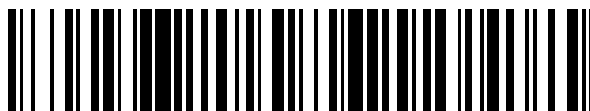


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 356**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.1998 E 10011802 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2266538**

54 Título: **Forma de dosificación robusta de disolución rápida**

30 Prioridad:

16.04.1997 US 43242 P
09.04.1998 US 57884

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2017

73 Titular/es:

CIMA LABS, INC. (100.0%)
1000 Valley View Road
Eden Prairie, Minnesota 55344-9361, US

72 Inventor/es:

KHANKARI, RAJENDRA;
HONTZ, JOHN;
CHASTAIN, SARA y
KATZNER, LEO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 647 356 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

Forma de dosificación robusta de disolución rápida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la industria farmacéutica, la industria médica, y, en particular, a la creación de formas de dosificación.

Antecedentes de la técnica

10 Es conocida la producción de una forma de dosificación disgregable en la boca para la entrega de fármacos. De hecho, las patentes relacionadas generalmente con esta área se remontan al siglo pasado. Dichos comprimidos tienen ventajas significativas con respecto a otras formas de dosificación; en particular para aquellos que no pueden, o no quieren, tragar un comprimido o cápsula. Las formas de dosificación sólidas son mucho más convenientes que las líquidas. Sin embargo, el diseño de formas de dosificación disgregables oralmente conlleva su propio conjunto de problemas singulares.

15 Se pueden proporcionar comprimidos masticables tales como, por ejemplo, los desvelados en la patente de los Estados Unidos N.º 5.225.197 de Bolt. Sin embargo, dichas formas de dosificación proporcionan con frecuencia un enmascaramiento inadecuado de medicamentos con mal sabor. Con frecuencia, las formulaciones masticables son también incompatibles con, por ejemplo, micropartículas delicadas o micropartículas de liberación prolongada. La fuerza de compresión usada en la formación de comprimidos y/o durante el masticado romperá con frecuencia dichas estructuras exponiendo al paciente al sabor inaceptable del material contenido en los mismos, o interfiriendo con la integridad estructural del encapsulante y modificando, por tanto, su perfil de entrega del fármaco.

20 Asimismo se han probado formas de dosificación no masticables. Por ejemplo, Cima Labs ha producido formas de dosificación orales que incluyen micropartículas y formas efervescentes que se disgregan rápidamente en la boca y proporcionan un enmascaramiento adecuado. Véase Wehling y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.178.878. Zydís, por otro lado, produce una matriz de azúcar liofilizada que se disuelve rápidamente para producir un comprimido que se disuelve rápidamente. Si bien estas formas de dosificación son eficaces, causan problemas significativos en términos de producción, almacenado, transporte y durante el uso por parte del consumidor. También son significativamente más costosas de producir.

25 De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos N.º 23, 1995, Cap. 1216 titulado "*Tablet Friability*", cuyo texto se incorpora por la presente por referencia, los comprimidos efervescentes y los comprimidos masticables con frecuencia tienen especificaciones distintas por lo que respecta a la friabilidad, cuando se comparan con los comprimidos normales. Estos comprimidos requieren normalmente un envasado especial. Eso, sin embargo, es una gran subestimación.

30 Los comprimidos de Zydís, por ejemplo, son tan frágiles que el material de la matriz se debe formar mediante liofilización en un envase del tamaño de un comprimido individual. Si bien el uso de un par efervescente en combinación con micropartículas como se desvela por Wheling y col., supera la necesidad de dichas medidas extremas, la necesidad de minimizar los tiempos de disgregación en la boca requiere todavía el uso de una metodología de procesamiento y envasado no tradicional. Por ejemplo, los transportadores normales tales como los transportadores vibratorios o tolvas a granel comunes en la industria farmacéutica no se podrían usar, ya que estos dispositivos de gran volumen y alta velocidad tienden a provocar daños a los comprimidos resultantes. De forma similar, los comprimidos resultantes no pueden almacenarse en una tolva tras la compresión sino antes de su envasado. Esto interfiere gravemente con las eficacias de procesamiento de las prensas de gran volumen.

35 Además, los comprimidos resultantes han de envasarse en envases individuales de tipo blíster que sean suficientemente robustos como para evitar la rotura de los comprimidos. No podrían envasarse en un frasco de múltiples comprimido o sobres individuales de aluminio convencionales o en un envase blíster tradicional.

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a una forma de dosificación dura, comprimida, que se puede disolver rápidamente, adaptada para la dosificación oral directa y capaz de disolverse rápidamente en la boca del paciente con un mínimo de granos o de otras especies organolépticamente desagradables y liberar de este modo el ingrediente activo, estando formada la forma de dosificación por compresión directa del ingrediente farmacéutico activo a granel y una matriz, comprendiendo dicha matriz una carga de compresión no directa que consiste en manitol en una cantidad de entre el 25 y el 95 % en peso; y un lubricante hidrófobo en una cantidad de entre el 1 y el 5% en peso; teniendo dicha forma de dosificación oral una friabilidad del 2 % o menos cuando se somete a ensayo de acuerdo con la U.S.P.; en la que el 85 % de las partículas de carga de compresión no directa tienen menos de 100 µm; y en la que la carga de compresión no directa no se ha modificado físicamente para transmitir una mayor fluidez y compresibilidad. La forma de dosificación también tiene, preferentemente, una dureza de 15-50 Newton ("N").

55

Es deseable que la forma de dosificación se disuelva en aproximadamente 90 segundos o menos en la boca del paciente. Con frecuencia también es deseable que la forma de dosificación incluya al menos una partícula. La partícula sería el ingrediente activo y un material protector. Estas partículas pueden incluir partículas de liberación rápida y o partículas de liberación sostenida.

5 En una formulación particularmente preferida de acuerdo con la presente invención se proporciona un comprimido que se disuelve rápidamente, duro, comprimido, adaptado para la dosificación oral directa. El comprimido incluye partículas fabricadas con un ingrediente activo y un material protector. Estas partículas se proporcionan en una cantidad de entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 75 % en peso basado en el peso del comprimido. El comprimido también incluye una matriz fabricada con una carga de compresión no directa, un agente con efecto de mecha y un lubricante hidrófobo. La matriz del comprimido comprende al menos aproximadamente un 60 % de ingredientes rápidamente solubles en agua, basado en el peso total del material de la matriz. El comprimido tiene una dureza de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 Newton, una friabilidad de menos del 2 % cuando se mide de acuerdo con la U.S.P. y está adaptado para que se disuelva espontáneamente en la boca de un paciente en menos de aproximadamente 60 segundos y libere, por tanto, dichas partículas y que sea capaz de ser almacenado a granel.

Las formas de dosificación descritas anteriormente son capaces de disolverse rápidamente en la boca del paciente, con un mínimo de granos u otras especies organolépticamente desagradables. Además, debido a que las formas de dosificación son duras y tienen una baja friabilidad, pueden manipularse y envasarse al igual que otras formas de dosificación que no se disuelven rápidamente.

20 Por tanto, se proporciona un procedimiento para fabricar una forma de dosificación envasada que puede disolverse oralmente. El procedimiento incluye las etapas de:

- (a) formar una mezcla que incluye un ingrediente activo y una matriz que incluye una carga de compresión no directa y un lubricante;
- 25 (b) comprimir la mezcla para formar una pluralidad de formas de dosificación rápidamente disgregables, duras, comprimidas, que incluyen el ingrediente activo distribuido en la matriz que se puede disolver oralmente; y
- (c) almacenar las formas de dosificación a granel antes del envasado. En una realización preferida, las formas de dosificación después se envasan en un lumen de un envase de manera que haya al menos una por envase. En una realización particularmente preferida, las formas de dosificación después se envasan en un lumen de un envase de manera que haya más de una por envase. Las formas de dosificación se forman mediante compresión directa.

También se proporciona por la presente un envase que se puede abrir y volver a cerrar que contiene una pluralidad de comprimidos que se disuelve rápidamente, duros, comprimidos, adaptados para la dosificación oral directa como se ha descrito anteriormente.

Mejor modo de realizar la invención

35 La presente invención se dirige a una forma de dosificación comprimida, dura y que se disuelve rápidamente adaptada para una dosificación oral directa. La forma de dosificación incluye un ingrediente activo frecuentemente en forma de una partícula protegida, y una matriz. La matriz incluye una carga de compresión no directa y un lubricante, aunque puede incluir otros ingredientes también. La forma de dosificación está adaptada para disolverse rápidamente en la boca de un paciente. Asimismo, tiene una friabilidad de aproximadamente un 2 % o menos cuando se ensaya de acuerdo con la USP. Generalmente, la forma de dosificación tendrá también una dureza de al menos aproximadamente 15-20 Newton. La forma de dosificación no solo se disuelve rápidamente, sino que lo hace de tal modo que proporciona una sensación organoléptica positiva al paciente. En particular, la forma de dosificación se disuelve con un mínimo de grano desagradable que es tangiblemente muy inconsistente con la sensación organoléptica de la forma de dosificación.

45 El documento US 5.607.697 desvela comprimidos que se disgregan rápidamente que tienen manitol en el núcleo de los mismos. "Forma de dosificación", de acuerdo con la presente invención, incluye comprimidos y "núcleos precomprimidos" usados en cápsulas o comprimidos oblongos (un híbrido comprimido/cápsula). "Que se puede disolver", debe entenderse como que describe la acción de la forma de dosificación mientras se mantiene en la boca. En este caso, la forma de dosificación se va haciendo continuamente más pequeña en un proceso que es conceptualmente análogo a la fusión. Aunque la forma de dosificación se puede disgregar también en trozos más pequeños hasta cierto punto, en particular cuando se usa una cantidad relativamente mayor de un agente con efecto de mecha o un disgregante efervescente, o cuando la forma de dosificación se mastica, éste no es su mecanismo principal. La mayor parte del material de la matriz se disuelve realmente en la saliva mientras el comprimido está en la boca de los pacientes. De modo ideal, antes de que un paciente trague realmente el comprimido, sustancialmente todos los componentes rápidamente solubles en agua de la matriz se han disuelto realmente. Además, la cantidad de ingredientes rápidamente solubles en agua en cada forma de dosificación se maximiza de acuerdo con la presente invención. De este modo, así como en otras como se describen en el presente documento, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención son distinguibles de los comprimidos disgregables normalmente descritos en la técnica anterior, tales como aquellos descritos en, por ejemplo, los de Cousins y col., patente de los

Estados Unidos N.º 5.464.632. "Que pueden disolverse rápidamente" significa que los ingredientes rápidamente solubles en agua se disolverán suficientemente como para permitir la ingestión en forma de una suspensión o solución no granulosa en 90 segundos o menos, preferentemente 60 segundos o menos y más preferentemente 45 segundos o menos. La rápida disolución de la forma de dosificación, así como su composición se diseñan para

5

minimizar la sensación granulosa y arenosa de los comprimidos disgregables convencionales. Minimizando el grado de disgregación durante la disolución de la forma de dosificación, se puede evitar el contribuir a la sensación organoléptica desagradable de granos.

"Soluble en agua" de acuerdo con la presente invención tiene su significado habitual. Sin embargo, "rápidamente soluble en agua" significa que el ingrediente en cuestión se disolverá en un período de tiempo que es coherente con los objetos de la invención. Por ejemplo, un azúcar en polvo o en grano muy fino conocido como un azúcar de compresión no directa se puede usar como carga en la matriz de la presente invención. Este material, en parte debido a su composición química y en parte debido a su tamaño de partícula fino, se disolverá fácilmente en la boca en cuestión de segundos una vez humedecido por la saliva. Esto significa no solo que puede contribuir a la velocidad a la que la forma de dosificación se disolverá, sino que también significa que mientras que el paciente mantenga la forma de dosificación disolviéndose en su boca, la carga no contribuirá a una textura "arenosa" o "granulosa" afectando negativamente, por tanto, a la sensación organoléptica de tomar la forma de dosificación. Por el contrario, las versiones de compresión directa del mismo azúcar son por lo general granuladas y se tratan para hacerlas más grandes y mejores para la compactación. Aunque estos azúcares son solubles en agua, no pueden ser solubilizados lo suficientemente rápido. Como resultado, pueden contribuir a la textura arenosa o granulosa de la forma de dosificación a medida se disuelve. El tiempo de disolución en la boca se puede medir observando el tiempo de disolución del comprimido en agua a aproximadamente 37 °C. El comprimido se sumerge en el agua sin agitación forzosa o con agitación mínima. El tiempo de disolución es el tiempo desde la inmersión hasta la disolución sustancialmente completa de los ingredientes rápidamente solubles en agua del comprimido como se determina mediante observación visual.

10

15

20

25

30

35

Para mejorar adicionalmente las cualidades organolépticas de las formas de dosificación de la presente invención, la cantidad usada de materiales que no se disuelven rápidamente, es decir, que no se disuelven rápidamente en agua, se minimiza tanto como sea posible. De modo ideal, la única especie que no se disuelve rápidamente sería el ingrediente activo, en particular cuando está en forma de partícula protegida, y el lubricante. El uso de un ingrediente activo rápidamente soluble en agua, en una forma no protegida, por ejemplo, puede mejorar adicionalmente las propiedades organolépticas mediante la reducción adicional de una fuente potencial de granos. Se puede usar también un agente con efecto de mecha, aunque, dichos agentes no se considerarían generalmente como que se disuelven rápidamente dadas las circunstancias. Sin embargo, si de todos modos se usa, la cantidad de agente con efecto de mecha usada de acuerdo con la presente invención se controla para minimizar su impacto. Rápidamente soluble en agua significa que el material se disolverá en un período de aproximadamente 45 segundos después de haber sido humedecido con saliva y/o el material debe ser al menos "soluble" de acuerdo con la U.S.P. XXIII, página 10, (1995).

40

Nótese que en el contexto de la presente invención, disolución se refiere a ingredientes solubles en agua solamente. Un ingrediente activo revestido con frecuencia no es totalmente soluble en agua y por tanto el comprimido nunca se disuelve por completo. Sin embargo, debido al alto contenido de ingredientes rápidamente solubles en agua de acuerdo con la presente invención, la mayor parte de lo que es soluble en agua se disuelve generalmente en el tiempo de disgregación del comprimido. Por tanto, para la misma carga de ingrediente activo revestido, habrá relativamente menos granos en el tiempo en que el comprimido se ha disgregado.

45

50

55

El ingrediente activo puede incluir ingredientes farmacéuticos, vitaminas, minerales y suplementos dietéticos. Los ingredientes farmacéuticos pueden incluir, sin limitación, antiácidos, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, anorexígenos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, agentes antiflatulencias, agentes antimigrañosos, agentes biológicos, antiespasmódicos, sedantes, agentes antihiperactividad, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, beta bloqueantes y combinaciones de los mismos. También están abarcados por las expresiones "ingrediente o ingredientes activos", "ingrediente o ingredientes farmacéuticos" y "agentes activos" los fármacos e ingredientes farmacéuticamente activos descritos por Mantelle, patente de los Estados Unidos N.º 5.234.957, en las columnas 18 a 21. Como se usa en la presente divulgación, el término "vitamina" se refiere a sustancias orgánicas traza que se necesitan en la dieta. Para los fines de la presente invención, los términos "vitamina" o "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. También se incluyen en el término "vitamina" las coenzimas de las mismas. Las coenzimas son formas químicas específicas de las vitaminas. Las coenzimas incluyen pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleótido de flavina (FMM), dinucleótido de flavina adenina (FAD), dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD), fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADP), Coenzima A (CoA), piridoxal fosfato, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B₁₂, lipolisina, 11-*cis*-retinal, y 1,25-dihidroxicolecalciferol. Los términos "vitamina" o "vitaminas" también incluyen colina, carnitina, y alfa, beta, y gamma carotenos.

60

El término "mineral" se refiere a sustancias inorgánicas, metales, y similares requeridos en la dieta humana. Por tanto, el término "mineral" como se usa en el presente documento incluye, sin limitación, calcio, (carbonato de calcio), hierro, cinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y similares, y mezclas de los mismos. La

expresión "suplemento dietético" como se usa en el presente documento significa una sustancia que tiene un apreciable efecto nutricional cuando se administra en pequeñas cantidades. Los suplementos dietéticos incluyen, sin limitación, ingredientes tales como polen de abeja, salvado, germen de trigo, algas pardas, aceite de hígado de bacalao, ginseng, y aceites de pescado, aminoácidos, proteínas y mezclas de los mismos. Como se apreciará, los suplementos dietéticos pueden incorporar vitaminas y minerales.

En general, la cantidad de ingrediente activo incorporada en cada comprimido o forma de dosificación se puede seleccionar de acuerdo con principios conocidos de la farmacia. Se contempla específicamente una cantidad eficaz de ingrediente farmacéutico. Por la expresión "cantidad eficaz", se entiende que, con respecto a, por ejemplo, productos farmacéuticos, se contempla una "cantidad farmacéuticamente eficaz". Una "cantidad farmacéuticamente eficaz" es la cantidad o dosis de un fármaco o una sustancia farmacéuticamente activa que es suficiente para desencadenar la respuesta terapéutica deseada o requerida o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para desencadenar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. Como se usa con referencia a una vitamina o un mineral, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de al menos aproximadamente un 10 % de la Cantidad Diaria Recomendada ("CDR") en Estados Unidos de ese ingrediente particular para un paciente. Por ejemplo, si un ingrediente previsto es la vitamina C, entonces una cantidad eficaz de vitamina C incluiría una cantidad de vitamina C suficiente como para proporcionar un 10 % o más de la CDR. Normalmente, cuando el comprimido incluye un mineral o una vitamina, incorporará mayores cantidades, preferentemente de aproximadamente un 100 % o más de la CDR pertinente.

La cantidad de ingrediente activo usado puede variar ampliamente. Por supuesto, el tamaño de la forma de dosificación, los requerimientos de otros ingredientes, y el número, por ejemplo, de comprimidos que constituye una dosis única influirán todos en el límite superior de la cantidad de ingrediente farmacológicamente activo que puede usarse. Sin embargo, por lo general, el ingrediente activo se proporciona en una cantidad de entre más de un cero y aproximadamente un 80 % en peso del comprimido acabado y, más preferentemente, en un intervalo de entre más de un cero y aproximadamente un 60 % en peso del mismo. En otras palabras, el ingrediente activo se puede incluir en una cantidad de entre aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 2 gramos, y más preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 miligramos por forma de dosificación, es decir, por comprimido.

El ingrediente activo se puede proporcionar directamente, en particular cuando no tiene un sabor particularmente inaceptable, es decir, un sabor que no pueda ser enmascarado con medidas tradicionales tales como el uso de edulcorantes, sabores y similares. De hecho, puede haber ventajas particulares para usar ingredientes activos a granel de este modo cuando el ingrediente activo es rápidamente soluble en agua. Como se ha analizado en el presente documento, cuanto mayor es el nivel de ingredientes rápidamente solubles en agua, mayor es la mejora de la velocidad de disolución y la sensación organoléptica de la forma de dosificación en la boca del paciente.

Sin embargo, el ingrediente activo está preferentemente en forma cristalina, microgranular, granular o de partícula protegido por un material protector. Este material protector puede ser un adsorbato, un microgránulo como se divulga en Sparks y col., patente de los Estados Unidos N.º 4.940.588, o un revestimiento que forma microcápsulas y/o micropartículas como se describe en, sin limitación, Wehling y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.178.878. También se contemplan las combinaciones de éstos, es decir, un adsorbato revestido. Asimismo, se puede proporcionar protección mediante aglomeración o la formación de una matriz como es habitual. Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir también una pluralidad de diferentes agentes activos cada uno protegido por un medio diferente.

Los materiales protectores usados de acuerdo con la presente invención pueden incluir cualquiera de los polímeros convencionalmente usados en la formación de micropartículas, micropartículas tipo matriz y microcápsulas. Entre estos están materiales celulósicos tales como la celulosa de origen natural y los derivados de celulosa sintéticos; polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. Otros polímeros simples incluyen materiales proteicos tales como gelatina, polipéptidos y ceras y lacas naturales y sintéticas. Los polímeros protectores pueden incluir también etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa y el material de resina acrílica comercializado con la marca registrada EUDRAGIT por Rhone Pharma GmbH de Weiterstadt, Alemania.

Generalmente, cuando se usa un revestimiento, se prefiere que el revestimiento se use en al menos aproximadamente un 5 por ciento basado en el peso de las partículas resultantes. Más preferentemente, el revestimiento debe constituir al menos aproximadamente un 10 por ciento en peso de la partícula. El límite superior del material de revestimiento protector usado es por lo general menos crítico, excepto que cuando se desee una rápida liberación del ingrediente activo, la cantidad de material de revestimiento no deba ser tan grande que el material de revestimiento impida el perfil de liberación del agente activo o ingrediente farmacéutico cuando es ingerido. Por tanto, puede ser posible usar más del 100 por ciento del peso del núcleo, proporcionando de este modo un revestimiento relativamente grueso. Generalmente, sin embargo, no más de aproximadamente un 96 por ciento del peso de la partícula (fármaco y revestimiento) será material de revestimiento y, más preferentemente, no más de aproximadamente un 75 por ciento del peso del material particulado será revestimiento. Descrito de otra manera, el material protector se proporciona generalmente en una cantidad de entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 96 % en peso de la partícula protegida. Más preferentemente, la cantidad se proporciona en un intervalo de entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 75 % en peso basado en el peso del ingrediente

activo protegido. Por supuesto, el uso de revestimientos para proporcionar una liberación controlada o sostenida puede cambiar estos requerimientos. Véase Barry y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.055.306.

5 Las partículas formadas a partir de los ingredientes activos de acuerdo con la presente invención pueden variar en tamaño desde unos pocos micrómetros hasta tanto como 1.500 micrómetros. El límite inferior del tamaño no es importante, siempre que la integridad no esté comprometida. Las partículas generalmente no deben ser mayores de 1.200 micrómetros y preferentemente no mayores de 850 micrómetros. Por supuesto, cuanto más grandes son las partículas, mayor es el impacto sobre la sensación organoléptica de la formulación una vez que se disuelve la forma de dosificación.

10 Las partículas de acuerdo con la presente invención por lo general se relacionan con partículas discretas que contienen un ingrediente activo y un material protector de revestimiento, dado el caso. Las partículas pueden ser un material granular individual que ha sido revestido independiente y sustancialmente (más de aproximadamente el 90 % de las partículas revestidas por completo) con un material de revestimiento.

15 Por supuesto, cuando se producen las partículas revestidas, se prefiere que cada unidad individual de ingrediente activo, ya sea en forma de un líquido, un gránulo, o un polvo, esté sustancialmente revestida por completo. En el caso de, por ejemplo, micropartículas de liberación sostenida o liberación prolongada, (denominadas también de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación modificada), proporcionar dicho revestimiento completo ayuda a asegurar el nivel y el tipo de liberación deseados. Cuando se usa un encapsulante o un revestimiento para ayudar al enmascaramiento del sabor, el revestimiento completo ayuda a asegurar que las papilas gustativas de un paciente no están expuestas al material de sabor inaceptable. Cuando más satisfactorio y completo sea el revestimiento mejor, en términos de sus propiedades previstas. Cuando, por ejemplo, se usan revestimientos entéricos de liberación rápida, el revestimiento sustancialmente completo o la encapsulación ayudan a asegurar que el ingrediente activo no esté expuesto a la humedad o al ácido del estómago. A continuación, una vez que el fármaco encapsulado alcanza el intestino, el revestimiento puede, por ejemplo, disgregarse o disolverse rápidamente de modo que proporcione una mínima interferencia con el perfil de disolución normal del fármaco cuando se compara con el fármaco sin revestir. En este aspecto de la presente invención, sin embargo, el término partícula también incluye un material de base granular o cristalina que ha sido revestido imperfectamente de modo que algunas o todas las partículas no están revestidas por completo con el material protector. También son útiles de acuerdo con la presente invención y que caen dentro del ámbito del término partícula, las matrices de aglomerado mediante las que un aglomerado se dispersa en un material de revestimiento húmedo que después se rompe, se tritura o se muele. El resultado puede ser partículas no revestidas por completo o partículas que están pegadas con el material de revestimiento que sirve de pegamento.

20 Por ejemplo, en determinadas circunstancias, el uso de una matriz de aglomerado proporcionará un enmascaramiento del sabor adecuado y/o una protección adecuada del ingrediente activo. Como alternativa, el uso de una matriz y/o aglomerados puede reducir suficientemente la velocidad de liberación del ingrediente activo de modo que le permita ser una formulación de liberación sostenida. Además de los materiales de revestimiento recién descritos, pueden incluirse en el material protector o de revestimiento diversos otros aditivos, tales como, por ejemplo, reticulantes, formadores de poros, agentes de hinchamiento, modificadores de la solubilidad, deslizantes, plastificantes y similares.

25 Los ingredientes y procedimientos para preparar las partículas, que incluyen microcápsulas, gránulos revestidos, aglomerados, etc., son bien conocidos en la técnica y se contemplan todos estos procedimientos. Se describen procedimientos de microencapsulación, por ejemplo, en el texto de Lieberman anteriormente mencionado, *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets*, Volumen 1, Segunda Edición, Nueva York, 1989, en las páginas 372 - 376. Un procedimiento contenido en Lieberman es la técnica de la separación de fases o coacervación que implica procesar tres fases mutuamente inmiscibles, una que contiene el ingrediente farmacéutico, otra que contiene el material del revestimiento protector y una tercera que contiene un vehículo líquido usado solamente en la fase de fabricación. Las tres fases se mezclan y la fase del material protector se deposita mediante absorción sobre la fase del ingrediente farmacéutico. Tras esta etapa, la fase del material protector se convierte en una forma sustancialmente sólida mediante reticulación o mediante eliminación del disolvente a partir de esta fase.

30 Otras técnicas habituales se pueden usar para formar partículas de tipo matriz en las que el ingrediente farmacéutico se dispersa en el material protector. Por ejemplo, el ingrediente farmacéutico y una solución de un material protector polimérico se pueden pulverizar para formar gotitas y poner en contacto con un gas tal como aire caliente de modo que se elimine el disolvente de las gotitas. Una mezcla de este tipo también se puede secar hasta formar un sólido y triturar después para formar partículas. Como alternativa, la mezcla del ingrediente farmacéutico y la solución de polímero se pueden mezclar con una fase líquida inmiscible y el disolvente puede retirarse a través de esta fase. La etapa de mezclado puede incluir la emulsificación de la fase que lleva el ingrediente farmacéutico y el material protector en la fase líquida inmiscible. Preferentemente, técnicamente se pueden usar un revestimiento por pulverización o un revestimiento por coacervación.

35 Liberación sostenida de acuerdo con la presente invención significa que el ingrediente activo se libera en el torrente sanguíneo de una manera que es intencionalmente más lenta que la biodisponibilidad del mismo fármaco si se administrara en una forma de liberación no sostenida tal como a granel. Generalmente, un fármaco exhibirá al

menos un 25 % de disminución de su velocidad de biodisponibilidad de absorción con respecto al fármaco sin revestir. Más preferentemente, las formulaciones de liberación sostenida son las formulaciones que administran el ingrediente activo a lo largo de un período de diez horas o más y más preferentemente, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas. Todo este control de la velocidad de liberación en las formulaciones de la presente invención debe provenir de las partículas por sí mismas al igual que, de modo ideal, se ha disuelto el resto de la forma de dosificación.

Por el contrario, las formas de dosificación de liberación rápida de acuerdo con la presente invención son aquellas en las que el fármaco es liberado rápidamente del encapsulante, revestimiento, u otro material protector cuando se desee. En la medida de lo posible, el efecto del material protector en tales circunstancias será mínimo en términos de reducir la biodisponibilidad normal del mismo fármaco cuando no está protegido. Por tanto, por ejemplo, cuando un revestimiento se usa para enmascarar el sabor inaceptable de un material, es importante que ese revestimiento esté intacto, en la medida necesaria para cumplir su función de enmascaramiento del sabor, mientras que la forma de dosificación está en la boca del paciente. Sin embargo, una vez que el paciente ha tragado ya no es necesario proteger las papilas gustativas del fármaco. Puede ser deseable que el fármaco esté inmediatamente biodisponible. En estas circunstancias, es deseable para el revestimiento que se rompa a fin de liberar su contenido, o que se disuelva exponiendo de este modo su contenido o que permita al jugo gástrico del estómago que penetre a su través y disuelva el ingrediente activo de modo que la biodisponibilidad del fármaco revestido siga siendo, en la medida de lo posible, la misma que la del mismo fármaco si se administrara en una forma sin proteger. Por tanto, si un comprimido que incluye ingredientes activos no protegidos normalmente necesitara ser dosificado cada cuatro o cada seis horas, entonces la forma de dosificación de liberación rápida de acuerdo con la presente invención también tendría que ser administrada según la misma pauta. Una forma de dosificación de liberación rápida de acuerdo con la presente invención es una que se disgrega rápidamente en la boca para formar una suspensión de las partículas las cuales, una vez que dejan la boca, liberarán su contenido de modo que no interfieran con la biodisponibilidad normal del ingrediente activo.

Por lo general, las partículas de acuerdo con la presente invención se proporcionan en una cantidad de entre más de un cero a aproximadamente un 75 % en peso basado en el peso de la forma de dosificación acabada. Más preferentemente, las partículas se proporcionan en una cantidad de entre más de un cero y aproximadamente un 60 % en peso.

En el intento de equilibrar los diversos objetivos conflictivos de las formas de dosificación de la presente invención, a saber; compresibilidad a presiones convencionales, dureza y friabilidad (que permiten determinadas ventajas de procesamiento y envasado) y disolución rápida en la boca, se han de trasgredir diversos valores considerados tradicionalmente en la industria farmacéutica. Esto es más evidente a partir de la composición de la matriz y sus efectos sobre estas formas de dosificación. La matriz incluye al menos dos ingredientes: una carga de compresión no directa y un lubricante. El uso de ambos ingredientes, en particular en las cantidades contempladas, distingue realmente la presente invención. La matriz contribuirá a prevenir la ruptura de cualquier microcápsula, micropartícula u otro ingrediente activo protegido incorporado en las mismas durante la compresión. La matriz contribuirá también a la rápida disolución de la forma de dosificación en la boca. Finalmente, la matriz proporciona una experiencia organoléptica positiva al paciente.

El tipo de carga usado proporciona un ejemplo de la singularidad de la matriz y las formas de dosificación de la invención. Como lo ilustra Cousins y col., es tradicional usar un azúcar de compresión directa u otras cargas altamente compresibles cuando se intenta producir comprimidos de una cierta dureza y/o friabilidad. Sin embargo, se determinó que los tamaños de partícula de dichos azúcares tenían un efecto drástico sobre el modo en que los comprimidos resultantes se comportaban y se sentían en la boca. Aunque dichos azúcares se disolverán finalmente, debido a su tamaño de partícula y al procesamiento que se realizó para mejorar su compresibilidad y fluidez, es necesario un tiempo significativo antes de que la disolución sea completa. Por tanto, aunque el uso de dichos azúcares puede permitir que el comprimido se disgregue en la boca, el resultado es relativamente lento y se genera una proporción relativamente elevada de granos. (El grano en la formulación de Cousins y col. es atribuible al ingrediente activo revestido, la proporción relativamente elevada de excipientes no solubles en agua tales como disgregantes, así como los azúcares de compresión directa granulados relativamente grandes usados).

Por supuesto, uno podía esperar ser capaz de superar este problema particular cambiando el tamaño de partícula del azúcar de compresión directa, de modo que se disolviera más rápidamente. Sin embargo, como es bien conocido en la industria farmacéutica, la disminución del tamaño de partícula del azúcar disminuye su compresibilidad y fluidez. Esto se pensó para minar la capacidad de producir comprimidos no friables y uniformemente duros. Aunque dichas partículas más pequeñas podían disolverse rápidamente en la boca, se pensó que era difícil, si no imposible, comprimirlas, en particular a las velocidades de producción; de ahí la necesidad de versiones de compresión directa especializadas de estos mismos azúcares.

Por tanto, fue sorprendente descubrir que, de hecho, se pueden usar cargas de compresión no directa en la producción de una forma de dosificación dura, no friable, directamente comprimible e incluso que se disuelve rápidamente en la boca, en particular en un ámbito de producción comercial automatizada. La carga debe ser una carga que se disuelva rápidamente cuando un comprimido producido a partir de la misma se coloca en la boca. Esto significa que el material debe ser de modo significativo rápidamente soluble en agua. Además, por lo general, el

tamaño de partícula de la carga será relativamente pequeño, en particular comparado con las cargas de compresión directa.

5 Por lo general, los excipientes de compresión directa, en particular las cargas y los aglutinantes, son excipientes de la especialidad. En la mayoría de los casos, son materiales comunes que han sido modificados físicamente para impartirles una mayor fluidez y compresibilidad. En el caso de azúcares, tales como, por ejemplo, la dextrosa, esto generalmente significa granulación para aumentar el tamaño de partícula. El manitol de compresión directa, por ejemplo, por lo general tiene un mínimo de al menos aproximadamente un 80 % del tamaño de partícula promedio de más de 100 micrómetros. Otros manitoles de compresión directa disponibles en el mercado tienen un patrón de tamaño de partícula mínimo mayor del 90 % de más de 200 micrómetros. Lo contrario es cierto de las cargas de acuerdo con la presente invención. Aunque las cargas de compresión directa pueden tener al menos un 85 % de las partículas de más de 100 micrómetros de tamaño, un 85 % de las partículas de la carga usada en la presente invención están significativamente por debajo de 100 micrómetros. De acuerdo con la presente invención, el tamaño de partícula promedio por lo general varía entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 micrómetros, y más preferentemente, entre aproximadamente 20 a aproximadamente 65 micrómetros. Las cargas desveladas son alcohólicas de azúcar y azúcares de compresión no directa que cumplen las especificaciones analizadas anteriormente. Dichos azúcares y alcohólicas de azúcar incluyen, sin limitación, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa. Por supuesto, la dextrosa, por ejemplo, puede existir ya sea como un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que ha sido modificado para aumentar su compresibilidad, o como un azúcar de compresión no directa. De acuerdo con la invención, la carga de compresión no directa consiste en manitol.

20 Generalmente, el equilibrio de la formulación puede ser la matriz. La cantidad de carga de compresión no directa útil de acuerdo con la presente invención varía de aproximadamente un 25 a aproximadamente un 95 %, preferentemente entre aproximadamente un 50 y aproximadamente un 95 % y más preferentemente de aproximadamente un 60 a aproximadamente un 95 %. Por el contrario, la técnica anterior, representada por Cousins y col. usa solamente hasta aproximadamente un 42 % de una carga y también es un azúcar de compresión directa.

25 También se ha descubierto de forma sorprendente que cuando se formulan formas de dosificación de acuerdo con la presente invención, debe usarse una proporción relativamente elevada de lubricante cuando se compara con la técnica anterior. Los lubricantes, y en particular, los lubricantes hidrófobos tales como el estearato de magnesio, se usan generalmente en una cantidad de entre aproximadamente un 0,25 a aproximadamente un 5 %, de acuerdo con el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sin embargo, como Cousins y col. demuestran ampliamente, cuando se prepara un comprimido rápidamente disgregable para administración directa en la boca, se debería buscar minimizar la cantidad de estearato de magnesio u otro lubricante usado. Estos lubricantes hidrófobos por lo general interfieren con la disgregación y la disolución. También pueden interferir con la compresibilidad del material dificultando la capacidad para preparar comprimidos duros no friables y similares. No resulta sorprendente que, Cousins y col., quienes estaban buscando preparar comprimidos duros que se disgregarán rápidamente, enseñaran el uso de una cantidad de estearato de magnesio que varía de entre aproximadamente un 0,4 a aproximadamente un 0,5 % en peso, es decir, en la porción inferior del intervalo convencional.

40 Además, el por lo general alto nivel de la carga no directamente comprimible y las proporciones relativamente bajas de los disgregantes usados (dado el caso) de acuerdo con la presente invención, conducirían a esperar minimizar la cantidad de lubricante usado. Sin embargo, se ha encontrado que la cantidad de lubricante usado puede ser el doble, el triple o incluso el cuádruple de la propuesta por Cousins y col. Específicamente, la cantidad de lubricante usado puede variar generalmente entre aproximadamente un 1 a aproximadamente un 2,5 % en peso, y más preferentemente entre aproximadamente un 1,5 a aproximadamente un 2 % en peso. Asimismo, a pesar del uso de esta relativamente alta tasa de lubricante, las formulaciones de acuerdo con la presente invención siguen presentando una compresibilidad, una dureza, y una disolución rápida en la boca superiores.

45 Los lubricantes hidrófobos útiles de acuerdo con la presente invención incluyen estearatos alcalinos, ácido esteárico, aceites vegetales y minerales, behenato de glicerol y fumarato de estearilo sódico. También se pueden usar lubricantes hidrófilos.

50 Las formas de dosificación preparadas de acuerdo con la presente invención preferentemente tienen una dureza de al menos aproximadamente 15 Newton y están diseñadas para disolverse espontánea y rápidamente en la boca de un paciente en menos de aproximadamente 90 segundos para de ese modo liberar las partículas. Preferentemente la forma de dosificación se disolverá en menos de 60 segundos e incluso más preferentemente 45 segundos. Esta medida de la dureza se basa en el uso de comprimidos pequeños de menos de aproximadamente 6,35 mm (0,25 pulgadas) de diámetro. Se prefiere una dureza de al menos aproximadamente 20 Newton para comprimidos más grandes. Más preferentemente, sin embargo, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención tienen una dureza de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 Newton y, más preferentemente, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45 Newton. Mucho más preferentemente, el comprimido tendrá una dureza de aproximadamente 35 Newton. Se esperan durezas proporcionales para comprimidos de diferentes tamaños.

60 Es bastante sorprendente, sin embargo, que aunque se pueden producir comprimidos relativamente duros de acuerdo con la presente invención (dureza de 15-20 Newton hasta aproximadamente 50 Newton) y a pesar de la

- ausencia de cargas directamente compresibles tradicionales, se requiera una fuerza de compresión relativamente modesta para producir comprimidos sustancialmente duros de acuerdo con la presente invención. Cousins y col. enseñan fuerzas de compactación de entre 16 y 21 kN. Además, la fuerza de compresión mínima requerida para comprimidos puros de manitol granular, es decir, un azúcar de compresión directa, es de al menos 7,35 kN. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, se pueden producir comprimidos que se disuelve rápidamente usando fuerzas de compactación que varían entre aproximadamente 3 a aproximadamente 13 kN. Esto tiene ventajas significativas en términos de mantener la integridad estructural de cualquier capa protectora que pueda revestir el ingrediente activo. Asimismo, reduce el esfuerzo y el desgaste del equipo de prensado de los comprimidos.
- Inesperadamente, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención tendrán una friabilidad, medida según la Farmacopea de los Estados Unidos 23, 1995, Cap. 1216 titulado "*Tablet Friability*" de menos de aproximadamente un 2 % y, más preferentemente, menos de aproximadamente un 1 %. Por tanto, es posible producir de acuerdo con la presente invención formas de dosificación rápidamente disgregables en la boca, que incluyen aquellas que tienen pares efervescentes, que tienen friabilidades comparables con las de los comprimidos convencionales. Esto permite producir las formas de dosificación de la presente invención usando prensas de comprimidos de alta velocidad tradicionales. Además, los comprimidos resultantes pueden almacenarse a granel y transportarse a dispositivos de envasado usando transportadores de alta velocidad tradicionales y/o, por ejemplo, transportadores vibratorios.
- Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para fabricar un comprimido u otra forma de dosificación oralmente disgregable, envasado. El procedimiento incluye las etapas de formar una mezcla del ingrediente activo y la matriz; y comprimir la mezcla para formar una pluralidad de comprimidos duros, comprimidos y rápidamente disgregables adaptados para la dosificación oral directa. Los comprimidos se forman mediante "compresión directa." "Compresión directa" como se usa en el presente documento significa que se puede evitar la dificultad y el coste de una granulación húmeda o seca antes de la compresión. Los comprimidos tendrán preferentemente una dureza de al menos aproximadamente 15 Newton y se adaptará para disolverse en la boca de un paciente en aproximadamente 90 segundos para liberar las partículas. En la mayoría de las formulaciones, la dureza puede ser al menos de 20 Newton y el comprimido se disuelve en 45 segundos o menos. Tras la compresión o precompresión, las formas de dosificación pueden envasarse en el lumen de un envase o almacenadas a granel.
- Una de las principales ventajas de los comprimidos que pueden disolverse oralmente de la presente invención es que pueden fabricarse y almacenarse en tambores, contenedores a granel o tolvas, tras la compresión del comprimido como es habitual para los comprimidos en la industria farmacéutica. Esta es una propiedad que no se encuentra en la mayoría de los comprimidos rápida y oralmente disgregables debido a su friabilidad. A su vez, este atributo proporciona diversas ventajas significativas. En primer lugar, con los comprimidos oralmente disgregables más friables, la etapa limitante de la velocidad en su producción es la velocidad a la cual los comprimidos pueden manipularse y colocarse individualmente en un envase protector tipo blíster, por lo general diseñado especialmente. Los comprimidos son demasiado frágiles como para soportar las fuerzas implicadas en el vertido en la tolva a granel de una envasadora o en alguna otra forma de recipiente de almacenado a medio o largo plazo. Por tanto, la velocidad de la producción de los comprimidos está limitada por la velocidad de envasado.
- De acuerdo con la presente invención, sin embargo, debido a la relativamente baja friabilidad y dureza de los comprimidos resultantes que pueden disolverse oralmente, estos pueden verterse en una tolva a granel o pueden almacenarse en tambores u otros contenedores. Esto permite al fabricante completar la producción de los comprimidos a la máxima velocidad de compresión. Las prensas de compresión pueden dedicarse entonces a otros productos mientras que los comprimidos oralmente disgregables de la presente invención son envasados como sea conveniente.
- Almacenar a granel, de acuerdo con la invención, no significa que sea necesario almacenar los comprimidos durante mucho tiempo. Se contempla el tiempo de residencia de los comprimidos según se vierten, a granel, en la tolva de alimentación de una envasadora de alta velocidad.
- La presente invención permite el control de calidad de los comprimidos antes de ser envasados. Esto tiene una tremenda importancia para el coste de la producción. Los procedimientos de control de calidad convencionales sobre los comprimidos oralmente disgregables implican someter a ensayo los comprimidos que salen de la línea, es decir, los comprimidos que ya han sido envasados. Si una remesa o un lote de comprimidos tienen que rechazarse, los materiales y el envasado se pueden perder. En algunos casos, el coste del envasado es significativamente mayor que el coste del material del fármaco en sí. Independizando las operaciones de producción del comprimido y de envasado del comprimido, se pueden someter a ensayo los comprimidos antes de su envasado y, por tanto, eliminar el coste añadido de tirar un envase en perfecto estado.
- Además, debido a la relativamente baja friabilidad y dureza de los comprimidos que pueden disolverse oralmente de acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar comprimidos en un envase menos costoso y más rentable. Actualmente, las frágiles formas de dosificación oralmente disgregables deben envasarse individualmente en un paquete blíster muy protector y muy caro. Sin embargo, los comprimidos de la presente invención pueden colocarse en frascos convencionales de múltiples comprimidos que se puede abrir y volver a cerrar u otro envase

similar. Es decir que, de acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar más de una dosis individual en el lumen de un envase individual que se puede abrir y volver a cerrar. Dichos envases no son solamente considerablemente menos caros con respecto al coste del número de comprimidos proporcionados, sino que también son mucho más eficaces en términos de procesamiento. Además, se pueden usar envases con papel de aluminio de dos caras y otros envases de tipo sobre flexibles y relativamente blandos en combinación con los comprimidos de acuerdo con la presente invención. No es posible usar dichos envases, o incluso paquetes blíster menos protectores, con los comprimidos oralmente disgregables relativamente friables de la técnica anterior.

Además, de acuerdo con la presente invención, pueden usarse alimentadores de comprimidos convencionales para alimentar los comprimidos en cualquier tipo de equipo de envasado. Los comprimidos friables de la técnica anterior no solamente no pueden soportar el almacenado o el vertido en tolvas tradicionales, tampoco pueden soportar las fuerzas implicadas en los sistemas de alimentación tradicionales. Dichos sistemas normalmente consisten en mecanismos que toman al azar comprimidos a granel, los capturan, los alinean y los colocan en un envase.

Esto proporciona una ventaja tremenda en términos de la procesabilidad de los comprimidos de la presente invención y también proporciona ventajas tremendas en términos de gastos de capital. Mediante el uso de la presente invención, se pueden producir comprimidos que pueden procesarse mediante metodologías de compresión totalmente convencionales y usando un equipo de compresión convencional. Esto ahorra de miles a cientos de miles de dólares al eliminar la necesidad de un equipo de manipulación y envasado especializado. También aumenta la producción de los comprimidos en cuestión.

Otro aspecto sorprendente de la presente invención es su facilidad de operabilidad. Cousins y col. usa un azúcar de compresión directa y toma una mezcla de todos sus excipientes y los prepara mediante granulación húmeda o seca antes de mezclarlos con el ingrediente activo. Esto es un procedimiento convencional de mejorar la compresibilidad de los materiales y se usa con frecuencia, incluso cuando se emplean excipientes de compresión directa.

Sin embargo, las formulaciones de la presente invención, a pesar de su uso de cantidades relativamente elevadas de cargas generalmente de compresión no directa, se pueden formular usando compresión directa. La compresión directa implica mezclar los diversos ingredientes en un vaso de mezclado y después dosificarlos directamente en una prensa de compresión tras lo cual se comprimen para formar comprimidos.

Es también sorprendente que, de acuerdo con la presente invención, los comprimidos que se disuelven rápidamente pueden fabricarse no solamente con altos niveles de lubricante, sino que también se pueden usar tiempos de mezcla del lubricante de 10 a 25 minutos y superiores. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, se pueden usar tiempos de mezcla de diez minutos y superiores sin comprometer la compresibilidad, la disgregación y la disolución de los comprimidos. De hecho, esto mejora incluso las características de flujo de este material.

En resumen, se ha encontrado que las cargas de compresión no directa, principalmente el manitol en polvo, pueden comprimirse directamente, usando fuerzas de compresión menores de las esperadas, a niveles bastante superiores de lubricante y mezcla prolongada del lubricante. El resultado es un comprimido duro pero que puede disolverse oralmente rápidamente.

De acuerdo con la presente invención, las formas de dosificación producidas pueden tener cualquier tamaño convencional en la industria. Sin embargo, las formas de dosificación de hasta aproximadamente 2,54 centímetros o 1 pulgada, son generalmente de preferencia. Se prefiere también que los comprimidos producidos tengan por lo general superficies convexas. Los solicitantes han descubierto que, al asegurar que el comprimido en cuestión tenga el menor número de bordes afilados posible, también es posible ayudar a retardar la formación de polvo o la rotura de los comprimidos de acuerdo con la presente invención, en particular durante la manipulación y el transporte. Otras formas que retardan la formación de bordes afilados también se contemplan específicamente por la presente.

Además de los ingredientes analizados anteriormente, la matriz puede incluir también agentes con efecto de mecha, disgregantes no efervescentes y disgregantes efervescentes. Los agentes con efecto de mecha son composiciones que son capaces de embeber agua en la forma de dosificación. Ayudan a transportar la humedad al interior de la forma de dosificación. De ese modo la forma de dosificación puede disolverse desde el interior, así como desde el exterior.

Cualquier compuesto químico que pueda servir para transportar la humedad como se ha analizado anteriormente puede considerarse un agente con efecto de mecha. Los agentes con efecto de mecha incluyen un número de agentes de disgregación no efervescentes tradicionales. Estos incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (AVICEL PH 200, AVICEL PH 101), Ac-Di-Sol (Croscarmelosa de sodio) y PVP-XL (una polivinilpirrolidona reticulada); almidones y almidones modificados, polímeros, y gomas tales como goma arábiga y goma de xantano. Se puede usar también hidroxialquil celulosa tal como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, así como compuestos tales como el carbopol.

El intervalo convencional de los agentes disgregantes no efervescentes usados en los comprimidos convencionales puede ser de hasta un 20 %. Sin embargo, por lo general, la cantidad de agente de disgregación usado varía de entre aproximadamente un 2 y aproximadamente un 5 %, de acuerdo con el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Comprensiblemente, sin embargo, cuando se prevé una forma de dosificación rápidamente disgregable,

se incrementará la proporción relativa de agente de disgregación usado. Cousins y col., por ejemplo, requiere de aproximadamente un 6,1 a aproximadamente un 13,3 % de PVP reticulada, como se describe en sus diversos ejemplos.

5 De acuerdo con las realizaciones preferidas de la presente invención, la cantidad de agentes con efecto de mecha usada varía entre un 2 a aproximadamente un 12 % y preferentemente entre un 2 a aproximadamente un 5 %. Esto es sorprendente ya que los comprimidos que contienen la misma cantidad de los mismos materiales usados como agentes de disgregación normalmente presentan tiempos de disgregación del orden de decenas de minutos. De acuerdo con las realizaciones preferidas de la presente invención, la disolución se produce en menos de 90 segundos y, mucho más preferentemente, menos de 45 segundos. Esto también subraya el hecho de que, aunque puede haber cierta disgregación casual debida a la inclusión de estos elementos, su principal efecto en las formulaciones de la presente invención es el de un agente con efecto de mecha.

10 También es posible, por supuesto, incluir disgregantes no efervescentes que pueden no actuar para embeber la humedad, si se desea. En cualquier caso, es de preferencia usar disgregantes no efervescentes rápidamente solubles en agua o agentes con efecto de mecha y/o minimizar el uso de agentes con efecto de mecha generalmente no solubles en agua o disgregantes no efervescentes. Los elementos que no se disuelven rápidamente ni son rápidamente solubles en agua si se usan en cantidad suficiente, pueden influir negativamente en las propiedades organolépticas de los comprimidos a medida que se disuelven en la boca y, por tanto, se deberían minimizar. Por supuesto, los agentes con efecto de mecha o disgregantes no efervescentes que son rápidamente solubles en agua, como se ha discutido en el presente documento, pueden usarse en una mayor cantidad y no aumentarán la granulosis de la formulación durante la disolución. Los agentes con efecto de mecha preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen PVP reticulada, aunque las cantidades de estos deben controlarse ya que no son rápidamente solubles en agua.

15 Además, puede ser deseable usar un par efervescente, en combinación con los otros ingredientes enumerados para mejorar el perfil de disgregación, las propiedades organolépticas del material y similares. Preferentemente, el par efervescente se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente un 0,5 y aproximadamente un 50 % y, más preferentemente, entre aproximadamente un 3 y aproximadamente un 15 % en peso, basado en el peso del comprimido acabado. Se prefiere en particular proporcionar suficiente material efervescente de modo que el gas desprendido sea menos de aproximadamente 30 cm³, tras la exposición a un entorno acuoso.

20 La expresión "par efervescente" incluye compuestos que desprenden gas. El par efervescente preferido desprende gas por medio de una reacción química que tiene lugar tras la exposición del par de disgregación efervescente al agua y/o a la saliva en la boca. Esta reacción es con más frecuencia el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y un carbonato monoácido de un álcali u otra fuente de carbonato. La reacción de estos dos compuestos generales produce gas dióxido de carbono tras el contacto con agua o saliva. Dichos materiales activados con agua deben mantenerse en general en estado anhidro y con muy poca o ninguna humedad absorbida o en una forma hidratada estable, puesto que la exposición al agua disgregará prematuramente el comprimido. Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sea segura para consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, ácidos y antiácidos Hydrite tales como, por ejemplo: cítrico, tartárico, málico, fumárico, adipico, y succínicos. Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido anhidro y sales de bicarbonato tales como, preferentemente, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y similares. Se incluyen también los reactantes que desprenden oxígeno u otros gases y que son seguros para el consumo humano.

25 En el caso de los comprimidos que se pueden disolver oralmente de acuerdo con la presente invención, se prefiere que tanto la cantidad como el tipo de agente de disgregación, ya sea efervescente o no efervescente, o la combinación de los mismos, se proporcione suficientemente en una cantidad controlada de modo que el comprimido proporcione una sensación organoléptica agradable en la boca del paciente. En algunos casos, el paciente debería ser capaz de percibir una sensación clara de efervescencia o burbujeo a medida que se disgrega el comprimido en la boca. En general, la cantidad total de agentes con efecto de mecha, disgregantes no efervescentes y disgregantes efervescentes debería variar del 0-50 %. Sin embargo, se debería destacar que las formulaciones de la presente invención se disolverán rápidamente y, por tanto, la necesidad de agentes disgregantes es mínima. Como se ilustra en los ejemplos, se pueden obtener una dureza, una friabilidad y unos tiempos de disolución apropiados, incluso sin disgregantes efervescentes o grandes cantidades de agentes con efecto de mecha.

30 El uso de una carga de compresión no directa elimina la necesidad de muchas etapas convencionales de procesamiento tales como la granulación y/o la necesidad de adquirir cargas compresibles pregranuladas más costosas. Al mismo tiempo, la forma de dosificación resultante es un equilibrio entre rendimiento y estabilidad. Es lo suficientemente robusta como para producirse convencionalmente usando la compresión directa. Es lo suficientemente robusta como para almacenarse o envasarse a granel. Aún así, se disuelve rápidamente en la boca mientras que se minimiza la sensación desagradable de los comprimidos de disgregación convencionales en la medida de lo posible.

35 Este último punto tiene un énfasis adicional, mediante el uso de cargas de compresión no directa, mediante la maximización de la cantidad de ingredientes rápidamente solubles en agua que se disuelven rápidamente y

5 mediante el uso de un contenido relativamente alto de lubricante, se pueden producir formas de dosificación que pueden disolverse rápidamente y sin embargo son robustas como se describe en el presente documento. La diferencia entre disolución y disgregación no es trivial. Los comprimidos disgregables convencionales pueden disgregarse en 45 segundos o menos. Sin embargo, debido al contenido relativamente alto de componentes insolubles en agua y componentes no rápidamente solubles en agua, lo que queda es material que no puede disolverse o no se ha disuelto. Por el contrario, y de acuerdo con la presente invención, todos los materiales rápidamente solubles en agua se han disuelto dejando un porcentaje relativamente pequeño de material no disuelto y/o que no se disuelve.

10 Las siguientes patentes: Cousins y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.464.632; Chavkin, patente de los Estados Unidos N.º 4.613.497; Howell, patente de los Estados Unidos N.º 3.962.417; Cooper, GB 3.160; Sparks y col., patente de los Estados Unidos N.º 4.940.588; Wehling y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.178.878; Bolt y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.225.197; y Barry y col., patente de los Estados Unidos N.º 5.055.306 describen diversos ingredientes activos, excipientes y procedimientos generales de fabricación de partículas y formas de dosificación, y se incluyen por esta razón.

15 **Ejemplos**

Los ejemplos 1-3, 9 y 10 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1. 80 mg de APAP (acetaminofeno), usando Azúcar compresible Nu-Tab (sacarosa) como carga:

Fórmula:

APAP revestido (20 % de revestimiento)	15,4 %
Azúcar compresible	64,3 %
Efervescente	4 %
Edulcorante	4,6 %
Deslizante	0,3 %
Lubricante	1,5 %
Agente con efecto de mecha	5 %
Aromatizante	3,8 %
Color	0,3 %
Total	650 mg de peso total del comprimido

20 Se produjeron comprimidos usando un procedimiento de compresión directa como se indica a continuación: Todos los materiales, excepto el lubricante, se pesaron y se mezclaron durante un período de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 minutos. A continuación, se añadió el lubricante y la mezcla se mezcló durante 5 a 15 minutos adicionales. La mezcla se comprimó después en una prensa de compresión rotativa convencional con 6 o 16 etapas a 25-30 revoluciones por minuto. Los comprimidos se comprimieron usando una fuerza de compresión promedio de 10,36 kN - la fuerza de expulsión promedio fue de 184,6 N. El tiempo de disgregación *in vitro* promedio fue de 727,8 segundos y la friabilidad fue del 0,87 %. El resultado fue un comprimido que se disgregaba lentamente y una experiencia organoléptica granulosa y desagradable para los pacientes.

30 Se siguió el siguiente procedimiento para determinar la disgregación *in vitro* de los comprimidos. Se encendió un baño de agua a temperatura constante y se dejó equilibrar a 37 °C. Se dispusieron 150 ml de agua DI en vasos de plástico transparente de 8 oz. (236,6 ml), que se colocaron a su vez en el baño de agua a temperatura constante. El agua en los vasos se dejó equilibrar a 37 °C, comprobándolo con un termómetro. Después, se colocó un comprimido en un vaso y, simultáneamente, se puso en marcha un cronómetro. La disgregación fue completa cuando el comprimido se destruyó y solamente quedaron las partículas insolubles en agua o no rápidamente solubles en agua. Cuando el comprimido hubo alcanzado el punto final, se paró el cronómetro. Se calcularon la DTR (desviación típica relativa) promedio y la porcentual. La disgregación *in vivo* de los comprimidos duros se midió como se indica a continuación: Se colocaron los comprimidos en la boca y se chuparon o se movieron alrededor con la lengua (no se masticaron los comprimidos). El punto final de la disgregación del comprimido se produjo cuando el cuerpo del comprimido se hubo disgregado en partículas. El grado de la disolución en ese punto implicó una consideración de las propiedades organolépticas de la cantidad de partículas restantes.

Ejemplo 2. 80 mg de APAP usando FINLAC DC (lactitol de compresión directa) como carga:

40 Fórmula:

APAP revestido	15,4 %
FINLAC DC	64,3 %
Efervescente	4 %
Edulcorante	4,6 %
Deslizante	0,3 %

	(continuación)
Lubricante	1,5 %
Agente con efecto de mecha	5 %
Aromatizante	3,8 %
Color	0,3 %
Total	650 mg de peso total del comprimido

5 Estos comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se comprimieron usando una fuerza de compresión promedio de 7,68 kN - la fuerza de expulsión promedio fue de 162,1 N. El tiempo de disgregación *in vitro* promedio fue de 100,2 segundos y la friabilidad fue del 0,99 %. El resultado fue un comprimido que se disgregaba lentamente y una experiencia organoléptica granulosa y desagradable para los pacientes.

Ejemplo 3. 80 mg de APAP usando Sorbitol Instant Pharma (sorbitol de compresión directa) como carga:

Fórmula:

APAP revestido	15,4 %
Sorbitol Instant Pharma	64,3 %
Efervescente	4 %
Edulcorante	4,6 %
Deslizante	0,3 %
Lubricante	1,5 %
Agente con efecto de mecha	5 %
Aromatizante	3,8 %
Color	0,3 %
Total	650 mg de peso total del comprimido

10 Estos comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se comprimieron usando una fuerza de compresión promedio de 5,65 kN - la fuerza de expulsión promedio fue de 122,3 N. El tiempo de disgregación *in vitro* promedio fue de 227,2 segundos y la friabilidad fue del 1,14 %. El resultado fue un comprimido que se disgregaba lentamente y una experiencia organoléptica granulosa y desagradable para los pacientes.

Ejemplo 4

Polvo de paracetamol revestido (78,2 %)	15,7 %
Manitol en polvo (azúcar de compresión no directa), USP	64,0 %
Bicarbonato de sodio, USP No. 1	2,3 %
Ácido cítrico, Anhidro Granular Fino USP	1,7 %
Edulcorante artificial, Deshidratado	4,6 %
Agente con efecto de mecha	5,8 %
Deslizante	0,3 %
Estearato de magnesio, NF	1,5 %
Aromatizante artificial	3,8 %
Color artificial	0,3 %
	650,0 mg de peso total del comprimido

15 Se produjeron dos lotes diferentes de estos comprimidos. En el primer lote, los comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los comprimidos resultantes tenían una dureza de 35 Newton y una friabilidad del 1,8 %. El tiempo de disgregación *in vitro* promedio fue de 36 segundos. El segundo lote se produjo como se ha descrito en el Ejemplo 1. El tiempo de disgregación *in vitro* promedio fue de 44 segundos y los comprimidos tenían una dureza de 50 Newton y una friabilidad del 0,5 %. El resultado fue un comprimido que se disolvía rápidamente con un mínimo de granos y una experiencia organoléptica agradable.

Ejemplo 5. HCl de pseudoefedrina/Maleato de clorfeniramina; 7/16" (1,11 cm)

20 Fórmula:

HCl de pseudoefedrina revestida (40 % revestida)	5 %
Maleato de clorfeniramina revestido (90 % revestido)	2 %
Manitol en polvo	71,9 %
Efervescente	4 %
Edulcorante	4,8 %
Deslizante	0,3 %

(continuación)

Celulosa microcristalina	2 %
Lubricante	1,5 %
Agente con efecto de mecha	5,8 %
Aromatizante	2,4 %
Color	0,3 %
Total	500 mg de peso total del comprimido

5 Estos comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se comprimieron con una fuerza promedio de 9,38 kN (38 N de dureza), y una fuerza de expulsión promedio de 212,2 N. Los comprimidos se disgregaron en 22,83 segundos *in vitro* y en 20-30 segundos *in vivo*. En ese momento, la mayoría de los ingredientes rápidamente solubles en agua, si no todos, (> aproximadamente del 75 %) se habían disuelto. La friabilidad fue del 1,37 %.

Ejemplo 6. Comprimidos de Cimetidina, 1/2" (1,27 cm)

Fórmula:

Cimetidina revestida (32 % revestida)	22,5 %
Manitol en polvo	60,2 %
Efervescente	4 %
Edulcorante	5 %
Agente con efecto de mecha	6 %
Deslizante	0,3 %
Lubricante	1,5 %
Aromatizante	0,5 %
Total	650 mg de peso total del comprimido

10 Estos comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se comprimieron con una fuerza promedio de 8,52 kN (43 N de dureza), y una fuerza de expulsión promedio de 215,6 N. Los comprimidos se disgregaron en 26,31 segundos *in vitro* y en 20-30 segundos *in vivo*. La friabilidad fue del 1,12 %.

Ejemplo 7. Acetaminofeno, 9/16" (1,43 cm)

Fórmula:

APAP revestido (nivel de revestimiento del 20 %)	31,3 %
Manitol en polvo	49,6 %
Efervescente	4 %
Edulcorante	5 %
Celulosa microcristalina	2 %
Deslizante	0,3 %
Lubricante	1,5 %
Agente con efecto de mecha	5,8 %
Aromatizante	0,5 %
Total	1.000 mg de peso total del comprimido

15 Estos comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se comprimieron con una fuerza promedio de 12,13 kN (aprox. 83 N de dureza), y tuvieron una fuerza de expulsión promedio de 286,4 N. Los comprimidos se disgregaron en 23,42 segundos *in vitro* y en 30-40 segundos *in vivo*. La friabilidad fue del 0,82 %.

Ejemplo 8. 80 mg de APAP, 1/2" (1,27 cm)

Fórmula:

APAP revestido (20 % revestido)	15,4 %
Manitol en polvo	66,6 %
Ácido cítrico	1,7 %
Edulcorante	4,6 %
Deslizante	0,3 %
Lubricante	1,5 %
Agente con efecto de mecha	5,8 %
Aromatizante	3,8 %

	(continuación)	
Color		0,3 %
	Total	650 mg de peso total del comprimido

5 Estos comprimidos se produjeron como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se comprimieron con una fuerza promedio de 10,27 kN (40 N de dureza) y tuvieron una fuerza de expulsión promedio de 223,87 N. Los comprimidos se disgregaron en 20,42 segundos *in vitro* y en 20-30 segundos *in vivo*. La friabilidad fue del 1,0 %. Es necesario señalar que la formulación anterior, aunque que tuviera una dureza de 40 Newton y una friabilidad del 1 %. La disgregación y, de hecho, la disolución se produjo entre 20 y 30 segundos, sin el uso de un disgregante efervescente.

Ejemplo 9. APAP revestido con un 10 % de Eudragit - comprimido duro de 5/8" (1,58 cm) - la dureza objetivo es de 95 N +/- 10 N.

10 Fórmula:

Acetaminofeno revestido (10 % factor de revestimiento)	944 mg
Aspartamo	50 mg
Disgregante	89 mg
Lubricante	5 mg
Aromatizante	12 mg
Total	1100 mg de peso total del comprimido

Los comprimidos se comprimieron usando una fuerza de compresión promedio de 23,28 kN (109 N de dureza) y tuvieron una fuerza de expulsión promedio de 802,8 N. El tiempo de disgregación *in vitro* fue de 43,90 segundos, *in vivo* fue superior a 40 segundos. No se midió la friabilidad. Los comprimidos tenían muy mal sabor y eran extremadamente granulosos.

15 **Ejemplo 10.**

APAP revestido (7 % revestido con etilcelulosa)	530 mg
Azúcar compresible	160 mg
Celulosa microcristalina	90 mg
Crospovidona	60 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	50 mg
Dióxido de Silicio	6 mg
Lubricante	4 mg
Edulcorante	25 mg
Aromatizante	15 mg
Trisilicato de Magnesio	50 mg
Total	990 mg de peso total del comprimido

Los comprimidos se comprimieron usando una fuerza de compresión promedio de 35,68 kN (101 N de dureza) y tuvieron una fuerza de expulsión promedio de 362,8 N. El tiempo de disgregación *in vitro* fue de 65,59 segundos.

20 Los ejemplos 9 y 10 son muy similares a las formulaciones descritas en la patente de Cousins y col. analizadas en el presente documento. Estos ejemplos ilustran muchas de las ventajas de la presente invención. En primer lugar, es necesario señalar que en ambos casos, la proporción relativa de materiales rápidamente solubles en agua fue mínima. Por tanto, cuando estos comprimidos se disgregan, se deja al paciente con la boca llena de materiales en forma de partículas que debe tragar, en lugar de una suspensión o una solución como resultaría de la presente invención. Como poco, la presente invención minimizaría el nivel de material particulado y granos. En segundo lugar, aunque las formulaciones de los ejemplos 9 y 10 pudieron disgregarse en aproximadamente 45 y aproximadamente 25 65 segundos, respectivamente, las formulaciones de la presente invención como se ilustran en los ejemplos 4-8 fueron capaces de disolverse en 40 segundos o menos, con frecuencia en aproximadamente 20 segundos. Finalmente, el contenido de la matriz, tanto en términos de materiales de compresión directa frente a no directa, así como el porcentaje de disgregantes usado de acuerdo con la formulación de Cousins y col., fueron considerablemente mayores, contribuyendo a la sensación granulosa desagradable de la formulación disgregada. La invención minimiza esto y, cuando es posible, la única aspereza es resultado del material activo revestido y un 30 porcentaje relativamente menor de otros excipientes.

Aplicabilidad industrial

35 La presente invención se refiere a la industria farmacéutica y a la producción, la manipulación y el almacenado de formas de dosificación. También concierne a la misma industria al proporcionar una forma de dosificación única con propiedades singulares.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación dura, comprimida, que puede disolverse rápidamente, adaptada para la dosificación oral directa y capaz de disolverse rápidamente en la boca del paciente con un mínimo de granos o de otras especies organolépticamente desagradables y liberar de este modo el ingrediente activo,
 5 estando formada la forma de dosificación por compresión directa del ingrediente farmacéutico activo a granel y una matriz, comprendiendo dicha matriz una carga de compresión no directa que consiste en manitol en una cantidad de entre el 25 y el 95 % en peso; y un lubricante hidrófobo en una cantidad de entre el 1 y el 5% en peso;
 10 teniendo dicha forma de dosificación oral una friabilidad del 2 % o menor cuando se somete a ensayo de acuerdo con la U.S.P.; en la que el 85 % de las partículas de carga de compresión no directa tienen menos de 100 µm; y en la que la carga de compresión no directa no se ha modificado físicamente para transmitir una mayor fluidez y compresibilidad.
2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una friabilidad que es inferior o igual al 1 %.
- 15 3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una dureza que varía entre 20 Newton y 50 Newton.
4. El comprimido de la reivindicación 3, en el que dicha dureza es de 35 Newton.
5. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido se disolverá en 60 segundos o menos.
6. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido se disolverá en 45 segundos o menos.
- 20 7. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho manitol está presente en una cantidad de entre el 50 y el 95 % en peso.
8. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho ingrediente farmacéutico activo se selecciona entre antiácidos, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, anorexígenos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, antifatulencias, agentes antimigrañosos, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactividad, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, beta bloqueantes y combinaciones de los mismos.
- 25 9. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho ingrediente farmacéutico activo se proporciona en una cantidad de entre más del cero y el 80 % en peso del comprimido terminado.
10. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho ingrediente farmacéutico activo se proporciona en una cantidad de entre más del cero y el 60 % en peso del comprimido terminado.
- 30 11. El comprimido de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente con efecto de mecha seleccionado entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, almidones, almidones modificados, polímeros, goma, hidroxialquil celulosa y carbopol.
- 35 12. El comprimido de la reivindicación 11, en el que dicho agente con efecto de mecha se proporciona en una cantidad menor del 5 % en peso.