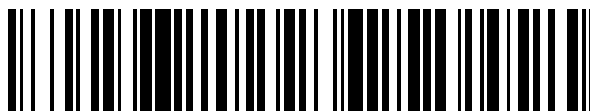


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 614**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2008 PCT/KR2008/001405**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2009 WO09020268**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2008 E 08723442 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2185140**

54 Título: **Composición para la fabricación de una forma de dosificación de desintegración oral para proteger la capa de revestimiento de sustancia activa**

30 Prioridad:

03.08.2007 KR 20070078175
22.02.2008 KR 20080016315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2018

73 Titular/es:

CHOONGWAE PHARMA CORPORATION (100.0%)
698, Shindaebang-dong, Dongjak-ku
Seoul 156-757, KR

72 Inventor/es:

HAHN, MIKYOUNG;
CHOI, JIN-WOO y
KIM, DAE-HYEON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 650 614 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

Composición para la fabricación de una forma de dosificación de desintegración oral para proteger la capa de revestimiento de sustancia activa

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición de una forma de dosificación de desintegración oral que se utiliza para proteger una capa de revestimiento de una sustancia activa de ser destruida durante un proceso de formación de comprimidos.

Técnica antecedente

- 10 Como procedimiento para prevenir un sabor amargo o un sabor desagradable, se ha conocido la adición de un edulcorante aromatizado, la fabricación de una dispersión sólida utilizando un secador por pulverización, la protección mediante el uso de una resina de intercambio iónico, la extrusión en estado fundido y el revestimiento por un revestimiento de lecho fluidizado. Adicionalmente, se han conocido diversos tipos de tecnologías en las que una sustancia activa está recubierta con un polímero que no está disuelto en la cavidad oral para evitar que un paciente sienta un sabor amargo en la cavidad oral o en el esófago cuando se administra.

- 15 La Solicitud de Patente Coreana número de publicación 10-2004-0011087, divulga un procedimiento para preparar gránulos de roxitromicina con sabor y olor enmascarados” se refiere a un procedimiento de fabricación de un gránulo de roxitromicina, que comprende la granulación de una sustancia activa, la roxitromicina y después el recubrimiento fino de la roxitromicina granulada, que a su vez sirve como una semilla en el revestimiento con un agente y un plastificante a bajas temperaturas. La patente describe que un sabor y sabor desagradables están enmascarados y se libera una sustancia activa solamente en el estómago. La publicación de la solicitud de patente coreana No. 2002-0069377 que tiene el título de la invención de “un procedimiento para preparar gránulos controlados por liberación de fármacos basados en quinolonas que tienen sabor y olor enmascarados” divulga un procedimiento en el que se granula una sustancia activa y el sabor y sabor se enmascaran utilizando un revestidor de lecho fluidizado.

- 25 De acuerdo con la demanda de nuevos medicamentos que se pueden tomar fácilmente y que tienen una comodidad mejorada, se han desarrollado en muchos países diversos tipos de procedimientos para fabricar una forma de dosificación de desintegración oral. La Publicación de la Solicitud de Patente Coreana No. 2000-0016654 que tiene el título de la invención de “comprimido de desintegración intraoral rápida” divulga un procedimiento para fabricar un comprimido que contiene alcohol de azúcar o azúcares que tienen un diámetro medio de partícula de 30 μm o menos, una sustancia activa y un agente de desintegración. La Publicación de la Solicitud de Patente Coreana No. 30 10-2004-0073288 que tiene el título de la invención de “formulación farmacéutica sólida oralmente dispersable” divulga un procedimiento para fabricar una formulación farmacéutica sólida oralmente dispersable que comprende gránulos de lactosa y almidón co-secados y una sustancia activa. Adicionalmente, la Publicación de la Solicitud de Patente Coreana No. 35 10-2005-0096941 que tiene el título de la invención de “comprimido que se funde rápidamente en la cavidad oral” divulga un procedimiento para proporcionar un comprimido que tiene la dureza, que se considera deseable en la práctica, y se integra rápidamente en la cavidad oral. Las técnicas anteriores mencionadas previamente divulgan los procedimientos para fabricar la forma de dosificación de desintegración oral, pero no divulgan cómo enmascarar un sabor y un sabor de una sustancia activa. Cuando se fabrica una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con los procedimientos antes mencionados después de que una sustancia activa de sabor amargo o desagradable se cubre con la capa de revestimiento, la capa de revestimiento de la sustancia activa se destruye por presión, de este modo el paciente puede sentir el sabor del principio activo. 40 Por lo tanto, existe una desventaja en que la dosificación y las prestaciones de conveniencia pueden no ser mejoradas.

- 45 Con respecto a un procedimiento para proteger los contenidos durante la formación de comprimidos, la Patente de EE.UU. No. 6923984 B1 que tiene el título de la invención de “Perlas de cera de amortiguación para fabricar artículos con forma sólida” divulga un procedimiento para proteger perlas de cera que contienen una sustancia activa que controla la relación de perlas de cera de amortiguación de tamaño similar. Sin embargo, existen desventajas porque requiere mezcla de alto corte con control de temperatura y que la pastilla de CO_2 necesita ser suministrada para el control de la temperatura.

- 50 El documento EP 1 300 420 A1 divulga composiciones de comprimidos que comprenden principios activos recubiertos, polvos de celulosa y croscarmelosa sódica/almidón, en los que sólo se especifica la dureza del polvo de celulosa, pero no la dureza de los otros componentes. Adicionalmente, en el documento EP 1 300 420 A1 no se define ningún tamaño de partícula.

- 55 Debonne et al. (“Desarrollo y evaluación in vitro de un sistema de administración de fármacos multiparticulados con recubrimiento entérico para la administración de piroxicam a perros”), European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 54, No. 3, 1 de noviembre de 2002, ISSN: 0939 - 6411) divulga gránulos recubiertos entéricos para la administración de piroxicam, un fármaco poco soluble en agua.

Bodmeier ("Comprimidos de gránulos recubiertos"), European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 43, No. 1, 1 de enero de 1997, ISSN: 0939-6411) divulga formas de dosificación unitarias múltiples de liberación sostenida/controlada orales y aborda la cuestión de la compactación de los gránulos recubiertos en comprimidos.

5 Beckert et al. ("Compresión de gránulos entéricos recubiertos a comprimidos de desintegración"), International Journal of Pharmaceutics, vol. 143, 1 de enero de 1996, ISSN: 0378-5173) divulga la compresión en comprimidos de gránulos de sacarosa recubiertos entéricos que contienen una capa de bisacodilo por debajo del recubrimiento y analiza la calidad de las películas antes y después de la formación de comprimidos determinando la cantidad de bisacodilo liberado después tratamiento durante 2 h en HCl 0,1 M de acuerdo con los requisitos de la USP 23 para las preparaciones con recubrimiento entérico.

10 El documento KR 2005 0118775 A divulga una tableta de desintegración oral que utiliza un puente sólido cristalizado entre azúcares y partículas de fármaco.

15 El documento US 6.270.790 B1 divulga un comprimido masticable comprimido que contiene al menos un ingrediente activo, un carbohidrato comprimible de desintegración en agua, así como un aglutinante, en el que estos componentes se mezclan en seco y se comprimen en comprimidos de forma convexa que tienen una dureza de aproximadamente 2 a aproximadamente 11 kp/cm² y una friabilidad de menos de aproximadamente 1 %.

Divulgación de la invención

Problema técnico

20 Una capa de revestimiento de una sustancia activa, por ejemplo, para evitar un sabor amargo o desagradable y así sucesivamente, pueden ser fácilmente destruidos por la presión aplicada durante un proceso de formación de comprimidos. Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición de una forma de dosificación de desintegración oral que se utiliza para proteger una capa de recubrimiento sobre una sustancia activa de ser destruida durante un proceso de formación de comprimidos.

Solución técnica

25 La presente invención se refiere a una composición de una forma de dosificación de desintegración oral que se utiliza para proteger una capa de revestimiento de una sustancia activa de ser destruida durante un proceso de formación de comprimidos.

La composición farmacéutica comprende:

un principio activo recubierto;

un tampón que tiene una dureza que es menor que el principio activo recubierto; y

30 un protector que tiene una dureza que es más alta que el principio activo recubierto y un tamaño de partícula que es mayor que el principio activo recubierto. Es preferible que la forma de dosificación sea un comprimido.

35 De acuerdo con una realización, la dureza del tampón es 0,1 veces o más y menos de 1 vez tan alta como la dureza de la partícula del principio activo recubierto, y preferiblemente 0,1 a 0,7 veces la altura de la partícula el principio activo recubierto. La dureza del protector es más de 1 vez y 20 veces o menos tan alta como la dureza de la partícula del principio activo recubierto, y preferiblemente 4 a 15 veces más alta que la dureza de la partícula del principio activo recubierto.

40 De acuerdo con otra realización, el principio activo recubierto tiene el diámetro de partícula en el intervalo de 0,1 a 1000 µm, y preferiblemente en el intervalo de 150 a 425 µm. El tampón tiene el diámetro de partícula que es 0,1 a 10 veces mayor que el diámetro de partícula del principio activo recubierto, y preferiblemente 1 a 3 veces mayor que el diámetro de partícula del principio activo recubierto. El protector tiene el diámetro de partícula que es más de 1 vez y 10 veces o menos tan grande como el diámetro de partícula del principio activo recubierto, y preferiblemente más de 1 vez y 4 veces o menos tan grande como el diámetro de partícula del principio activo recubierto.

45 De acuerdo con otra realización, la relación en peso del tampón con respecto al principio activo recubierto es 5 o menos, y la relación en peso de la protección con respecto al principio activo recubierto es 3 o menos. Es preferible que el peso del principio activo recubierto anterior esté en el intervalo de 1 a 1000 mg, la relación en peso del tampón esté en el intervalo de 0,1 a 3 con respecto al principio activo recubierto anteriormente, y la relación en peso del protector esté en el rango de 0,1 a 2. Más preferiblemente, la relación en peso del tampón con respecto al protector es 1 o más.

50 Ejemplos de la forma del tampón o del protector pueden incluir: polvo; cristales finos; gránulos que se forman utilizando granulación seca, húmeda o de alta temperatura; o partículas que se forman utilizando el montaje sobre un cuerpo de soporte neutro o extrusión, pero la forma no está limitada a esto.

5 El tampón y el protector cada uno independientemente se fabrican granulando un material seleccionado de isomalt, manitol, manitol seco, manitol cristalino, maltitol, lactosa, glucosa, lactitol, trehalosa, dextrato, azúcar blanco, azúcar blanco para formación directa de comprimidos, sorbitol, xilitol, gránulos de manitol, aspartame, acesulfame, acesulfame potásico, sacarina sódica, un polímero de celulosa, y una mezcla de los mismos, pero el material no está limitado a los mismos.

10 La capa de recubrimiento del principio activo recubierto puede fabricarse mediante: un procedimiento de recubrimiento que utiliza un revestidor de lecho fluidizado; un procedimiento de recubrimiento que utiliza un secador por pulverización; recubrimiento de coagulación; microencapsulación; micro-granulación; proceso de absorción iónica de resina; o revestimiento por un polímero después de aplicar una sustancia activa sobre una semilla, pero la fabricación de la capa de recubrimiento no está limitada a la misma.

Preferiblemente, la forma de dosificación de desintegración oral se desintegra en la cavidad oral en 60 segundos. Más preferiblemente, la forma de dosificación de desintegración oral se desintegra en partículas que tienen un diámetro de 2 mm o menos en 60 segundos.

Preferiblemente, la dureza de la forma de dosificación de desintegración oral es de 30 N o más.

15 Adicionalmente, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de desintegración oral utilizando la composición farmacéutica. Específicamente, la forma de dosificación de desintegración oral se fabrica mediante un procedimiento de formación de comprimidos y se aplica presión a la composición farmacéutica durante el proceso de formación de comprimidos de modo que el tampón se destruye, pero el principio activo recubierto y el protector no se destruyen.

20 Efectos beneficiosos

En una forma de dosificación de desintegración oral que se fabrica utilizando una composición de la presente invención, una capa de revestimiento de una sustancia activa está protegida contra la presión durante un proceso de formación de comprimidos. De este modo, un paciente puede tomar la forma de dosificación de desintegración oral que tiene una capa de revestimiento no dañada.

25 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

30 Como medio para proteger una capa de recubrimiento de ser destruido, la composición de la presente invención comprende, en una relación de mezcla predeterminada, (a) un "tampón" que tiene una dureza que es menor que la de un principio activo recubierto y (b) un "protector" que tiene una dureza más alta y un diámetro de partícula mayor que el principio activo recubierto. El tampón es un exponente que realiza la acción del tampón destruyéndose antes de destruir la capa de revestimiento para evitar que el principio activo recubierto se destruya por la presión que se aplica durante el proceso de formación de comprimidos. El tampón es 0,1 a 10 veces más grande en diámetro que el principio activo recubierto y tiene la dureza que es menos de 1 vez tan alta como la del principio activo recubierto y se utiliza en una relación en peso de 5 o menos con respecto al peso del principio activo recubierto. Los protectores, que tienen la dureza más alta y el diámetro de partícula más grande que el principio activo recubierto, impiden que se aplique presión a las sustancias activas mientras que los tampones, que son destruidos por la presión, están dispuestos en espacios formados durante el proceso de formación de comprimidos. El protector tiene el tamaño de partícula que es 1 a 10 veces más grande en diámetro que el principio activo recubierto y la dureza que es 1 a 20 veces más alta que el principio activo recubierto, y se utiliza en una relación de peso de 3 o menos con respecto al peso del principio activo recubierto. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de desintegración oral donde está protegida una capa de revestimiento de una sustancia activa (por ejemplo, para enmascarar un sabor).

45 El término "forma de dosificación de desintegración oral" que se utiliza en la presente invención significa un comprimido que tiene una dureza de 30 N (3061,22 gf) o más y se desintegra en la cavidad oral en 60 segundos. Entre las formas de dosificación para administración oral, comercialmente disponibles en diversos tipos de productos, que son fáciles de tomar por los ancianos o niños que tienen una fuerza de deglución pobre y que pueden llevarse fácilmente las formas de dosificación porque no es necesario tomar la forma de dosificación conjuntamente con agua, son formas de dosificación de tipo sólido que se desintegran oralmente.

50 Dado que la forma de dosificación de desintegración oral se desintegra rápidamente en la cavidad oral, el sabor es importante en la administración. En el caso en que la forma de dosificación de desintegración oral que contiene la sustancia activa que tiene el sabor amargo o el sabor desagradable se desintegra por saliva en la cavidad oral para permitir que el paciente sienta el sabor amargo o el sabor desagradable, la forma es menos tolerable. Por tanto, para fabricar la forma de dosificación de desintegración oral con la sustancia activa que tiene el sabor amargo o el sabor desagradable, se debe enmascarar el sabor desagradable de la sustancia activa.

55 En la presente invención, para evitar que la capa de revestimiento para la sustancia activa que tiene el sabor amargo o el sabor desagradable se destruya mientras la sustancia activa se forma en el comprimido, teniendo el tampón un tamaño de partícula predeterminado (0,1 a 10 veces mayor de diámetro que el principio activo recubierto) y se utiliza una dureza inferior al principio activo recubierto (menos de 1 vez) en la relación en peso de 5 o menos con respecto

a la sustancia activa que incluye la capa de recubrimiento (preferiblemente la relación en peso de 0,1 a 3). A diferencia del tampón, el protector que tiene un tamaño de partícula mayor que el de la sustancia activa que incluye la capa de revestimiento (1 a 10 veces más grande que el principio activo recubierto) y la dureza que es más alta que la del principio activo recubierto de 1 vez y 20 veces o menos) se utiliza en la relación en peso de 3 o menos con respecto al principio activo recubierto (preferiblemente, la relación en peso de 0,1 a 2). Los alcoholes de azúcar (alcoholes de azúcar no se limitan a los azúcares que se permiten durante la producción de fármacos, y ejemplos de los alcoholes de azúcar pueden incluir alcoholes de azúcar, lactosas, azúcares blancos, glucosas y oligosacáridos que están representados por manitol, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol y maltosa) que se utilizan normalmente en la forma de dosificación de desintegración oral, y están contenidos uno o más superdesintegrantes o uno o más desintegrantes, y se mezclan uno o más tipos de excipientes que se utilizan normalmente para fabricar la dosificación de desintegración oral que tiene la dureza de 30 N (3061,22 gf) o más y se desintegra en la cavidad oral en 60 segundos.

Dado que el tampón que se utiliza en la presente invención tiene la dureza que es menor que la del principio activo recubierto y se destruye antes de destruir la capa de revestimiento de la sustancia activa con el fin de amortiguar la presión que se aplica al comprimir la forma de dosificación, la presión que se aplica a la capa de revestimiento de la sustancia activa puede minimizarse. Adicionalmente, los protectores, que tienen la dureza más alta y el tamaño de partícula más grande que el principio activo recubierto, impiden la presión directa aplicada a la sustancia activa y actúan como un agente tampón secundario de modo que el principio activo recubierto y el tampón que es destruido por presión se disponen en los espacios formados durante el proceso de formación de comprimidos.

Por lo tanto, en la presente invención, uno o más tipos de tampón que se destruyen antes de que la capa de recubrimiento de la sustancia activa se destruya y tengan una dureza más baja y uno o más tipos de protector que pueden regular la presión durante un tiempo predeterminado, de tal manera que la sustancia activa y el tampón destruido se disponen en los espacios formados durante el proceso de formación de comprimidos y tienen una dureza y un tamaño mayores que la sustancia activa se mezclan entre sí para proteger la capa de recubrimiento. El tamaño de partícula de cada uno de los tampones y del protector puede variarse de acuerdo con el tamaño de partícula del principio activo recubierto, y se pueden utilizar diversos tipos de tampón y protector.

Si se utiliza una cantidad menor de tampón que la relación en peso anteriormente mencionada, una porción de una capa de recubrimiento de una sustancia activa puede ser destruida ya que la cantidad de tampón que se destruye de antemano de acuerdo con la presión aplicada durante la conformación es menor que la cantidad que se requiere para la protección. En consecuencia, la sustancia activa puede estar expuesta, lo que permite al paciente sentir el sabor amargo. La cantidad del protector también cumple una función importante, y si la cantidad se desvía del intervalo mencionado anteriormente, se puede aplicar presión a la capa de revestimiento de la sustancia activa para provocar daños a la capa de recubrimiento.

Ejemplos del exponente que se puede utilizar como tampón o protector en la presente invención incluyen isomalt, manitol, manitol seco, manitol cristalino, maltitol, lactosa, glucosa, lactitol, trehalosa, dextrato, azúcar blanco, azúcar blanco para tableteado directo, sorbitol, xilitol, manitol granulado, aspartame, acesulfame, acesulfame potásico, sacarina sódica, un polímero de celulosa (etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa de hidroxipropilmetilo, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, trimetilado de acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o similares), u otros excipientes típicamente utilizados, pero los ejemplos del excipiente no se limitan a ellos.

En el revestimiento de la sustancia activa de acuerdo con la presente invención, un procedimiento de enmascarar un sabor y un sabor no está limitado, y sus ejemplos pueden incluir: un procedimiento de recubrimiento que utiliza un secador por pulverización; formar una capa de recubrimiento fuera de una sustancia activa utilizando un revestidor de lecho fluidizado; recubrimiento de coagulación; microencapsulación; micro-granulación; proceso de absorción iónica de resina; recubrimiento por un polímero después de aplicar una sustancia activa sobre una semilla; matriz de preparación; y cualquier otra técnica que pueda enmascarar un sabor o un sabor de una sustancia activa.

Adicionalmente, la sustancia activa que se utiliza en la presente invención contiene un compuesto farmacéutico o material químico que es capaz de ser administrado por vía oral. Ejemplos de un fármaco que es útil en la presente invención pueden incluir antibióticos, tampones del tubo gastrointestinal (GIT), medicamentos antivirales, analgésicos, anestésicos, anoréticos, antarríticos, fármacos antiasmáticos, antiespasmódicos, antidepresivos, fármacos antidiabéticos, agentes antidiarreicos, fármacos antihistamínicos, agentes anti-inflamatorios, antieméticos, antineoplásicos, antiparkinsonianos, antiprurícticos, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, antagonistas de H₂, fármacos cardiovasculares, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, inhibidores de la ACE, diuréticos, vasodilatadores, hormonas, narcóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, parasimpatolíticos fármacos parasimpaticomiméticos, psicoestimulantes, sedantes, fármacos para la migraña, fármacos antituberculosos, ataractivos y similares. Se pueden utilizar en la presente invención cualquier medicina sólida que tenga sabor amargo u otros sabores desagradables, que deben ser enmascarados. El término "fármaco" incluye suplementos nutricionales tales como vitaminas y minerales. Un ejemplo específico de la sustancia activa puede ser clorhidrato itopride.

Modo de la invención

En los Ejemplos siguientes, se describirá detalladamente un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de desintegración oral, mientras que se protege una capa de revestimiento para prevenir un sabor amargo o un sabor desagradable de una sustancia activa de acuerdo con la presente invención.

5 **Ejemplo 1**

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende isomaltos y mosapridos recubiertos con la mezcla del copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa (I).

Después de recubrir una semilla (cellet®) con una sustancia activa, mosaprida, utilizando un revestidor de lecho fluidizado Glatt, y luego recubrir con una solución de 80 g del copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo Eudragit (Eudragit® E 100) y 20 g de etil celulosa en etanol al 95 % utilizando el revestidor de lecho fluidizado Glatt®, en el que la relación en peso de la solución a mosaprida era 2. La mosaprida recubierta pasó a través de un tamiz de malla 40 y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 150 a 425 µm (dureza: 69,88 gf, véase el Ejemplo Experimental 3) el resto se seleccionó en un tamiz de malla 100 al utilizar el agitador de tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Después de esto, se fabricó una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con la formulación que se describe en la siguiente Tabla 1. El tampón utilizado fue el isomalt GalenIQ® 721 (dureza: 15,02 gf y tamaño de partícula: 200 a 240 µm), y el protector era isomalt GalenIQ® 981 (dureza: 679,11 gf y tamaño de partícula: 750 a 790 µm).

Tabla 1

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Mosaprida recubierta (mosaprida, 5 mg) | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 721) | 30 | 7,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 981) | 20 | 5 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo 2

20 Propósito: Preparación de la forma de dosificación de desintegración oral que comprende isomaltos y mosapridas recubiertos con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo y etilcelulosa (II).

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para obtener la mosaprida recubierta. La mosaprida recubierta pasó a través de un tamiz de malla 200 y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 63 a 75 µm (dureza: 39,87 gf) que permaneció sobre un tamiz de malla 230. El tampón utilizado fue el isomalt GalenIQ® 800 (dureza: 13,54 gf y tamaño de partícula: 50 µm o menos), y el protector era isomalt GalenIQ® 960 (dureza: 255,48 gf y tamaño de partícula: 360 a 400 µm).

Tabla 2

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Mosaprida recubierta | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 800) | 38 | 9,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 960) | 12 | 3 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo 3

30 Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende isomalt y clorhidrato de itoprida recubierta con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa.

El clorhidrato de itoprida se recubrió con una solución de 80 g de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo Eudragit (Eudragit® E 100) y 20 g de etilcelulosa en etanol al 95 % utilizando el revestidor de lecho fluidizado Glatt®, en donde la relación en peso de la solución a clorhidrato de itoprida fue de 1,5. El clorhidrato de itoprida recubierto pasó a través de un tamiz de malla 40 y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 150 a 425 µm (dureza: 67,83 gf, véase el Ejemplo Experimental 3) que permanecieron en el tamiz de malla 100 al utilizar el agitador de tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Después de esto, se fabricó una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con la formulación que se describe en la siguiente Tabla 3. El tampón utilizado fue el isomalt GalenIQ® 721 (dureza: 15,02 gf, y tamaño de partícula: 200 a 240 µm), y el protector era isomalt GalenIQ® 980 (dureza: 996,57 gf y tamaño de partícula: 810 a 850 µm).

Tabla 3

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Clorhidrato de itoprida recubierta | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 721) | 26 | 6,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 980) | 24 | 6 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo 4

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende celulosa, carbonato de calcio e irbesartán recubierto con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa (III).

Después de recubrir una semilla (cellet®) con una sustancia activa, irbesartán, utilizando un revestidor de lecho fluidizado Glatt, y a continuación se recubrió con una solución de 80 g del copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo Eudragit (Eudragit® E 100) y 20 g de etil celulosa en etanol al 95 % utilizando el revestimiento de lecho fluidizado Glatt, en el que la relación en peso de la solución a irbesartán fue 0,5. El irbesartán recubierto se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30, y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partículas en el intervalo de 425 a 600 µm (dureza: 156,11 gf) que permanecían sobre un tamiz de malla 40 utilizando un agitador de tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Después de esto, se fabricó una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con la formulación que se describe en la siguiente Tabla 4. El tampón utilizado fue celulosa (ARBOCEL® A300) (dureza: 36,08 gf, 200 µm) y el protector fue carbonato de calcio (VIVAPRESS® Ca800; dureza 579,37 gf, tamaño de partícula 710~850 µm permanecido en un tamiz de malla 25 después de pasar el tamiz de malla 20).

Tabla 4

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Irbesartán recubierto | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Celulosa (ARBOCEL® A300) | 40 | 10 |
| Carbonato de Calcio (VIVAPRESS® Ca800) | 10 | 2,5 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo 5

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende sorbitol, azúcar de tipo semilla y domperidona recubierto con copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo

Se disolvió la domperidona en etanol ácido (ajustado a pH 3,5 utilizando citrato 0,08M, y luego se recubrió una semilla (cellet®) utilizando un revestidor de lecho fluidizado Glatt®. La semilla recubierta, a su vez, se revistió con una relación en peso de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo en etanol. Los productos recubiertos se pasaron a través de un tamiz de malla 50 y, a continuación, se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 250 a 300 µm (dureza: 103,38 gf) que permaneció sobre un tamiz de malla 60 utilizando

agitador de tamiz de tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Después de esto, se fabricó una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con la formulación que se describe en la siguiente Tabla 5. El tampón utilizado fue sorbitol (dureza: 43,12 gf, y tamaño de partícula: 200 a 240 µm), y el protector fue esferas de azúcar (NON PAREIL® 101 (dureza: 857,66 gf, tamaño de partícula 710~850 µm).

5 **Tabla 5**

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Domperidona Recubierta | 30 | 29,13 |
| Manitol seco | 35 | 33,98 |
| Sorbitol | 8 | 7,77 |
| Esferas de azúcar (NON PAREIL® 101) | 5 | 4,85 |
| Croscarmelosa sódica | 20 | 19,42 |
| Esencia de Fresa-aroma | 2,5 | 2,43 |
| Sucralosa | 2 | 1,94 |
| Lubricante | 0,5 | 0,48 |

Ejemplo 6

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende lactato de sildenafilo recubierto con acetato de polivinilacetaldietilamino y gránulos de celulosa no cristalinos.

10 Se recubrió el lactato de sildenafilo con una solución de 95 g de dietilamino acetato de polivinilacetato y 5 g de citrato de trietilo en etanol al 95 % utilizando un revestimiento de lecho fluidizado, en el que la relación en peso de la solución al lactato de sildenafilo fue de 1,5. El lactato de sildenafilo recubierto se pasó a través de un tamiz de malla 80 y, a continuación, se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 150 a 180 µm (dureza: 68,33 gf) que permaneció sobre un tamiz de malla 100 utilizando un tamiz de ensayo Ro-Tap® E.

15 Después de esto, se fabricó una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con la formulación que se describe en la siguiente Tabla 6. Con el fin de obtener el tampón (a), se utilizó una disolución al 4 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-LF) como solución de unión para granular una celulosa utilizando el granulador de alta velocidad y luego los gránulos se secaron por soplado de aire a 30°C y después se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 212 a 250 µm (dureza: 24,37 gf) que permanecía sobre un tamiz de malla 70 utilizando tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Con el fin

20 de obtener el protector (b), se llevó a cabo el mismo procedimiento para obtener gránulos de celulosa, que después se secaron soplando aire a 60 °C y se pasaron a través de un tamiz de malla 40, y a continuación las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 355 a 425 µm (dureza: 169,46 gf) que permanecieron en un tamiz de malla 45.

Tabla 6

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Lactato de Sildenafil | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Gránulo de celulosa no-cristalina (a) | 30 | 7,5 |
| Gránulo de celulosa no-cristalina (b) | 20 | 5 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

25 **Ejemplo 7**

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende lactosa secada por pulverización, gránulo de lactosa e ibuprofeno recubierto con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa.

30 Se recubrió ibuprofeno con una solución de 80 g del copolímero de ayuda metacrílico-acrilato de etilo Eudragit (Eudragit® E 100) y 20 g de etilcelulosa en etanol al 95 % utilizando el revestidor de lecho fluidizado Glatt®, en el que la relación en peso de la solución al ibuprofeno fue 1,5. El ibuprofeno recubierto se pasó a través de un tamiz

de malla 80 y, a continuación, se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 150 a 180 µm (dureza: 34,02 gf) que permanecieron sobre un tamiz de malla 100 utilizando un tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Después de eso, se fabricó una forma de dosificación de desintegración oral de acuerdo con la formulación que se describe en la siguiente Tabla 7. El tampón utilizado fue Tablettose® 80 (dureza: 16,38 gf, tamaño de partícula en el intervalo de 160 a 180 µm) y el protector era un gránulo de lactosa fabricado por el siguiente procedimiento: Se utilizó solución de hidroxipropilcelulosa (HPC-LF) al 10 % como la solución de unión para granular lactosa utilizando el dispositivo de granulado de alta velocidad, y luego los gránulos se secaron soplando aire a 50°C y luego a través de un tamiz de malla 35, y luego se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 355 a 500 µm (dureza: 162,07 gf) que permanecía en un tamiz de malla 45 utilizando el agitador de tamiz de ensayo Ro-Tap® E.

Tabla 7

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Ibuprofeno revestido | 500 | 31,25 |
| Manitol seco | 552 | 34,5 |
| Tablettose® 80 | 120 | 7,5 |
| Gránulo de Lactosa | 80 | 5 |
| Polisacárido de grano | 280 | 17,5 |
| Xilitol | 30 | 1,88 |
| Aspartame | 20 | 1,25 |
| Esencia de Vainilla-aroma | 10 | 0,62 |
| Lubricante | 8 | 0,5 |

Ejemplo comparativo 1

Propósito: Preparación de la forma de dosificación de desintegración oral que comprende mosapridas recubiertas con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa e isomalt

La forma de dosificación de desintegración oral se fabricó utilizando el mosaprida recubierta que se seleccionó en el Ejemplo 1 (dureza: 69,88 gf y tamaño de partícula: 150 a 425 µm) de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 8, El tampón utilizado fue el isomalt GalenIQ® 721 (dureza: 15,02 gf, y tamaño de partícula: 200 a 240 µm), y el protector fue GalenIQ® 981 (dureza: 679,11 gf y tamaño de partícula: 750 a 790 µm),

Tabla 8

[Tabla 8]

| (unidad: % en peso) | | |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
| Mosaprida recubierta | 31,25 | 31,25 |
| Manitol seco | 34,5 | 34,5 |
| GalenIQ® 721 | 12,5 | 0 |
| GalenIQ® 981 | 0 | 12,5 |
| Crospovidona | 17,5 | 17,5 |
| Edulcorante saborizado | 3,75 | 3,75 |
| Lubricante | 0,5 | 0,5 |

Ejemplo comparativo 2

Propósito: Preparación de la forma de dosificación de desintegración oral que comprende mosapridas recubiertos con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo e isomalt

La forma de dosificación de desintegración oral se fabricó utilizando el recubrimiento mosaprida que se seleccionó en el Ejemplo 2 (dureza: 39,87 gf, y tamaño de partícula: 63 a 75 µm) de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 9. El tampón utilizado fue isomalt GalenIQ® 800 (dureza: 13,54 gf y tamaño de partícula: 50 µm o menos), y el protector GalenIQ® 721 (dureza: 15,02 gf y tamaño de partícula: 200 a 240 µm),

Tabla 9

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Mosaprida recubierta | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 800) | 38 | 9,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 721) | 12 | 3 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Edulcorante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo comparativo 3

Propósito: Preparación de la forma de dosificación de desintegración oral que comprende isomalt e irbesartán recubierto con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa

- 5 La forma de dosificación de desintegración oral se fabricó utilizando el irbesartán recubierto que se seleccionó en el Ejemplo 4 (dureza: 156,11 gf y tamaño de partícula: 425 a 600 µm) de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 10, El tampón utilizado fue el isómero GalenIQ® 960 (dureza: 255,48 gf y tamaño de partícula: 360~400 µm), y el protector fue GalenIQ® 980 (dureza: 996,57 gf y tamaño de partícula: 810 a 850 µm).

Tabla 10

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Irbesartán recubierto | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 960) | 38 | 9,5 |
| Isomalt (GalenIQ® 980) | 12 | 3 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Edulcorante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

10 Ejemplo comparativo 4

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende lactato de sildenafilo recubierto con acetato de polivinilacetaldietilamino y gránulos de celulosa no cristalinos

- 15 La forma de dosificación de desintegración oral se fabricó utilizando el lactato de sildenafilo recubierto que se seleccionó en el Ejemplo 6 (dureza: 68,33 gf y tamaño de partícula: 150 a 180 µm) de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 11, Con el fin de obtener el tampón (a), se utilizó una disolución al 7 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-LF) como solución de unión para granular una celulosa utilizando un granulador de alta velocidad y luego los gránulos se secaron por soplado de aire a 40°C y después se pasaron a través de un tamiz de malla 70 y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 180 a 212 µm (dureza: 70,01 gf) que permaneció sobre el agitador de tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Con el fin de obtener el protector (b), los mismos
- 20 gránulos pasaron a través de un tamiz de malla 25, y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 600 a µm (dureza: 70,01 gf), que permanecían en el tamiz de malla 30.

Tabla 11

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Lactato de sildenafilo | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Gránulo de celulosa no-cristalina (a) | 30 | 7,5 |
| Gránulo de celulosa no-cristalina (b) | 20 | 5 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |

| | | |
|-----------------------|----|------|
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo comparativo 5

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende lactato de sildenafilo recubierto con acetato de polivinilacetaldietilamino y gránulos de celulosa no cristalinos.

- 5 Los lactados de sildenafilo recubiertos en el Ejemplo 6 se pasaron a través de un tamiz de malla 50 y luego las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 250 a 300 μm (dureza: 89,12 gf) que permanecieron sobre un tamiz de malla 60 se seleccionaron al utilizar un agitador de tamiz de ensayo Ro-Tap® E. Después de eso, la forma de dosificación de desintegración oral se fabricó de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 12, Para obtener el tampón (a), se utilizó una disolución de hidroxipropilcelulosa al 3 % (HPC-LF) como la solución de unión para granular una celulosa no cristalina utilizando un granulador de alta velocidad y luego los gránulos se secaron por soplado aire a 30°C y luego se pasó a través de un tamiz de malla 70 y después se seleccionaron las partículas que tenían el tamaño de partícula en el intervalo de 180 a 212 μm (dureza: 21,47 gf) que permaneció sobre un tamiz de malla 80 el tamiz de ensayo Ro-Tap® E, con el fin de obtener el protector (b), se utilizó una disolución al 10 % de hidroxipropilcelulosa (HPC-LF) como la solución de unión en la granulación en el mismo procedimiento, y luego los gránulos se secaron soplando aire a 60°C y se obtuvieron las partículas que tenían el mismo tamaño que el tampón (a) (dureza: 173,12 gf).

Tabla 12

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Lactato de Sildenafilo | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Gránulo de celulosa no-cristalina (a) | 30 | 7,5 |
| Gránulo de celulosa no-cristalina (b) | 20 | 5 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo comparativo 6

Propósito: Preparación de una forma de dosificación de desintegración oral que comprende celulosa, carbonato de calcio e irbesartán recubierto con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo y etilcelulosa

- 20 La forma de dosificación de desintegración oral se fabricó utilizando el irbesartán recubierto que se seleccionó en el Ejemplo 4 (dureza: 156,11 gf y tamaño de partícula: 425 a 600 μm) de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 13, El tampón utilizado fue celulosa (ARBOCEL® A300) (dureza: 36,08 gf, 200 μm) y el protector fue carbonato de calcio (VIVAPRESS® Ca800, dureza 579,37 gf, tamaño de partícula de 710~850 μm en un tamiz de malla 25 después de pasar el tamiz de malla 20).

Tabla 13

| Composición | Cantidad de Adición (g) | Relación en peso (%) |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Irbesartán recubierto | 125 | 31,25 |
| Manitol seco | 138 | 34,5 |
| Celulosa (ARBOCEL® A300) | 10 | 2,5 |
| Carbonato de calcio (VIVAPRESS® Ca800) | 40 | 10 |
| Crospovidona | 70 | 17,5 |
| Endulzante saborizado | 15 | 3,75 |
| Lubricante | 2 | 0,5 |

Ejemplo experimental 1

Propósito: Prueba de la dureza de la partícula.

5 La dureza del tampón, el protector y las partículas de la sustancia activa que incluyen la capa de revestimiento que se utilizó en los Ejemplos se midieron utilizando un analizador de propiedades físicas (Texture Analyzer, TA.AX@ más, Stable micro systems, Reino Unido), y los resultados se describen en la Tabla 14.

Tabla 14

| | (unidad: gf) | | |
|-------------------|-----------------------------|--------|-----------|
| | Principio activo recubierto | Tampón | Protector |
| Ejemplo 1 | 69,88 | 15,02 | 679,10 |
| Ejemplo 2 | 39,87 | 13,54 | 255,48 |
| Ejemplo 3 | 67,83 | 15,02 | 996,57 |
| Ejemplo 4 | 156,11 | 36,08 | 579,37 |
| Ejemplo 5 | 103,38 | 43,12 | 857,66 |
| Ejemplo 6 | 68,33 | 24,37 | 169,46 |
| Ejemplo 7 | 34,02 | 16,38 | 162,07 |
| Ejemplo Comp. 1-1 | 69,88 | 15,02 | - |
| Ejemplo Comp. 1-2 | 69,88 | - | 679,11 |
| Ejemplo Comp. 2 | 39,87 | 13,54 | 15,02 |
| Ejemplo Comp. 3 | 156,11 | 255,48 | 996,57 |
| Ejemplo Comp. 4 | 68,33 | 70,01 | 70,01 |
| Ejemplo Comp. 5 | 89,12 | 21,47 | 173,12 |
| Ejemplo Comp. 6 | 156,11 | 36,08 | 579,37 |

Ejemplo experimental 2

10 Propósito: Ensayo de la solubilidad en saliva artificial

Después de 12 mM de solución de dihidrógeno fosfato de potasio, se mezclaron 40 nM de solución de cloruro de sodio y 1,5 nM de solución de cloruro de calcio entre sí, el pH se ajustó a 6,2 con hidróxido sódico para preparar saliva artificial. Cada una de las muestras de los Ejemplos 1 a 7 y de los Ejemplos Comparativos 1 a 6 se desintegró en 100 ml de saliva artificial, se dejó durante 10 min y después se ensayó para determinar el contenido del principio activo liberado, Los resultados se describen en la Tabla 15, El contenido más alto muestra que la mayor parte de las capas de revestimiento se destruyen y la liberación del principio activo dentro de la cavidad oral.

15

Tabla 15

| | (unidad: %) |
|-------------------|-------------------------|
| | Contenido promedio (%) |
| Ejemplo 1 | 1,39 |
| Ejemplo 2 | 2,26 |
| Ejemplo 3 | 2,89 |
| Ejemplo 4 | 1,75 |
| Ejemplo 5 | 3,64 |
| Ejemplo 6 | 3,18 |
| Ejemplo 7 | 2,44 |
| Ejemplo Comp. 1-1 | 59,48 |
| Ejemplo Comp. 1-2 | 65,15 |
| Ejemplo Comp. 2 | 87,64 |
| Ejemplo Comp. 3 | 70,11 |
| Ejemplo Comp. 4 | 79,88 |
| Ejemplo Comp. 5 | 45,34 |
| Ejemplo Comp. 6 | 87,44 |

En el caso de las composiciones preparadas en los Ejemplos 1 a 7, que incluyen el tampón que tiene una dureza más baja que el principio activo recubierto y el protector que tiene dureza más alta y un tamaño de partícula mayor que el principio activo recubierto, con la relación en peso del tampón a protector de 1 o más, el grado de destrucción de la capa de revestimiento en la saliva artificial era bajo, No obstante, en el caso en que se utilizó solo tampón o protector (Ejemplo Comparativo 1), cuando la dureza del protector era menor que la de la partícula del principio activo recubierto (Ejemplo Comparativo 2), cuando la dureza del primer exponente protector fue (Ejemplo Comparativo 3), cuando el tampón y el protector tenían la misma dureza entre sí (Ejemplo Comparativo 4), cuando la partícula del protector era menor que la de la partícula del principio activo recubierto (Ejemplo Comparativo 5), y cuando la relación en peso del tampón a la protección era menor que 1 (Ejemplo Comparativo 6), el grado de destrucción de la capa de revestimiento era alto.

Ejemplo experimental 3

Propósito: Evaluación sensorial

Las formas de dosificación de desintegración oral que se fabricaron en los Ejemplos 1 a 4 y 7 y Ejemplos Comparativos 1 a 3 y 6 se administraron a 15 mujeres y 15 hombres adultos sanos de 20 a 50 años de edad y el grado de sabor amargo que cada persona recibía se comprobó 2 minutos después de que fue tomada. Los resultados se describen en la Tabla 16. Se administró una forma de dosificación cada 6 horas, y la prueba se realizó durante 5 días.

(Grado de sabor amargo)

- El paciente no siente el sabor amargo en absoluto: 0
- El paciente siente un poco de sabor amargo: 1
- El paciente siente un poco más de sabor amargo: 2
- El paciente siente sabor amargo: 3
- El paciente siente sabor amargo, pero puede soportar el sabor amargo: 4
- El paciente siente sabor amargo y no puede soportar el sabor amargo: 5

Tabla 16

| | Grado de sabor amargo (número de personas) | | | | | |
|-------------------|--|----|---|----|----|----|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ejemplo 1 | 26 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ejemplo 2 | 16 | 13 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ejemplo 3 | 16 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ejemplo 4 | 18 | 19 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Ejemplo 7 | 16 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ejemplo Comp. 1-1 | 0 | 0 | 5 | 13 | 11 | 1 |
| Ejemplo Comp. 1-2 | 0 | 0 | 4 | 10 | 15 | 1 |
| Ejemplo Comp. 2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 18 | 4 |
| Ejemplo Comp. 3 | 0 | 0 | 0 | 7 | 12 | 11 |
| Ejemplo Comp. 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 15 | 9 |

En el caso de las composiciones preparadas en los Ejemplos 1 a 4 y 7, que incluyen el tampón que tiene una dureza inferior al principio activo recubierto y el protector que tiene mayor dureza y un mayor tamaño de partícula que el principio activo recubierto, con la relación en peso del tampón a protector de 1 o más, la mayoría de los sujetos no sentían sabor amargo o sentían un poco el sabor amargo. Sin embargo, en el caso en que se utilizó solo tampón o protector (Ejemplo Comparativo 1), cuando la dureza del protector era menor que aquella de la partícula del principio activo recubierto (Ejemplo Comparativo 2), cuando la dureza del primer exponente protector fue mayor que la de la partícula del principio activo recubierto (Ejemplo Comparativo 3), cuando el tampón y el protector tenían la misma dureza (Ejemplo Comparativo 4), cuando la partícula del protector era más pequeña que la de la partícula del principio activo recubierto (Ejemplo Comparativo 5), y cuando la relación en peso del tampón al protector era menor que 1 (Ejemplo Comparativo 6), la mayoría de los sujetos percibían el sabor amargo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la fabricación de una forma de dosificación de desintegración oral, que comprende:
- un principio activo recubierto;
- 5 un tampón que tiene una dureza de menos de 1 vez tan alta como la dureza de la partícula del principio activo recubierto y un diámetro de partícula que es 0,1 a 10 veces mayor que el diámetro de partícula del principio activo recubierto; y
- un protector que tiene una dureza de 1 a 20 veces más alta que la partícula del principio activo recubierto y un tamaño de partícula que es 1 a 10 veces mayor que el diámetro de partícula del principio activo recubierto, en el que
- 10 el tampón se refiere a un excipiente que realiza la acción del tampón destruyéndose antes de destruir la capa de revestimiento para evitar que el principio activo recubierto se destruya por la presión que se aplica durante el proceso de formación de comprimidos y en el que el protector se refiere a un excipiente que impide que se aplique presión al principio activo mientras que el tampón destruido por la presión se dispone en los espacios formados durante el proceso de formación de comprimidos y en donde la relación en peso del tampón con respecto al principio
- 15 activo recubierto es de 5 o menor y la relación en peso del protector con respecto al principio activo recubierto es de 3 o menor.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dureza del tampón es 0,1 a 0,7 veces mayor que la dureza de la partícula del principio activo recubierto y la dureza del protector es de 4 a 15 veces mayor que la dureza de la partícula del principio activo recubierto.
- 20 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio activo recubierto tiene el diámetro de partícula en el intervalo de 0,1 a 1000 μm .
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el principio activo recubierto tiene el diámetro de partícula en el intervalo de 150 a 425 μm , el tampón tiene el diámetro de partícula que es 1 a 3 veces mayor que el diámetro de partícula del principio activo recubierto y el protector tiene el diámetro de partícula que es mayor de 1
- 25 vez y 4 veces o menos tan grande como el diámetro de partícula del principio activo recubierto.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el peso del principio activo recubierto anterior para preparar una forma de dosificación que está en el intervalo de 1 a 1000 mg, la relación en peso del tampón con respecto al principio activo recubierto está en el intervalo de 0,1 a 3 y la relación en peso de la protección con respecto al principio activo recubierto anterior está en el intervalo de 0,1 a 2.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tampón o el protector está en la forma de uno seleccionado de:
- polvo;
- cristales finos;
- granulados que se forman utilizando granulación seca, húmeda o de alta temperatura;
- 35 y partículas que se forman utilizando el montaje sobre un cuerpo de soporte neutro o una extrusión.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que cada uno del tampón y el protector se fabrican independientemente por granulación de un material seleccionado entre isomalt, manitol, manitol seco, manitol cristalino, maltitol, lactosa, glucosa, lactitol, trehalosa, dextrato, azúcar blanco, azúcar blanco para formación directa de comprimidos, sorbitol, xilitol, gránulos de manitol, aspartame, acesulfame, acesulfame potásico, sacarina sódica,
- 40 un polímero de celulosa y una mezcla de los mismos.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa de revestimiento del principio activo recubierto se fabrica mediante:
- un procedimiento de revestimiento que utiliza un revestidor de lecho fluidizado;
- un procedimiento de recubrimiento que utiliza un secador por pulverización; recubrimiento de coagulación;
- 45 microencapsulación;
- microgranulación;
- proceso de absorción iónica de resina; o
- revestimiento por un polímero después de aplicar una sustancia activa sobre una semilla.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dureza de la forma de dosificación de desintegración oral es de por lo menos 30 N.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sustancia activa es clorhidrato de itoprida.

5 11. Un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación de desintegración oral utilizando la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el procedimiento comprende:

llevar a cabo un proceso de formación de comprimidos para fabricar la forma de dosificación de desintegración oral mientras que la presión para destruir por lo menos de una parte del tampón, pero no para destruir el principio activo recubierto y el protector se aplica a la composición farmacéutica durante el proceso de formación de comprimidos.

10 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la relación en peso del tampón con respecto a la protección es por lo menos 1.