(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 668 381**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2005** **PCT/US2005/010901**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2005** **WO05105049**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2005** **E 05731543 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018** **EP 1737432**

(54) Título: **Comprimidos de desintegración por vía oral y métodos de fabricación**

(30) Prioridad:

19.04.2004 US 827106

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2018

(73) Titular/es:

ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1200 Lenox Drive, Suite 100
Lawrenceville, NJ 08648, US

(72) Inventor/es:

VENKATESH, GOPI, M.;
QIAN, KEN KANGYI;
VANGALA, SHYAM;
CLEVENGER, JAMES, M. y
GUENTHER, DONALD

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 668 381 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimidos de desintegración por vía oral y métodos de fabricación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos que se desintegran por vía oral y a un método para su fabricación. Más particularmente, se refiere a un comprimido de desintegración oral compuesta por microgránulos de dispersión rápida y microcápsulas con sabor enmascarado.

Otra realización de la invención se refiere a un comprimido, que se comprime en una forma predeterminada después de mezcla del material granulado con un lubricante apropiado. Una formulación de comprimido de desintegración oral ideal se desintegra rápidamente en la cavidad bucal dispersando los contenidos y tiene un sabor agradable y una sensación oral cremosa y suave (sin aspereza), y la liberación completa del fármaco se produce en el tracto gastrointestinal para ser bioequivalente al producto de referencia de liberación inmediata. Esta conveniencia conduce a un mejor cumplimiento del régimen de dosificación y, como consecuencia, a una terapia mejorada. Desde un punto de vista de la utilidad industrial/comercial, los comprimidos deben tener la resistencia suficiente para ser apropiadas para el empaquetado en botellas de HDPE y blísteres de empuje para su almacenamiento, transporte y distribución.

Hay dos tipos de formas de dosificación más ampliamente usadas para la administración oral:

comprimidos y cápsulas. Sin embargo, tales formas de dosificación tienen varias desventajas comunes. Por ejemplo, puede ser difícil para las personas mayores tragar comprimidos o cápsulas o para medicar a niños que no están dispuestos a tragar comprimidos o cápsulas. También es inconveniente para la “gente en movimiento” tomar tales formas de dosificación ya que necesitan buscar agua. Por otro lado, los medicamentos sólidos, que se disuelven o desintegran rápidamente en la cavidad bucal, se pueden tomar sin agua, por lo que pueden ser tomados fácilmente por personas mayores, niños o “personas en movimiento”.

Se han desarrollado diferentes tipos de formas de dosificación que se desintegran/disuelven rápidamente en la cavidad bucal y formas de dosificación que comprenden un número de activos están comercialmente disponibles para mejorar el cumplimiento del paciente. Por ejemplo, en el documento JP-B-62-50445, se describen formas de dosificación sólidas que se pueden producir a partir de soluciones acuosas que contienen gelatina y un ingrediente activo por liofilización. Y en el documento WO93/12769, también se describen medicamentos sólidos que se pueden producir mediante secado de suspensiones que incluyen agar. Sin embargo, los medicamentos producidos por los métodos anteriores mencionados anteriormente no tienen suficiente dureza para el empaquetado en botellas o blísteres para su almacenamiento, transporte y distribución comercial. Por consiguiente, requieren técnicas farmacéuticas especiales y, por lo tanto, requieren grandes inversiones en plantas y equipos.

Tres patentes de los Estados Unidos (USP 4,305,502, 4,371,516, y 5,738,875) asignadas a R. P. Scherer describen la tecnología Zydis basada en la liofilización, que se usa para fabricar comprimidos de disolución rápida. El fármaco potencial debe tener un tamaño de partícula <50 μm y no debe tener un sabor amargo. Aunque el procedimiento es bastante popular en la industria farmacéutica, es costoso y lleva mucho tiempo. Los productos producidos con esta tecnología son frágiles y requieren un empaquetado y manejo especiales. Los documentos USP 5,178,878, 6,269,615 y 6,221,392, todos asignados a Cima Labs, Inc., enseñan la técnica de fabricación de comprimidos friables desintegrables por vía oral mediante compresión directa y empaquetado en un envase blíster en forma de dom especialmente diseñado usando un sistema de empaquetado de comprimidos integrado controlado por robot. Las patentes de los Estados Unidos 5,464,632 y 6,106,861 describen métodos de producción de comprimidos multiparticulados que se desintegran rápidamente que se desintegran en la boca en 60 segundos que comprenden un activo en forma de microcristales, microgránulos recubiertos o microgránulos no recubiertos, 3 a 15% de disgregante, 40 a 90% de un diluyente soluble que es una mezcla de polioles directamente compresibles con un tamaño promedio de partículas de 100 a 500 μ y polioles en polvo con un tamaño promedio de partículas de menos de 100 μ.

Takeda Chemical Industries (documentos EP 0,553,777 A2 y USP 5,720,974) describen métodos de producción en los que los comprimidos compuestos de un sacárido se producen de tal manera que una mezcla de sacáridos suministrada con agua apropiada se comprime a baja presión y luego se seca para producir comprimidos sólidos. Sin embargo, tales métodos también requieren una técnica farmacéutica especial y tienen el temor de que el polvo que compone los comprimidos se pueda adherir a la superficie de un molde de metal en un procedimiento de compresión en condiciones de humectación. Por lo tanto, puede ser difícil usar esos métodos en el uso de fabricación en una planta. Además, tales formas de dosificación requieren partículas de fármaco con sabor bien enmascarado.

Mizumoto et al. (documentos USP 5,576,014) han clasificado excipientes basados en azúcar en dos tipos en función de su moldeabilidad y velocidad de disolución. La moldeabilidad de un azúcar de bajo moldeo, tal como el manitol, se mejora mediante la granulación con un excipiente de alto moldeo, y esta es la base de la tecnología WOWTAB. Ethypharma ha introducido una tecnología Flash Dose dispersable por vía oral, que contiene cristales recubiertos y microgránulos junto con disgregantes, un diluyente soluble, un lubricante y opcionalmente un agente de hinchamiento (documentos EP 1156786 y WO 2002085336 A1).

La Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 200100114340 publicada el 16 de agosto de 2001 y la Solicitud EP No. EP 0 914818 A1 publicada el 12/05/1999, describen un método simple de fabricación de comprimidos que se desintegran/disuelven rápidamente en la cavidad bucal mediante la granulación de excipientes usados ampliamente (un alcohol de azúcar o sacárido tal como manitol o lactosa, un disgregante tal como crospovidona) opcionalmente con un activo para producir microgránulos dispersables suaves, mezclando con otros excipientes y comprimiendo en comprimidos de desintegración rápida usando equipos convencionales de granulación, secado y formación de comprimidos. Estas y realizaciones adicionales se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/356,641. Un grupo de patentes (JP 2681601, Patente de los Estados Unidos 5700492, EP 650826) describe un método de fabricación de comprimidos que se desintegran en la cavidad bucal en menos de 60 segundos, estando el comprimido adicionalmente caracterizado porque se forma comprimiendo en una máquina de fabricación de comprimidos usando un punzón y un troquel que se han recubierto previamente con un lubricante, y la formulación del comprimido, por lo demás, no contiene lubricante. Eurand ha certificado ambas tecnologías de Kyowa Hakko Kogyo Company en Japón. Las mezclas de compresión para ser comprimidas son por lo general premezcladas con lubricantes como estearato de magnesio y ácido esteárico que al ser altamente hidrófobo retardan la penetración de agua en el comprimido y por consiguiente pueden retrasar su desintegración/disolución, especialmente en la cavidad bucal. El uso de punzones y troqueles lubricados externamente y microgránulos de dispersión rápida descritos en estas patentes y solicitudes de patente mejora significativamente las propiedades de desintegración de comprimidos que contienen altas dosis de activos de sabor enmascarado con un sabor amargo. Además, estos comprimidos son apropiadas para el empaquetado en botellas de HDPE y en envases blíster usando equipos convencionales para almacenamiento, transporte y distribución comercial.

Muchos de los ingredientes farmacéuticos activos son de sabor amargo y requieren un enmascaramiento del sabor eficaz antes de que puedan incorporarse en comprimidos que se desintegran/dispersan rápidamente en la cavidad bucal. Otro requisito para incorporarse en comprimidos de rápida desintegración es que las microcápsulas/gránulos con sabor enmascarado deben tener un diámetro menor de 500 μm, preferiblemente deben tener un diámetro menor que 400 μm para evitar la sensación arenosa en la boca.

Las Patentes de los Estados Unidos 5,075,114 cedidas a Roche, 5,082,669 cedidas a Shirai et. al., 4,389,330 de Tice et al., y 4,389,331 y 4,542,042 cedidas a Samejima et al. describe métodos de enmascaramiento del sabor usando una variedad de técnicas. Sin embargo, estos métodos tienen varias limitaciones que incluyen la formación de grandes aglomeraciones y un revestimiento inadecuado (y por consiguiente un pobre enmascaramiento del sabor).

El documento WO 94/08576 con una fecha de prioridad del 16 de octubre de 1992 describe una composición que está sustancialmente libre del sabor amargo de ranitidina HCl y comprende partículas que comprenden ranitidina HCl incorporada en un núcleo y recubierta con un revestimiento lipídico, en el que el núcleo poco soluble en agua se prepara dispersando ranitidina HCl en una solución de etilcelulosa en cloruro de metileno o en cera de carnauba fundida y el lípido es por lo general una mezcla de mono-, di- o triéster o glicerol. El comprimido que comprende la ranitidina con sabor enmascarada tiene una carga de fármaco inaceptable de 5-10% p/p.

La patente de los Estados Unidos 6.139.865 cedida a Eurand describe un método de enmascaramiento del sabor de un fármaco amargo tal como ranitidina clorhidrato por coacervación en una solución de ciclohexano que contiene etilcelulosa y polietileno como inductor de fase. Las microcápsulas producidas de este modo se incorporan con éxito en formulaciones de comprimidos efervescentes que presentan características aceptables de enmascaramiento del sabor, regusto y aceptación general. Para usar en un comprimido de desintegración oral, el tamaño de partícula de la mayoría de las microcápsulas con sabor enmascarado debe ser inferior a 400 μm o menos para evitar la sensación arenosa en la boca. Esto se traduce en una distribución de tamaño de partícula deseada para el activo en el intervalo de 75-200 μm. A veces es difícil, si no imposible, en algunos casos producir partículas de fármaco activas con distribuciones de tamaño estrecho. A menudo, los activos contienen finos (partículas de tamaño inferior) así como partículas de tamaño excesivo. Con el fin de controlar mejor la forma de partícula y la distribución de tamaño del ingrediente farmacéutico activo, el activo se muele o microniza. Es un desafío degustar tales polvos finos. Los métodos ordinarios de granulación húmeda que utilizan un aglutinante ampliamente usado tal como la povidona (polivinilpirrolidona) producen gránulos frágiles/friables, que se rompen o se fracturan debido a la agitación rápida durante la microencapsulación por coacervación. El uso de aglutinantes ampliamente usados a altas concentraciones da como resultado gránulos grandes sobredimensionados, que producen finos durante la molienda en seco, y por consiguiente no son apropiados para el enmascaramiento del sabor por coacervación. La presente invención proporciona un método para la fabricación de microgránulos elásticos con la mayoría de las distribuciones de tamaño de partícula deseadas, que son apropiadas para un enmascaramiento del sabor eficaz mediante coacervación de acuerdo con los métodos descritos en el documento USP 6,139,865. La presente invención también proporciona un método de fabricación de comprimidos, que se desintegra rápidamente en la cavidad bucal. Los documentos USP 5,700,492 y EP 650826 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20010014340 publicada el 16 de agosto de 2001 y la Solicitud EP No. EP 0 914818 A1 publicada el 5 de diciembre de 1999, que fueron autorizadas a Eurand.

Según la presente invención, se proporciona un comprimido que se desintegra rápidamente en la cavidad oral que comprende una mezcla comprimida de: microgránulos de dispersión rápida preparados por granulación de un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos, con un disgregante, en el que el alcohol de azúcar y el sacárido se

caracterizan por un tamaño promedio de partículas inferior a 30 micrómetros y una microcápsula con sabor enmascarado que contiene al menos un fármaco, la microcápsula que se prepara mediante la granulación de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que mejora la resiliencia de los microgránulos, molienda en húmedo de la masa granulada y microencapsulado de los gránulos molidos para proporcionar microcápsulas con sabor enmascarado

Convenientemente, el comprimido se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) granulación de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que mejora la resiliencia de los microgránulos, y opcionalmente un(os) diluyente(s) y un disgregante, y (b) molienda en húmedo de la masa granulada usando un molino de reducción de tamaño para producir microgránulos que resisten la rotura durante la coacervación para el enmascaramiento del sabor y cuyo tamaño promedio de partículas no es superior a 300 μm, (c) microencapsulación de dichos microgránulos para proporcionar microcápsulas con un tamaño promedio de partículas de no más de 400 μm, (d) granulación por separado un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos, con un disgregante, en el que el alcohol de azúcar y el sacárido tienen un tamaño promedio de partículas inferior a 30 μm para proporcionar de microgránulos de dispersión rápida, (e) mezcla de las microcápsulas con sabor enmascarado de la etapa (c) y microgránulos de dispersión rápida de la etapa (d) opcionalmente con ingredientes farmacéuticos adicionales tales como un agente aromatizante, un agente colorante, un edulcorante y disgregante adicional. y (f) compresión de la mezcla de la etapa (e) para formar un comprimido, en la que el tamaño promedio de partículas de microgránulos y microcápsulas se evalúa usando un conjunto de tamices.

Preferiblemente, el comprimido se produce: (a) granulando una mezcla en polvo en microgránulos de dispersión rápida con un diámetro de partícula fijo, comprendiendo la mezcla de polvo un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene una diámetro promedio de partícula de no más de 30 μm; (b) granulación, molienda en húmedo y secado de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un activo farmacéuticamente aceptable con un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm, al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que imparte una propiedad de resiliencia a los microgránulos, y opcionalmente un(os) diluyente(s) y un disgregante, presentando dichos microgránulos no más de 15% de finos (pasando a través de una criba de malla140) cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento para el ensayo de friabilidad, en donde por lo general se colocan 20 gramos de gránulos y 100 g de bolas de molienda de cerámica de 7 mm de diámetro sobre el tamiz y se someten a agitación a un ajuste medio durante 10 minutos; (c) encapsulación de los microgránulos del activo por coacervación en ciclohexano que comprende etilcelulosa de los gránulos secos de la etapa (b); (d) mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa (a) y las microcápsulas de la etapa (c) y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como sabor(es), edulcorante, disgregante adicional; y compresión de la mezcla en una forma predeterminada.

Ventajosamente, el comprimido como se establece comprende un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm, en la cantidad de 30-70% en peso del comprimido, un ingrediente activo con sabor enmascarado, en el que el ingrediente activo tiene un diámetro promedio de partícula de no más de 50 μm y está presente en la cantidad de 0.01-30% en peso del comprimido, un disgregante en la cantidad de 1.0-10% en peso del comprimido, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como un(os) sabor(es) o un edulcorante, comprimiéndose dicho comprimido en una forma predeterminada.

Preferiblemente, dichos microgránulos de dispersión rápida comprenden un alcohol de azúcar, un sacárido o la combinación de los mismos, que se selecciona del grupo que consiste en D-manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactosa; y un disgregante que se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato de sodio, carboximetil celulosa reticulada e hidroxipropil celulosa de baja sustitución, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula de no más de 30 μm.

Convenientemente, dicho activo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de H_2 tales como ranitidina, cimetidina y famotidina, inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol y lansoprazol, agonistas de 5-HT_1 tales como sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán, y antagonista del receptor de histamina H_1 selectivo tal como cetirizina, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm.

Ventajosamente, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carmelosa de sodio reticulada e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Convenientemente, el alcohol de azúcar es D-manitol.

Ventajosamente, el sacárido es lactosa.

Preferiblemente, el activo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de H_2 e inhibidores de la bomba de protones, tales como ranitidina, cimetidina, famotidina, omeprazol o lansoprazol.

Convenientemente, el activo farmacéuticamente aceptable es sumatriptán.

Preferiblemente, el disgregante es crospovidona.

Convenientemente, dicho aglutinante polimérico que mejora la resiliencia es un almidón modificado soluble en agua.

Ventajosamente, el tiempo de desintegración en la cavidad bucal del comprimido no es más de 120 segundos.

La presente invención comprende además un método de fabricación de un comprimido que se desintegra en la cavidad oral que comprende las etapas de: (a) granulación de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que mejora la resiliencia de los micrógránulos de la etapa (b), y opcionalmente un(os) diluyente(s) y un disgregante, (b) molienda en húmedo de la masa granulada usando un molino de reducción de tamaño para producir micrógránulos que resisten la rotura durante la coacervación para el enmascaramiento del sabor y cuyo tamaño promedio de partículas no es más de 300 μm, (c) microencapsulación de dichos micrógránulos para proporcionar microcápsulas con sabor enmascarado con un tamaño promedio de partículas de no más de 400 μm, (d) granulación por separado de un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos, con un disgregante, en el que el alcohol de azúcar y el sacárido tienen un tamaño promedio de partículas inferior a 30 μm para proporcionar micrógránulos de dispersión rápida, (e) mezcla de las microcápsulas con sabor enmascarado de la etapa (c) y micrógránulos de dispersión rápida de la etapa (d) opcionalmente con ingredientes farmacéuticos adicionales tales como un agente aromatizante, un agente colorante, un edulcorante o disgregante adicional, y (f) compresión de la mezcla de la etapa (e) para formar un comprimido, en la que el tamaño promedio de partículas de micrógránulos y microcápsulas se evalúa usando un conjunto de tamices.

Ventajosamente, se produce un comprimido que se desintegra rápidamente por vía intrabucal que comprende un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm, en la cantidad de 30-70% en peso del comprimido, un ingrediente activo que tiene un diámetro promedio de partículas de no más de 50 μm en la cantidad de 0.01-30% en peso del comprimido, un disgregante en la cantidad de 1.0-10% en peso del comprimido, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente(s) aromatizante(s), agentes colorantes y un edulcorante.

Preferiblemente, la etapa de compresión incluye compresión de la mezcla en una forma predeterminada usando una prensa para comprimidos y lubricar previamente los troqueles y punzones antes de la compresión del comprimido.

Convenientemente, la mezcla se lubrica internamente antes de su compresión en una prensa para comprimidos.

Ventajosamente, el alcohol de azúcar, el sacárido o la combinación de los mismos, se selecciona del grupo que consiste en D-manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y lactosa, y el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato de sodio, carboximetil celulosa reticulada e hidroxipropil celulosa de baja sustitución, cada una de los cuales tiene un diámetro promedio de partículas de no más de 30 μm.

Preferiblemente, el activo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de H_2 tales como ranitidina, cimetidina y famotidina, inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol y lansoprazol, agonistas de 5-HT_1 tales como sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán, cada uno de que tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm, y se granula con uno o más diluyentes y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que imparte una propiedad de resiliencia a los micrógránulos de un tamaño de partícula deseado apropiado para microencapsulación por coacervación, producido por molienda en húmedo y secado.

Convenientemente, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carmelosa de sodio reticulada e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Ventajosamente, el comprimido se desintegra dentro de 60 segundos en la cavidad bucal, el azúcar es D-manitol que tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm, el disgregante es crospovidona, el ingrediente activo es ranitidina o sumatriptán que tiene una partícula promedio tamaño de no más de 50 μm, y el aglutinante polimérico es HPMC con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o superior, o un almidón modificado soluble en agua.

Descripción detallada de la invención

Desde el punto de vista farmacéutico y práctico, los inventores han examinado varios métodos de enmascaramiento del sabor antes de proponer un método que tiene una aplicabilidad más amplia y también han evaluado métodos de producción de comprimidos intrabucales de rápida desintegración, que no requieren una técnica especial de producción farmacéutica y pueden ser producidos de manera sencilla y fácil por un equipo normal. Como resultado, los inventores han desarrollado, como un método conveniente para enmascarar eficazmente partículas de fármaco de sabor amargo produciendo microcápsulas de las distribuciones de tamaño de partícula más deseadas, que son apropiadas para la incorporación en comprimidos que tienen la propiedad de desintegrarse rápidamente en la cavidad bucal y no dejar regusto (en su lugar, buen sabor de boca cremoso). La invención también proporciona un método de fabricación de comprimidos farmacéuticas, producidos mezclando microgránulos de un alcohol de azúcar tal como D-manitol o un sacárido tal como lactosa, teniendo cada uno un diámetro promedio de partícula de no más de 30 μm, preferiblemente no más de 20 μm y un disgregante con una o más microcápsulas con sabor enmascarado y otros excipientes (por ejemplo: sabor, color, edulcorante, etc.) y compresión de la mezcla en comprimidos de rápida desintegración, produciendo de este modo el comprimido producido la propiedad de estar fabricado mediante la compresión en una prensa para comprimidos equipada con un sistema de lubricación externa para lubricar previamente las matrices y punzones y, de otro modo, la formulación del comprimido no contiene lubricante.

Un método de fabricación de comprimidos de acuerdo con una realización de la invención, que se desintegra rápidamente en la cavidad bucal sin dejar sensación de boca indeseable comprende las siguientes etapas:

(a) granulación de un alcohol de azúcar o un sacárido, o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partículas de no más de 30 μm con un disgregante tal como crospovidona usando agua o una mezcla de alcohol y agua en una proporción de 1:3 a 3:1, sin la adición de un aglutinante, en un granulador típico de alto cizallamiento, molienda en húmedo para producir una distribución de tamaño de partícula deseada y secado en un equipo de lecho fluido para producir microgránulos dispersables con un tamaño promedio de partículas de no más de 400 μm (por lo general el tamaño promedio de partículas de no más de 300 μm);

(b) granulación de un ingrediente farmacéutico activo amargo y opcionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables tales como manitol, lactosa y celulosa microcristalina con al menos un aglutinante polimérico tal como almidón modificado e hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o superior, que imparte características de resiliencia a los gránulos secos y molienda en húmedo usando un molino de reducción de tamaño tal como Comil™ equipado con un tamaño de tamiz apropiado para producir gránulos con una distribución de tamaño de partícula deseada para evitar el excesivo molido en seco que generalmente resulta en finos indeseables desde el punto de vista del enmascaramiento del sabor;

(c) microencapsulación de estos gránulos resilientes (tamaño medio: 200 μm o menos) mediante coacervación en ciclohexano que contiene etilcelulosa para producir microcápsulas con sabor enmascarado eficaz con una distribución de tamaño de partícula deseada (tamaño promedio de partículas de no más de 400 μm, por lo general no más de 300 μm) en donde el espesor promedio de la membrana está en el intervalo de 30% a 50% en peso de los gránulos recubiertos;

(d) mezcla de microgránulos dispersables de la etapa (a) con microcápsulas con sabor enmascarado de la etapa (c), y otros ingredientes aceptables tales como un agente aromatizante, un agente colorante, un edulcorante y disgregante adicional en cantidades suficientes para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz; y

(e) compresión en comprimidos usando una prensa para comprimidos giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para lubricar previamente los troqueles y punzones, en la que la relación de microgránulos con sabor enmascarado a microgránulos dispersables está en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferiblemente 1:2 a 1:5 aproximadamente.

El término "fármaco", "activo" o "ingrediente farmacéutico activo" tal como se usa en este documento incluye cualquier agente terapéutico activo indicado para administración oral tal como agentes antibióticos macrólidos, analgésicos, antidepresivos, antihistamínicos, antihipertensivos, agentes antimigrañas, inhibidores de la bomba de protones, agentes antipsicóticos, agentes antieméticos, agentes antiparkinsonianos y antagonistas de H_2. En una realización, los fármacos candidatos incluyen ranitidina, cimetidina, claritromicina, sumatriptán, lansoprazol, cafeína, cetirizina y sus sales. La sustancia activa, en una realización, tiene un tamaño de partícula inferior a 50 micras y está presente en el comprimido en una cantidad de 0.01 a 30% en peso. En una realización, el activo tiene un tamaño de partícula inferior a 25 micras.

Los polímeros que imparten características de resiliencia a los microgránulos secos incluyen almidón modificado con hidroxipropilcelulosa (Klucel LF de Aqualon) (por ejemplo, Starch 1551 y Starch 1500, disponibles comercialmente de National Starch y Colorcon, respectivamente) e hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más (por ejemplo, Methocel K100LV o Metolose K400 disponibles comercialmente de Dow Chemical y Shin Etsu Chemicals, respectivamente) solos o en combinación con un aglutinante ampliamente usado tal como PVP (polivinilpirrolidona), hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de 15 mPa·s (15 cps) o menos (Methocel E5 o E15 y Pharmacoat 603 o 606 disponibles comercialmente de Dow Chemical y Shin Etsu Chemicals, respectivamente).

Los polímeros apropiados para la microencapsulación de fármacos con sabor amargo incluyen etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa dependiendo de la solubilidad en agua o ciclohexano. No se necesita plastificante para formar membranas en núcleos activos para un enmascaramiento del sabor eficaz. Un método para microencapsulación de micrógránulos del activo para impartir características efectivas de enmascaramiento del sabor es la coacervación por separación de fases de etilcelulosa en ciclohexano. Ejemplos de dicho procedimiento de coacervación se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6,139,865.

Uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos con un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm y un disgregante se granulan con aproximadamente 20-25% de agua en un granulador de alto cizallamiento, se muelen en húmedo, se secan en un equipo de lecho fluido para producir micrógránulos rápidamente dispersables del tamaño de partícula deseado (tamaño promedio de partículas de no más de aproximadamente 300 μm de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud USP No. 200100114340 publicada el 16 de agosto de 2001). El alcohol de azúcar se puede seleccionar del grupo que consiste en manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y similares, mientras que el sacárido se puede seleccionar del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, maltosa o como una mezcla de dos o más, cada uno de los cuales es caracterizado por un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm. En una realización, el alcohol de azúcar y/o sacárido está presente en el comprimido en una cantidad de 30 a 70% en peso

Un disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona (PVP reticulada), glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa sódica reticulada, silicato cálcico e hidroxipropil celulosa poco sustituida. El disgregante está presente por lo general en el comprimido en una cantidad de 1 a 10% en peso. El disgregante tiene un tamaño de partícula inferior a 30 micras en una realización.

Además de micrógránulos recubiertos del(los) activo(s) en cantidades apropiadas, micrógránulos dispersables y disgregante adicional según sea necesario, el comprimido producida de acuerdo con las realizaciones de la presente invención puede contener aromatizantes, edulcorantes, colorantes permitidos apropiados según sea necesario. Un agente lubricante tal como estearato de magnesio no se mezcla por lo general con esta mezcla de compresión; pero los punzones y troqueles se lubrican previamente con una fina niebla del lubricante usando un sistema de lubricación externo. De este modo, el lubricante hidrófobo solo está presente en cantidades traza y también en la superficie del comprimido. Este acto de lubricación externa permite una rápida penetración de la saliva en la boca en el núcleo del comprimido, lo que da como resultado una rápida desintegración/dispersión del comprimido en gránulos. Estos gránulos empapados en la saliva son llevados por la garganta hacia el estómago donde se libera el fármaco para una máxima eficacia. El acto de mezcla del lubricante con la mezcla de compresión y la formación de comprimidos usando una prensa para comprimidos convencional es también una realización de la presente invención.

Ejemplo 1 (Comparación):

Micrógránulos dispersables: los micrógránulos dispersables comprenden un alcohol de azúcar tal como manitol y un disgregante. Se mezclaron 6.65 kg de manitol con un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 10 μm (Pearlitol 25 de Roquette, Francia) con 350 g de povidona reticulada (Crospovidona XL 10 de ISP) en un granulador de alto cizallamiento (GMX 25 de Vector) y se granularon con suficiente cantidad de agua purificada (aproximadamente 1.6 kg) y se molió en húmedo usando Comil (de Quadro) y se secó en un secador de lecho fluido, Glatt GPCG 5. Los micrógránulos dispersables obtenidos de este modo tienen un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 160 μm.

Granulación de ranitidina: se mezclaron 400 g de ranitidina HCl con 360 g de manitol con un tamaño promedio de partículas de no más de 25 μm, 40 g de hidroxipropil metilcelulosa de baja viscosidad (Methocel E5) y se granularon con agua purificada. La masa húmeda se molió usando un Comil y se secó en el horno a 40 °C durante 3 horas.

Microencapsulación: Los gránulos obtenidos de este modo se suspendieron en una solución de ciclohexano que contenía etilcelulosa con una viscosidad de aproximadamente 100 mPa·s (100 cps) y polietileno a aproximadamente 80 ºC y se recubrieron con una membrana enfriando adecuadamente (coacervación). Los gránulos microencapsulados se lavaron y secaron. Se encontró que los gránulos (friables con un 40% de finos cuando se ensayaron mediante el procedimiento de prueba de friabilidad) sufrieron atrición debido a la agitación en el tanque de coacervación. Las microcápsulas de este modo obtenidas mostraron un pobre enmascaramiento del sabor.

Ejemplo 2:

Granulación de ranitidina: se mezclaron 400 g de ranitidina HCl con 360 g de manitol con un tamaño promedio de partículas no superior a 25 μm, 40 g de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad media de 400 mPa·s (400 cps) y se granularon con una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad (Methocel E5). La masa húmeda se molió usando un Comil y se secó en el horno a 40 °C, durante 3 horas. Los gránulos obtenidos de este modo eran rígidos/menos friables con una distribución de tamaño de partícula deseada (intervalo: la mayoría de las partículas en el intervalo de 140-300 μm).

Microencapsulación: estos gránulos se enmascararon con sabor mediante coacervación siguiendo el procedimiento dado en el ejemplo 1. Las microcápsulas obtenidas de este modo contenían gránulos en gran parte intactos y presentaban un enmascaramiento del sabor mejorado. La prueba de dispersión de luz láser y palatabilidad sugiere que las microcápsulas con la distribución de tamaño de partícula más deseada (tamaño promedio de partículas: 368 μm) presenta un enmascaramiento del sabor mejorado.

Formación de comprimidos: se mezclaron microgránulos dispersables (59.5%) con microcápsulas con sabor enmascarado (30.5%) y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante, colorante y disgregante adicional en cantidad suficiente para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz (75 mg de ranitidina), en un mezclador en V de doble carcasa durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para la compresión. La dosis unitaria se midió en una balanza analítica y se comprimió en un comprimido (que pesaba aproximadamente un gramo con un tiempo de desintegración de 45-60 segundos) a una fuerza de compresión optimizada en una prensa de Carver.

Ensayo de disolución: se ensayaron tanto las microcápsulas como los comprimidos para determinar su disolución usando el aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm) en 900 mL de medio a 37 ºC y el porcentaje de fármaco liberado se determinó por HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

% del fármaco liberado

Tiempo	Microcápsulas(966-DLG-183)	Comprimido (984-VS-133-D)
5 min	8	67
10 min	24	85
20 min	48	92
30 min	60	97
45 min	70	100
60 min	77	100
120 min	87	100

Ejemplo 3:

Granulación: se mezclaron 651 g de ranitidina HCl con 49 g de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad promedio de 400 mPa·s (400 cps)

y se granularon con agua purificada. La

masa húmeda se molió usando un Comil y se secó en el horno a 40 ° C durante 3 horas. Los gránulos obtenidos de este modo eran rígidos/menos friables con una distribución de tamaño de partícula deseada (intervalo: la mayoría de las partículas en el intervalo de 200 a 400 μm).

Microencapsulación: estos gránulos se enmascararon con sabor mediante coacervación siguiendo el procedimiento dado en el ejemplo 1. Las microcápsulas obtenidas de este modo contenían gránulos en gran parte intactos y presentaban un enmascaramiento del sabor mejorado. La prueba de palatabilidad y dispersión de la luz láser sugiere que las microcápsulas con la distribución de tamaño de partícula más deseada (tamaño promedio de partículas: 400 μm) presentan un enmascaramiento del sabor mejorado.

Formación de comprimidos: se mezclaron microgránulos dispersables (73.9%) con microcápsulas con sabor enmascarado (16.1%) y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante, colorante y disgregante adicional en cantidad suficiente para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz. en un mezclador en V de doble carcasa durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para la compresión. Se midió la dosis unitaria (aproximadamente 1 g) en una balanza analítica y se comprimió en un comprimido a una fuerza de compresión optimizada en una prensa de Carver.

Ensayo de disolución: se ensayaron las microcápsulas y los comprimidos para determinar su disolución usando el aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm) en 900 ml de medio a 37 ºC y se determinó el porcentaje del fármaco liberado por HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

% del fármaco liberado

Tiempo	Microcápsulas (1008-KKQ-094-B-1)	Comprimido (984-VS-133-C)
5 min	11	43
10 min	27	63
20 min	47	77
30 min	57	84
45 min	68	88
60 min	74	90
120 min	89	94

Ejemplo 4:

Granulación: 600 g de ranitidina HCl se mezclaron con 66.7 g de almidón modificado, Starch 1500 de Colorcon y se granularon con agua purificada. La masa húmeda se molió usando un Comil y se secó en el horno a 40 °C durante 3 horas. Los gránulos obtenidos de este modo eran rígidos/menos friables con una distribución de tamaño de partícula deseada (intervalo: la mayoría de las partículas en el intervalo de 140-300 μm).

Microencapsulación: estos gránulos se suspendieron en ciclohexano que contenía etilcelulosa con una viscosidad de aproximadamente 100 mPa·s (100 cps)

y polietileno a aproximadamente

80 ° C y membrana recubierta por enfriamiento apropiado (coacervación). Los gránulos microencapsulados se lavaron y secaron. Las microcápsulas obtenidas de este modo contenían gránulos en gran parte intactos y presentaban un excelente enmascaramiento del sabor.

Formación de comprimidos: se mezclaron microgránulos dispersables (68.9%) con microcápsulas con sabor enmascarado (20.1%) y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante, colorante y disgregante adicional en cantidad suficiente para proporcionar una unidad terapéuticamente eficaz. en un mezclador en V de doble carcasa durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para la compresión. La dosis unitaria que pesa aproximadamente un gramo se midió en una balanza analítica y se comprimió en un comprimido a una fuerza de compresión optimizada en una prensa de Carver.

Ensayo de disolución: se ensayaron tanto las microcápsulas como los comprimidos para determinar su disolución usando el aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm) en 900 mL de medio a 37ºC y el porcentaje de fármaco liberado se determinó por HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

% del fármaco liberado

Tiempo	Microcápsulas (1029-DLG-006)	Comprimido (1008-KKQ-134-C-AdvaTab)
5 min	12	42
10 min	27	63
20 min	45	80
30 min	54	86
45 min	63	91
60 min	68	93
120 min	80	96

Ejemplo 5:

Microgránulos dispersables: los microgránulos dispersables comprenden un alcohol de azúcar tal como manitol y un disgregante. Se mezclaron 152 kg de manitol con un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 10 μm (Pearlitol 25 de Roquette, Francia) con 8 kg de povidona reticulada (Crospovidona XL 10 de ISP) en un granulador de alto cizallamiento (GMX 600 de Vector) y se granularon con suficiente cantidad de agua purificada (aproximadamente 32 kg) y se muele en húmedo usando Comil (de Quadro) y se seca en un secador de lecho fluido, Glatt GPCG 200. Los microgránulos dispersables obtenidos de este modo tienen un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 160 μm.

Granulación: se mezclaron 5.0 kg de ranitidina HCl con 600 g de almidón modificado, Starch 1500 de Colorcon y se granularon con agua purificada en un mezclador de alto cizallamiento GMX 25 (de Vector). La masa húmeda se molió usando un Comil y se secó en el horno a 40 °C, durante 3 horas. Los gránulos obtenidos de este modo fueron duros/no quebradizos con una distribución de tamaño de partícula deseada (tamaño promedio de partículas: 150 μm).

Microencapsulación: estos gránulos se suspendieron en ciclohexano que contenía etilcelulosa con una viscosidad de aproximadamente 100 mPa·s (100 cps)

y polietileno a aproximadamente

80 °C y membrana recubierta por enfriamiento apropiado (coacervación). Los gránulos microencapsulados se lavaron y secaron. Las microcápsulas obtenidas de este modo contenían gránulos en gran parte intactos con un tamaño promedio de partículas de 150 μm y presentaban un excelente enmascaramiento del sabor.

Formación de comprimidos: se mezclaron microgránulos dispersables (5.4 kg) con microcápsulas con sabor enmascarado (1.06 kg de lotes (1029-DLG-16 y 1029-DLG-17)) y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante, colorante, y disgregante adicional en cantidad suficiente para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz, en un mezclador en V de doble carcasa durante un tiempo suficiente para obtener la mezcla distribuida homogéneamente para la compresión. Los comprimidos que pesaban aproximadamente 1 g se comprimieron usando una prensa para comprimidos Hata a escala de producción equipada con sistema de lubricación externa Matsui a una dureza promedio de 5.5 y 6.9 kP, respectivamente.

Ensayo de disolución: se ensayaron las microcápsulas y los comprimidos para determinar su disolución usando el aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm) en 900 mL de medio a 37ºC y se determinó el porcentaje de fármaco liberado por HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

% del fármaco liberado

Tiempo	Microcápsulas		Comprimidos
	1029-DLG-016	1029-DLG-017	984-VS-152-2 (Dureza: 7.8 kP)
5 min	8	4	27
10 min	23	15	47
20 min	42	33	65
30 min	52	44	75
45 min	63	53	80
60 min	70	62	82
120 min	81	75	90

Ejemplo 6:

Microcápsulas compresibles: las microcápsulas obtenidas en el ejemplo 4 se proporcionaron con un recubrimiento compresible de una dispersión acuosa de etilcelulosa (un recubrimiento que mejora la compresibilidad, resistente a la fractura con un aumento de peso del 4%) en el equipo de lecho fluido. Las microcápsulas recubiertas se secaron y

curaron. Las microcápsulas obtenidas de este modo presentaron un excelente enmascaramiento del sabor. La disolución no se vio afectada.

Formación de comprimidos: microgránulos dispersables se mezclaron con microcápsulas con sabor enmascarado y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante, colorante y disgregante adicional en cantidad suficiente para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz, en una mezcladora en V de doble envoltura para un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para la compresión. La dosis unitaria se midió en una balanza analítica y se comprimió en un comprimido a una fuerza de compresión optimizada en una prensa de Carver.

Ensayo de disolución: se ensayaron las microcápsulas y los comprimidos para determinar su disolución usando el aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm) en 900 mL de medio a 37ºC y se determinó el porcentaje de fármaco liberado por HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

% del fármaco liberado

Tiempo	Microcápsulas (1029-DLG-015/904-MDS-151)	Comprimidos
5 min	7	24
10 min	21	45
20 min	39	63
30 min	50	74
45 min	58	85
60 min	66	88
120 min	80	98

Ejemplo 7:

Granulación: se mezclaron 500 g de succinato de sumatriptán con 56 g de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K100LV, hipromelosa K100LV de Dow Chemical y se granularon con agua purificada. La masa húmeda se molió usando un Comil y se secó en el horno a 40 °C, durante 3 horas. Los gránulos obtenidos de este modo eran rígidos/menos friables con una distribución de tamaño de partícula deseada (intervalo: la mayoría de las partículas en el intervalo de 200 - 360 μm).

Microencapsulación: estos gránulos se suspendieron en ciclohexano que contenía etilcelulosa con una viscosidad de aproximadamente 100 mPa·s (100 cps)

y polietileno a aproximadamente

80 °C y membrana recubierta por coacervación en dos niveles de recubrimiento (lote # 1029-DLG-018 con un recubrimiento del 45% y lote # 1029-DLG-024 con un recubrimiento del 35%). Los gránulos microencapsulados se lavaron y secaron. Las microcápsulas obtenidas de este modo contenían gránulos en gran parte intactos y presentaban un excelente enmascaramiento del sabor.

Formación de comprimidos: microgránulos dispersables de ambos lotes de microcápsulas se mezclaron con microcápsulas con sabor enmascarado y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante, colorante y disgregante adicional en cantidad suficiente para proporcionar una dosis unitaria terapéuticamente eficaz, en un mezclador en V de doble carcasa durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para la compresión. La dosis unitaria se midió en una balanza analítica y se comprimió en un comprimido a una fuerza de compresión similar en una prensa de Carver (comprimidos de 100 mg (como sumatriptán) que pesan 1200 mg, dureza: 8-9 kP y tiempo de desintegración: aproximadamente 30 segundos).

Ensayo de disolución: Se ensayaron las microcápsulas para determinar la disolución usando el aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm) en 900 ml de medio (HCl 0.1 N con lauril sulfato de sodio al 0.1%) a 37 ºC y se determinó el porcentaje de fármaco liberado por HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

% del fármaco liberado

Tiempo	Microcápsulas (1029-DLG-018) 45% de recubrimiento	Comprimido (1034-KKQ-009-C-T) 45% de recubrimiento	Microcápsulas (1029-DLG-024) 35% de recubrimiento	Comprimido (1029-DLG-024-T) 35% de recubrimiento
5 min	-	3	1	8
15 min	3	9	7	21
30 min	14	25	30	47
45 min	37	50	62	72
60 min	64	75	84	89
90 min	94	102	99	102
120 min	102	109	102	104

Prueba de Friabilidad:

La tabla presenta los datos de friabilidad para ranitidina HCl y microgránulos de succinato de sumatriptán de los ejemplos 1 a 5 y 7.

Friabilidad

Ejemplo	Lote de granulación	Friabilidad (% de finos generados)
No 1	1008-KKQ-025-A	40
No 2	1008-KKQ-027-K	12
No 3	1008-KKQ-094-B	9
No 4	1008-KKQ-134-C	10
No 5	1008-KKQ-140-B-1	8
No 7	1034-KKQ-009-C	9

Los polvos finos de productos farmacéuticos, minerales, alimentos, cerámicas y otros materiales a menudo se aglomeran en diversos procesos industriales y se usan como gránulos para superar las dificultades de manipulación o procesamiento. Se requiere que estos aglomerados o gránulos tengan varias propiedades, dependiendo del uso final. Por encima de todo, los gránulos deben tener la propiedad de mantener su integridad durante la manipulación y el procesamiento. Los gránulos deben fluir para facilitar el manejo y el transporte, y eso significa que los gránulos deben tener la forma y distribución de tamaño de partícula apropiadas. Además, los gránulos deben ser lo suficientemente fuertes para mantener su integridad, por ejemplo, la forma/tamaño, esto es, no debería romperse o desgastarse o debería presentar resistencia suficiente y friabilidad suficientemente baja para resistir el desgaste durante la manipulación o el procesamiento, tal como la microencapsulación. Al mismo tiempo, las microcápsulas producidas a partir de estos gránulos deben poder compactarse en comprimidos con una fractura mínima de la membrana; de lo contrario, los comprimidos pueden presentar un regusto indeseable.

El tamaño del gránulo puede evaluarse usando un conjunto de tamices o usando un instrumento de dispersión de luz láser. Sin embargo, no existen métodos bien establecidos o técnicas instrumentales para el ensayo rápido/fácil de la resistencia del gránulo. Se ha desarrollado y descrito a continuación un método interno para evaluar la friabilidad de los gránulos que se utilizarán para la microencapsulación. Esta es una medida de la friabilidad o integridad de los gránulos en condiciones dinámicas o de uso.

El nuevo método de prueba usa un sacudidor de tamiz, un aparato para la medición de la distribución del tamaño de partícula, con un tamiz de prueba (por lo general criba de malla 140 con una abertura de aproximadamente 105 μm o según sea apropiado dependiendo de la distribución del tamaño de partícula de los gránulos), un recipiente y bolas de

molienda. Durante la prueba, los finos producidos si la muestra de prueba es friable, pasan a través del tamiz y se recogen en la bandeja. Por lo general, se colocan en el tamiz 20 gramos de gránulos y 100 g de bolas de molienda de cerámica de 7 mm de diámetro y se someten a agitación a un ajuste medio durante 10 minutos. Al final de la prueba, las bolas de cerámica se separan, el tamiz que contiene la muestra de prueba se pesa y se calcula el % de friabilidad. En base a varias mediciones y observaciones visuales y microscópicas de las microcápsulas que producen usando gránulos sometidos a pruebas de friabilidad, se considera que un valor límite de friabilidad del 15% es un límite superior para que los gránulos sean apropiados para la microencapsulación.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que se desintegra rápidamente en la cavidad oral que comprende una mezcla comprimida de:

micrógránulos de dispersión rápida preparados por granulación de un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos, con un disgregante, en el que el alcohol de azúcar y el sacárido se caracterizan por un tamaño promedio de partículas inferior a 30 micrómetros, y

una microcápsula con sabor enmascarado que contiene al menos un fármaco, preparándose la microcápsula granulando una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que mejora la resiliencia de los micrógránulos, molienda en húmedo de la masa granulada y microencapsulación de los gránulos molidos para proporcionar microcápsulas con sabor enmascarado.

2. El comprimido de la reivindicación 1 preparada por un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) granulación de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que mejora resiliencia de los micrógránulos, y opcionalmente un(os) diluyente(s) y un disgregante, y

(b) molienda en húmedo de la masa granulada usando un molino de reducción de tamaño para producir micrógránulos que resisten la rotura durante la coacervación para el enmascaramiento del sabor y cuyo tamaño promedio de partículas no es más de 300 μm,

(c) microencapsulación de tales micrógránulos para proporcionar microcápsulas con un tamaño promedio de partículas de no más de 400 μm,

(d) granulación por separado de un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos, con un disgregante, en el que el alcohol de azúcar y el sacárido tienen un tamaño promedio de partículas inferior a 30 μm para proporcionar micrógránulos de dispersión rápida,

(e) mezcla de las microcápsulas con sabor enmascarado de la etapa (c) y micrógránulos de dispersión rápida de la etapa (d) opcionalmente con ingredientes farmacéuticos adicionales tales como un agente aromatizante, un agente colorante, un edulcorante y un disgregante adicional, y

(f) compresión de la mezcla de la etapa (e) para formar un comprimido,

en el que el tamaño promedio de partículas de micrógránulos y microcápsulas se evalúa usando un conjunto de tamices.

3. El comprimido de la reivindicación 1 que es producido por:

(a) granulación de una mezcla en polvo en micrógránulos de dispersión rápida con un diámetro de partícula fijo, comprendiendo la mezcla en polvo un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partículas de no más de 30 μm;

(b) granulación, molienda en húmedo y secado de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un(os) activo(s) farmacéuticamente aceptable(s) con un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm, al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que imparte una propiedad de resiliencia a los micrógránulos, y opcionalmente un(os) diluyente(s) y un disgregante, presentando dichos micrógránulos no más de 15% de finos (pasando a través del criba de malla 140) cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento para el ensayo de friabilidad, en el que por lo general se colocan 20 gramos de gránulos y 100 g de bolas de molienda de cerámica de 7 mm de diámetro sobre el tamiz y se someten a agitación a un ajuste medio durante 10 minutos;

(c) encapsulación de los micrógránulos del activo por coacervación en ciclohexano que comprende etilcelulosa de gránulos secos de la etapa (b);

(d) mezcla de los micrógránulos de dispersión rápida de la etapa (a) y las microcápsulas de la etapa (c) y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como sabor(es), un edulcorante, disgregante adicional; y compresión de la mezcla en una forma predeterminada.

4. El comprimido como se establece en la reivindicación 1 que comprende un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm, en la

cantidad de 30-70% en peso del comprimido, un ingrediente activo con sabor enmascarado, en el que el ingrediente activo tiene un diámetro promedio de partícula de no más de 50 μm y está presente en la cantidad de 0.01-30% en peso del comprimido, un disgregante en la cantidad de 1.0-10% en peso del comprimido, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como sabor(es) o edulcorante, comprimiéndose dicha comprimido en una forma predeterminada.

5. El comprimido de la reivindicación 4, en la que dichos microgránulos de dispersión rápida comprenden un alcohol de azúcar, un sacárido o la combinación de los mismos, que se selecciona del grupo que consiste en D-manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactosa; y un disgregante que se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato de sodio, carboximetil celulosa reticulada e hidroxipropil celulosa de baja sustitución, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partícula de no más de 30 μm.

6. El comprimido de la reivindicación 4, en la que dicho activo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de H_2 tales como ranitidina, cimetidina y famotidina, inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol y lansoprazol, agonistas de 5-HT_1 tales como sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán, y un antagonista del receptor de histamina H_1 selectivo tal como cetirizina, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm.

7. El comprimido de la reivindicación 6, en la que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carmelosa de sodio reticulada e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

8. El comprimido como se establece en la reivindicación 7, en el que el alcohol de azúcar es D-manitol.

9. El comprimido como se establece en la reivindicación 8, en el que el sacárido es lactosa.

10. El comprimido como se establece en la reivindicación 6, en el que el activo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de H_2 e inhibidores de la bomba de protones, tales como ranitidina, cimetidina, famotidina, omeprazol o lansoprazol.

11. El comprimido como se establece en la reivindicación 6, en el que el activo farmacéuticamente aceptable es sumatriptán.

12. El comprimido como se establece en la reivindicación 11, en el que el disgregante es crospovidona.

13. El comprimido como se establece en la reivindicación 12, en el que dicho aglutinante polimérico que mejora la resiliencia es un almidón modificado soluble en agua.

14. El comprimido como se establece en la reivindicación 1, en el que el tiempo de desintegración en la cavidad bucal del comprimido no es más de 120 segundos.

15. Un método de fabricación de un comprimido que se desintegra en la cavidad oral que comprende las etapas de:

(a) granulación de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que mejora resiliencia de los microgránulos de la etapa (b), y opcionalmente un(os) diluyente(s) y un disgregante,

(b) molienda en húmedo la masa granulada usando un molino de reducción de tamaño para producir microgránulos que resisten la rotura durante la coacervación para el enmascaramiento del sabor y cuyo tamaño promedio de partículas no es más de 300 μm,

(c) microencapsulación de dichos microgránulos para proporcionar microcápsulas con sabor enmascarado con un tamaño promedio de partículas de no más de 400 μm,

(d) granulación por separado de un alcohol de azúcar o un sacárido o una mezcla de los mismos, con un disgregante, en el que el alcohol de azúcar y el sacárido tienen un tamaño promedio de partículas inferior a 30 μm para proporcionar microgránulos de dispersión rápida,

(e) mezcla de las microcápsulas con sabor enmascarado de la etapa (c) y microgránulos de dispersión rápida de la etapa (d) opcionalmente con ingredientes farmacéuticos adicionales tales como un agente aromatizante, un agente colorante, un edulcorante o un disgregante adicional, y

(f) compresión de la mezcla de la etapa (e) para formar un comprimido,

en el que el tamaño promedio de partículas de microgránulos y microcápsulas se evalúa usando un conjunto de tamices.

16. El método de la reivindicación 15, en el que se produce un comprimido de desintegración rápida intrabucal que comprende un alcohol de azúcar, un sacárido o una combinación de los mismos, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm, en la cantidad de 30-70 % en peso del comprimido, un ingrediente activo que tiene un diámetro promedio de partículas de no más de 50 μm en la cantidad de 0.01-30% en peso del comprimido, un disgregante en la cantidad de 1.0-10% en peso del comprimido, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente(s) aromatizante(s), agentes colorantes y un edulcorante.

17. El método de la reivindicación 16, en el que la etapa de compresión de incluye compresión de la mezcla en una forma predeterminada usando una prensa para comprimidos y lubricar previamente los troqueles y punzones antes de la compresión del comprimido.

18. El método de la reivindicación 17, en el que la mezcla se lubrica internamente antes de su compresión en una prensa para comprimidos.

19. El método de la reivindicación 16, en el que el alcohol de azúcar, el sacárido o la combinación de los mismos, se selecciona del grupo que consiste en D-manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y lactosa, y el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, glicolato de almidón de sodio, carboximetil celulosa reticulada e hidroxipropil celulosa de baja sustitución, cada uno de los cuales tiene un diámetro promedio de partículas de no más de 30 μm.

20. El método de la reivindicación 19 en el que el activo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de H_2 tales como ranitidina, cimetidina y famotidina, inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol y lansoprazol, agonistas de 5-HT_1 tales como sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán, cada uno de los cuales tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm, y se granula con uno o más diluyentes y al menos un aglutinante polimérico seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o más y almidón modificado soluble en agua y que imparte una propiedad de resiliencia a los microgránulos de un tamaño de partícula deseado apropiado para la microencapsulación por coacervación, producido por molienda en húmedo y secado.

21. El método de la reivindicación 20, en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carmelosa de sodio reticulada e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

22. El método de la reivindicación 21, en el que el comprimido se desintegra dentro de 60 segundos en la cavidad bucal, el azúcar es D-manitol que tiene un tamaño promedio de partículas de no más de 30 μm, el disgregante es crospovidona, el ingrediente activo es ranitidina o sumatriptán con un tamaño promedio de partículas de no más de 50 μm, y el aglutinante polimérico es HPMC con una viscosidad de 100 mPa·s (100 cps) o superior, o un almidón modificado soluble en agua.