activo.
- C) 0 al 10 % en peso, referido a la cantidad total y A) a D) de un lubricante o un agente de separación, y
- D) dado el caso otros adyuvantes farmacéuticos.
- 15 2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene el componente C en cantidades del 0,2 al 5 % en peso.
3. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que contiene como componente D un agente de desintegración.
- 20 4. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene como lubricante, estearato de magnesio o ácido esteárico.
5. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene como alcohol de azúcar manitol o eritritol o mezclas de ellos.
6. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene una croscarmelosa como sal de sodio o de calcio.
- 25 7. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene una L-hidroxipropilcelulosa con del 5 al 16 % de grupos hidroxipropoxi.
8. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene crospovidona como agente de desintegración.
- 30 9. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene polivinilacetato como polímero insoluble en agua formador de película, con una temperatura mínima de película en dispersión acuosa de -20 a +150°C.
10. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 en la que se usa en forma de una dispersión acuosa el polímero polivinilacetato insoluble en agua que forma película, con una temperatura mínima de película en dispersión acuosa de -20 a +150°C.
- 35 11. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que como polímero soluble en agua se usa polivinilpirrolidona.
12. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que como otras sustancias farmacéuticas corrientes se usan agentes acidificantes, edulcorantes, aromas, potenciadores de sabor, colorantes, espesantes, tensioactivos y pigmentos finamente divididos.
- 40 13. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, que contiene aglomerados A) de
- a1) 70-95 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol,
- isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos

- a2) 1 - 15 % en peso de un agente de desintegración,
- a3) 1 - 10 % en peso de polímeros insolubles en agua que forman película, con temperatura mínima de película en dispersión acuosa de -20 a +150°C
- a4) 0 - 2 % en peso de polivinilpirrolidona soluble en agua, y
- 5 a5) 0-15 % en peso de otros adyuvantes farmacéuticos corrientes.
14. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, que contiene aglomerados A) de
- a1) 75 - 95 % en peso de manitol o eritritol o una mezcla de ellos,
- a2) 3 - 10 % en peso de un agente de desintegración,
- 10 a3) 1 - 10 % en peso de polivinilacetato con una temperatura mínima de película en dispersión acuosa de -20 a +150°C,
- a4) 0-2 % en peso de polivinilpirrolidona soluble en agua, y
- a5) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes farmacéuticos corrientes.
15. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, obtenible mediante aglomeración en una primera etapa de procedimiento de los componentes individuales a1) a a5) y sujeción de los aglomerados a) así obtenidos a una compactación con los componentes B), C) y D).
- 15 16. Comprimidos 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 15.
17. Comprimidos de acuerdo con la reivindicación 16, que contienen otros adyuvantes.
18. Procedimiento para la fabricación de una formulación farmacéutica en forma de productos compactados de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado porque** primero se aglomeran en presencia de agua
- 20 A) una fracción de adyuvante de
- a1) 60 - 97 % en peso de trehalosa, manitol, eritritol, isomaltol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol o mezclas de ellos,
- a2) 1 - 25 % en peso de un agente de desintegración
- 25 a3) 1-15 % en peso de polímeros insolubles en agua, que forman película, con una temperatura mínima de película en dispersión acuosa de -20 a +150°C,
- a4) 0 a 2 % en peso de polivinilpirrolidona soluble en agua, y
- a5) 0 - 15 % en peso de otros adyuvantes farmacéuticos corrientes
- 30 en donde la suma de los componentes a1) a a5) es del 100 % en peso, aglomerados en presencia de agua, y a continuación los aglomerados así obtenidos son conducidos a una compactación con B) por lo menos un principio activo, C) dado el caso un agente de desintegración y D) dado el caso otros adyuvantes farmacéuticos.
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado porque** la compactación ocurre por compactación en rodillos.