

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 288**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2009 PCT/EP2009/003677**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09152922**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2009 E 09765502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2299982**

54 Título: **Matriz de comprimidos directamente compresible y rápidamente desintegrable**

30 Prioridad:

20.06.2008 EP 08011238

11.08.2008 EP 08014287

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

18.07.2018

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

KLEINWAECHTER, DANIELA;

MODELMOG, GUENTER y

OGNIBENE, ROBERTO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 676 288 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

Matriz de comprimidos directamente compresible y rápidamente desintegrable

La presente invención es una nueva matriz directamente compresible para la preparación de comprimidos de desintegración rápida en presencia de humedad.

5 Estado de la técnica

Para la liberación rápida de ingredientes activos a partir de formulaciones farmacéuticas orales sólidas, especialmente a partir de comprimidos, se requiere una matriz de comprimidos de rápida desintegración, agradable sabor y fácil de procesar. Al mismo tiempo, por compresión, esta matriz debe proporcionar comprimidos suficientemente duros y de baja abrasión para ser utilizados después del procesamiento para su posterior manipulación, como por ejemplo para el embalaje, y que sean fáciles de manejar por el paciente.

10

El manitol se presta como base de dicha matriz, ya que es bien compresible después de un tratamiento previo adecuado, tiene una buena estabilidad de almacenamiento, es compatible con casi todos los ingredientes activos y al mismo tiempo tiene un agradable sabor dulce.

15

Sin embargo, las preparaciones con manitol actualmente en el mercado para este propósito son muy complejas y/o insuficientes en sus propiedades galénicas.

20

En el documento WO 2006/097946 A (ACTAVIS GROUP HF [US]) se describe una formulación para la preparación de comprimidos con contenido de topiramato que contienen de 25 a 70% en peso de manitol granulado secado por pulverización y topiramato en una cantidad de aproximadamente 5 a 35 % por peso. Estas composiciones pueden contener agentes disgregantes tales como polivinilpirrolidona reticulada, almidón de maíz, almidón modificado, carboxicelulosa sódica reticulada, almidón glicolato sódico y mezclas de los mismos. Sin embargo, este documento no contiene más información y datos sobre las formulaciones obtenidas.

25

En el documento WO 2007/060402 A1 (ASTRAZENECA [UK]), nuevamente, se describe una sustancia farmacéutica que contiene el agente plástico difícil de comprimir AZD2171 a partir del cual se fabrican núcleos de comprimidos que se pueden recubrir. Las composiciones descritas en este documento contienen un material difícil de preparar, una carga plástica de celda abierta diferente a lactosa, una carga frágil de baja acidez, una segunda carga plástica y, más recientemente, un desintegrante de comprimido. El disgregante de comprimido utilizado es preferiblemente almidón glicolato de sodio.

Problema

30

Dos requisitos contradictorios para una matriz de comprimidos de este tipo, a saber, una alta dureza de comprimido simultáneamente con una desintegración y liberación muy rápidas de los ingredientes activos, se combinarán en una preparación adecuada de este tipo. Además, la matriz debería ser muy fácil de procesar en la producción de comprimidos industriales, de modo que se pueda comprimir directamente con los demás componentes del comprimido sin pasos de granulación.

Solución del problema

35

Se ha encontrado ahora mediante experimentación que proporcionando una mezcla especial de manitol en polvo con carboximetilcelulosa sódica reticulada, se obtiene una matriz de comprimido que tiene una estructura de grano específica y una gran superficie BET para producir comprimidos que se disgregan rápidamente en un proceso de compresión directo.

40

La presente invención proporciona así una mezcla para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente, en un proceso de compresión directo, que consta de 90 a 98 partes en peso, más preferentemente 95 partes en peso, de un manitol pulverizado y 10 a 2 partes en peso, más preferentemente 5 partes en peso de una carboximetilcelulosa sódica reticulada caracterizada porque la mezcla tiene un área superficial BET mayor que 1.5 m²/g, tiene un diámetro de partícula promedio (láser) en el intervalo de entre 60 y 200 micras, es compresible en comprimidos y después de la compresión a una fuerza de compresión de 20 kN, se obtiene un comprimido con dureza > 250 N, una friabilidad ≤0.14% y un tiempo de desintegración ≤70 segundos. Se ha demostrado que es particularmente ventajoso cuando se usan mezclas cuya superficie específica BET es del orden de 1.9 a 4.0 m²/g, especialmente en el rango de 1.9 a 2.6 m²/g. Se ha demostrado que es particularmente ventajoso si las mezclas correspondientes se usan para la producción de comprimidos que al mismo tiempo tienen una densidad aparente en el intervalo de 0.45 a 0.60 g/ml, una densidad compactada en el intervalo de 0.60 a 0.75 g/ml. y tienen un ángulo de flujo en el rango de 30 a 38°.

50

En tales mezclas de acuerdo con la invención, las partículas pueden tener diámetros medios de partícula (determinación por láser) en el intervalo entre 60 y 200 μm, preferiblemente en el intervalo de 64-114 μm. Preferiblemente, la mezcla que se va a usar tiene un contenido de agua <1% en peso.

Las mezclas que tienen estas propiedades son fácilmente comprimibles en comprimidos.

En particular, las nuevas mezclas son adecuadas para su uso como un material soporte para formulaciones de comprimidos que contienen ingredientes activos y/o aromatizantes que tienen las propiedades ventajosas mencionadas anteriormente, así como comprimidos u otras formulaciones farmacéuticas preparadas a partir de este material soporte, con o sin ingrediente activo.

- 5 Debido a sus propiedades ventajosas, los materiales soporte de la invención son particularmente adecuados para su uso en la preparación de formulaciones de comprimidos que contienen ingredientes activos y aromatizantes. Estos pueden ser en particular:
- Sustancias del campo de los suplementos nutricionales, como vitaminas, minerales, oligoelementos, ingredientes alimentarios funcionales, por ejemplo componentes de plantas y extractos de plantas
- 10 - Sustancias del campo de colorantes sintéticos y naturales, aromatizantes naturales e idénticos a los naturales y otras sustancias aromatizantes similares. Edulcorantes (aspartamo, sacarina, acesulfame K, neohesperidina DC, sucralosa, taumatina, esteviósidos), sabores frutales, sabores de menta o mentol, ácidos de frutas, como ácido cítrico y tartárico, extractos de plantas aromatizantes, etc.
- Sustancias que tienen una acción farmacológica, por ejemplo antiácidos, antiinfecciosos, que también se usan para acción local en boca y garganta.
- 15 - Analgésicos que incluyen opiáceos, antialérgicos, antieméticos, antidiarréicos, etc.

Descripción detallada de la invención

20 Combinando (mezclando) un manitol pulverizado (Parteck M, Merck KGaA) con un llamado agente de alta explosión, por ejemplo, Na-CMC reticulada (Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer), se puede obtener una matriz de comprimido directamente comprimible, que exhibe propiedades de descomposición consistentemente bajas en un rango muy amplio de durezas. Estos tiempos de desintegración muy bajos se deben mantener en un rango de dureza significativamente más amplio que con las combinaciones de disgregantes de manitol copulverizadas (por ejemplo, Ludiflash, BASF) o mediante la combinación con otros tipos de manitol directamente compresibles disponibles comercialmente (DC-manitol) con Na reticulado. CMC es el caso. También es sorprendente que, a pesar de la

25 considerable tensión mecánica, el proceso de mezcla no es afectado por las propiedades de compresión directa (propiedades de DC) del manitol.

30 Por lo tanto, con el material obtenido, el procesador puede desintegrar fácilmente comprimidos que se disgregan muy rápidamente, por ejemplo, simplemente mezclándolos con los ingredientes de su formulación, y luego tamizándolos directamente, por ejemplo, un ODT (comprimido oralmente dispersable) obtenido. Esta desintegración muy rápida es un requisito previo esencial para una liberación rápida del ingrediente activo, combinada con la absorción rápida de la API, por ejemplo, sea en la boca o en la garganta.

35 Una mezcla (por ejemplo, en un mezclador de cono de tornillo) de una combinación que consta de 90-98 partes en peso de Parteck M (preferiblemente Parteck M200) con 10-2 partes en peso de un agente de alta explosión, preferiblemente con Na-CMC reticulada, por ejemplo, Ac-Di-Sol, que cumple excelentemente estos requisitos. Los mejores resultados de relación de dureza/desintegración se obtienen con una combinación que consiste en 95% de Parteck M200 y 5% de Ac-Di-Sol tipo SD-711; obtenido de FMC BioPolymer.

40 El manitol pulverulento que se puede usar de acuerdo con la invención se puede preparar mediante un proceso conocido a partir de la patente EP 0 896 528 B1. La preparación tiene lugar preferiblemente por medio de un proceso de secado por pulverización correspondiente. Pero también se puede hacer mediante granulación en lecho fluidizado. El procedimiento se lleva a cabo por sí mismo

- a) preparando una solución acuosa de manitol que posiblemente puede contener otro poliol en una pequeña cantidad, opcionalmente en una cantidad de hasta 2% en peso basado en la cantidad total de manitol y poliol adicional, y
 - b1) pulverizando la solución resultante en una corriente de aire que tiene una temperatura entre 120 y 300°C, en la que el agua de la solución se evapora, o
- 45 b2) agitando en vórtice la solución resultante en una corriente de aire que tiene una temperatura entre 40 y 150°C, en la que el agua de la solución se evapora.

50 La pulverización se lleva a cabo por atomización por medio de boquillas, preferiblemente por medio de un atomizador centrífugo, en una corriente inyectada de aire secado por centrifugación calentado a una temperatura de 120 a 300°C, preferiblemente de 140 a 190°C. La cantidad de la solución de poliol suministrada y el aire caliente inyectado se coordinan de modo que el poliol se seca hasta un contenido de agua de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 1% en peso. En cualquier caso, el contenido de agua debe ser inferior al 1% en peso.

Los aglomerados de poliol obtenidos por deshidratación de las gotitas de solución de poliol se calientan a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C durante el secado por pulverización mientras que el aire inyectado se enfría a aproximadamente la misma temperatura. El manitol de esa calidad así producido se recoge

en contenedores y, después de enfriamiento, es adecuado directamente para la producción de tabletas, por ejemplo comprimidos.

5 Sin embargo, también es posible llevar a cabo la preparación del manitol que se puede utilizar según la invención en un sistema con lecho fluidizado para el secado posterior del material secado por pulverización opcionalmente con reciclado del polvo en un procedimiento continuo. Los sistemas correspondientes son conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, de las patentes EP 1 453 781 B1 y EP 1 319 644 B1 o del documento WO 00/76650 A1. Dichos sistemas permiten al técnico capacitado ajustar el lecho de polvo, el flujo de gas, el control de temperatura y, opcionalmente, pulverización adicional de solución de inicio adicional, así como un retorno controlado del producto de material fino para establecer el tamaño de grano deseado de los gránulos. Se pueden encontrar sistemas más simples en las patentes EP 0738 252 B1 o EP 0904059 B1.

10 El manitol así obtenido tiene una superficie muy grande además de una microestructura filamentosa. El espectro de tamaño de grano deseado para las partículas contenidas en el polvo producido puede ajustarse selectivamente seleccionando los parámetros operativos de la planta de secado por pulverización o de la planta de granulación de lecho fluidizado. Sin embargo, también es posible separar tamizando partículas sobredimensionadas y subdimensionadas y así establecer el diámetro medio de partícula del polvo de manitol en el rango de 60 a 200 μm , preferiblemente en el rango de 64 a 114 μm . Los especialistas en la técnica conocen métodos correspondientes para tamizar en condiciones suaves. En el comercio están disponibles productos correspondientes bajo la marca Parateck M, por ejemplo, Parateck M 200.

15 Como ya se ha indicado anteriormente, se ha encontrado mediante experimentación que una comezcla que consiste en un manitol de la calidad descrita y un denominado superdesintegrante en una cierta proporción de mezcla en peso, puede prepararse un material de soporte para la producción de comprimidos cuya resistencia a la compresión relativamente baja proporciona comprimidos con una dureza comparativamente alta del comprimido, pero que se desintegran en presencia de humedad en un tiempo relativamente corto.

20 La Na-CMC reticulada comercialmente disponible, que está disponible comercialmente bajo diversos nombres comerciales y también tiene un diámetro de partícula medio bajo y al mismo tiempo una superficie suficientemente grande, ha demostrado ser un superdesintegrante adecuado. Se usa preferiblemente Na-CMC reticulada que tiene un diámetro de partícula promedio en el intervalo de 10 a 100 μm , preferiblemente en el intervalo de 20 a 50 μm .

25 Mediante experimentos comparativos, se encontró que los productos de la invención que consisten en una mezcla de 90-98 partes de Parateck M con 10 a 2 partes de un superdesintegrante, preferiblemente con Na-CMC reticulada, por ejemplo Ac-Di-Sol, en comparación con los tipos de manitol pulverizados conocidos sin la adición de Na-CMC reticulada como material de soporte, especialmente en el área de mayores fuerzas de compresión, muestran una dureza mejorada del comprimido, es decir, que, sobre todo, no muestran ninguna inclinación a "cubrir". Además, los tiempos de desintegración de los productos de acuerdo con la invención son significativamente menores que los comprimidos obtenidos usando tipos de manitol pulverizados sin la adición de Na-CMC reticulada como material de soporte.

30 Aunque un producto copulverizado que contiene 95 partes de manitol y 5 partes de Na-CMC reticulada tiene una dureza de comprimido similar (y no "inclinación de cubierta") en comparación con los productos de esta invención, tiene tiempos de desintegración significativamente mayores. Este material comparativo se prepara de acuerdo con el método descrito diseminando la Na-CMC reticulada en la solución de manitol que se va a pulverizar según la relación manitol a Na-CMC reticulada 95:5 (como sustancias secas) y se pulverizaron conjuntamente bajo agitación continua en las condiciones descritas por secado por pulverización o granulación en lecho fluidizado.

35 También se ha encontrado que los tiempos de desintegración de los comprimidos de comezclas de acuerdo con la invención en comparación con los comprimidos que se obtienen de productos disponibles comercialmente, están por debajo de un rango adicional de dureza. Por lo tanto, el material de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para la formulación de fórmulas farmacéuticas en un proceso directo de compresión, y en particular para la producción de comprimidos de liberación rápida en la cavidad oral.

40 Además, se pueden obtener comprimidos que se disgregan de forma relativamente rápida utilizando la comezcla según la invención en un rango de dureza mayor, en comparación con los comprimidos preparados con manitol/crospovidona/acetato de polivinilo/povidona copulverizados (Ludiflash) comercializados para formulaciones ODT. Además, como ya se ha mencionado, se pueden conseguir durezas de comprimido más altas usando fuerzas de compresión comparables con las mezclas de acuerdo con la invención. Esto es de particular ventaja para la galénica en relación con la formulación de fármacos poco compresibles y permite una implementación más fácil de la formación de comprimidos.

45 Sin embargo, el Pearlit 200 SD, que también es un manitol pulverizado, muestra, después de mezclarlo con AcDiSol en comparación con la comezcla según la invención, un comportamiento peor, al igual que otros tipos de manitol directamente comprimibles en base cristalina o granulada, que se caracterizan incluso por empeorar las propiedades de aglomeración, especialmente una alta friabilidad.

Los resultados de los experimentos de formación de comprimidos realizados de acuerdo con la invención y de los ejemplos comparativos se muestran gráficamente en la FIGURA 1, representándose gráficamente el tiempo de disgregación de los comprimidos producidos con respecto a las durezas de los comprimidos obtenidos.

5 Ventajosamente, cuando se usan las mezclas de acuerdo con la invención como matriz para la producción de comprimidos a resistencias compresivas comparables, se pueden obtener comprimidos más duros en comparación con el uso de materiales de soporte que son conocidos por los expertos, en la literatura y el comercio.

10 Además, se ha encontrado que ya se obtienen muy buenas propiedades de unión utilizando el material de acuerdo con la invención si se realiza la formación de comprimidos con la mayor protección posible de las herramientas de formación de comprimidos y máquinas de formación de comprimidos en un rango de fuerza de compresión bajo preferido de hasta 20 kN. Además, los comprimidos obtenidos tienen una muy buena estabilidad mecánica, medida como friabilidad significativamente <1%, lo que garantiza un manejo seguro de los compactos.

La presente descripción permite a un experto en la técnica abarcar completamente la invención. Incluso sin una explicación adicional, se supone por lo tanto que una persona experta en la técnica puede usar la descripción anterior en la mayor medida.

15 En caso de cualquier ambigüedad, no sobra decir que se hace referencia a las publicaciones citadas y la literatura de patentes. Por consiguiente, estos documentos se consideran parte de la divulgación de la presente especificación.

20 Para una mejor comprensión y clarificación de la invención, a continuación se dan dos ejemplos, que están dentro del alcance de la presente invención. Estos ejemplos también sirven para ilustrar posibles variantes. Sin embargo, debido a la validez general del principio descrito de la invención, los ejemplos no son adecuados para reducir el alcance de la presente solicitud solo a ellos.

25 Además, es evidente para un experto en la técnica que tanto en los ejemplos dados como en el resto de la descripción, la suma de las cantidades de componentes contenidos en las composiciones suma solo el 100% en peso o el % en moles, con base en la composición total, e incluso si los rangos porcentuales indicados fueran mayores. A menos que se indique lo contrario, los valores en % están en% en peso o en moles, con la excepción de las proporciones dadas por volumen.

Las temperaturas dadas en los ejemplos y la descripción, así como en las reivindicaciones, están siempre en °C.

Ejemplos

Los siguientes métodos analíticos se utilizan para caracterizar el material:

- Densidad aparente: según DIN EN ISO 60
- 30 • Densidad de compactación: según DIN EN ISO 787-11: 1995
- Ángulo de reposo: según DIN ISO 4324
- Determinación de la distribución del tamaño de partícula: Dispersión de láser en dispersión seca con Mastersizer 2000 versión 5.10 G, número de serie: 34403-97 de Malvern Instruments Ltd.; Unidad de dispersión Scirocco 2000 (A), contrapresión 1 bar; Modelo de evaluación: Universal; Fraunhofer; Diseño de acuerdo con el manual técnico y las especificaciones del fabricante
- 35 • Prueba de compresión:

40 se mezclan 495 g del material por ensayar en cuanto a sus propiedades de formación de comprimidos con 5g de Parateck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPLOVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC art. 1.00663 (MERCK KGaA, Alemania), el estearato de magnesio se coloca previamente sobre un tamiz de 250 µm, y 5 minutos en un recipiente de acero inoxidable sellado [Capacidad: aproximadamente 2 l, altura: aproximadamente 19.5 cm, diámetro: aprox. 12 cm, dimensiones externas] en un mezclador de tambor de laboratorio [Turbula, Fa. Willy A. Bachofen (Suiza)] mixto.

45 La compresión en comprimidos de 500 mg (punzón de 11 mm, redondo, plano, con faceta) se lleva a cabo en una máquina de compresión instrumental Excenter Korsch EK 0-DMS (KORSCH, Alemania) con el sistema de evaluación Catman 5.0 de Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM (Alemania)

Dependiendo de la fuerza aplicada (5, 10, 20 y 30 kN, +/- 10% cada una), se preparan al menos 100 comprimido para la evaluación de los parámetros galénicos.

- Determinación de la dureza, el diámetro y la altura del comprimido: Erweka TBH 30 MD; Fa. Erweka (Alemania); Datos promedio de 20 mediciones comprimidos por fuerza de presión

• Abrasión del comprimido: Aparato de determinación de la friabilidad Fa.Erweka (Alemania); Parámetros del dispositivo y ejecución de medidas según Ph Eur 5ª edición "Friabilität von nicht überzogenen Tabletten"

• Peso de comprimido: valor promedio del pesaje de 20 comprimidos; Balanza: Mettler AT 201 Fa.Mettler (Alemania)

5 • Desintegración del comprimido: probador automático de comprimidos DISI 4 de la empresa Biomation (Alemania); Medio: agua desalada a 37°C; Parámetros del dispositivo y diseño según Ph Eur 5. Edición "Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln "

10 • Superficie BET: evaluación y ejecución según la literatura "BET Surface Area por Absorption Nitrogen, S. Brunauer et al., Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) así como DIN ISO 9277; Dispositivos: ASAP 2420 Fa. Micromeritics Instrument Corporation (EE. UU.); Método volumétrico; Nitrógeno; pesaje de aproximadamente 3g +/- 5% con preparación de muestra (calentamiento de 3.0°C/min. Hasta alcanzar la temperatura objetivo de 50°C): 10 horas/50°C

La manipulación, el almacenamiento, el procesamiento y la prueba de los gránulos y los comprimidos se lleva a cabo a temperaturas de 19 a 25°C y la humedad relativa en el intervalo de 20 a 35%.

15 Caracterización: Comezcla granulada 95 partes en peso de manitol con 5 partes en peso de Na-CMC reticulada (95:5) (AcDiSol Tipo SD-711, FMC BioPolymer) (2 ejemplos)

	Producto de la invención (1º ejemplo)	Producto de la invención (2º ejemplo)
densidad aparente	0,59 g/ml	0,53 g/ml
Ángulo de inclinación del flujo	37,8°	33,1°
densidad compactada	0,75 g/ml	0,66 g/ml
contenido de agua	0,11 % en peso	0,13 % en peso
Área superficial de BET	1,9 m ² /G	2,6 m ² /G
Distribución de partículas (difracción láser, % vol)	D (0,10): 16µm	D (0,10): 23µm
	D (0.30): 40µm	D (0.30): 72µm
	D (0.50): 64µm	D (0.50): 114µm
	D (0.75): 112µm	D (0.75): 184µm
	D (0.90): 315µm	D (0.90): 269µm

Datos de formación de comprimidos: manitol granulado combinado con Na-CMC reticulada 95:5 (2 ejemplos) en comparación con manitol granulado sin adición de Na-CMC reticulada y en comparación con manitol copulverizado/Na-CMC reticulado 95:5 (proporción en partes en peso)

ES 2 676 288 T3

Producto	Fuerza de presión [kN]	Dureza del comprimido [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [seg]
Producto de la invención 1.Ejemplo	5	50	0,70	113
	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113
Producto de la invención 2. Ejemplo	5	63	0,22	68
	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
1.Ejemplo sin Na-CMC reticulada	5	69	0,51	102
	10	149	0,22	315
	20	212	0,16	257
	30	160	100 (Lids)	203
2. Ejemplo sin Na-CMC reticulada	5	91	0,19	90
	10	169	0,17	324
	20	200	0,20	210
	30	179	74,81 (Lids)	266
Manitol copulverizado con Na-CMC reticulada (AcDiSol tipo SD 711) 95: 5	5	53	0,67	48
	10	107	0,12	199
	20	234	0,05	434
	30	343	0,08	479

Los productos de acuerdo con la invención muestran, en comparación con los tipos de manitol pulverizados sin la adición de Na-CMC reticulada, una dureza del comprimido mejorada, en particular en la región de mayores resistencias a la compresión, sobre todo, no hay "inclinación de cubierta". Además, los tiempos de desintegración de los productos de acuerdo con la invención son significativamente más rápidos.

Aunque un producto copulverizado que contiene 95 partes en peso de manitol y 5 partes en peso de Na-CMC reticulada proporciona una dureza de comprimido similar (y no exhibe "inclinación de cubierta") en comparación con los productos de esta invención, los tiempos de desintegración se incrementan significativamente.

- 5 Tabla de datos: Productos según la invención (2 ejemplos) en comparación con comezclas de tipos de manitol del mercado directamente comprimibles (Pearlitol 200 SD, Pearlitol 300, Mannogem 2080, Mannogem 3215) con Na-CMC reticulada (AcDiSol tipo SD-711) 95: 5 (partes en peso) y en comparación con formulaciones de ODT en comprimidos de copulverización directa que consisten en manitol/crospovidona/acetatos de polivinilo/povidona (Ludiflash).

Producto	Fuerza de presión [kN]	Dureza del comprimido [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [sec]
Producto de la invención 1. Ejemplo	5	50	0,70	113
	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113
Producto de la invención 2. Ejemplo	5	63	0,22	68
	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
Copolverización Manitol/Crospovidona/acetato de polivinilo/povidona (Ludiflash, BASF)	5	39	1,26	53
	10	105	0,25	44
	20	200	0,15	91
	30	225	0,14	186
Comezcla de DC-manitol (Pearlitol 200 SD) con Na-CMC reticulada 95: 5	5	17	4,48	62
	10	51	0,32	62
	20	137	0,15	56
	30	207	0,10	83
Comezcla de DC-manitol (Pearlitol 300 DC, Roquette) con Na-CMC reticulada 95: 5	5	24	3,93	149
	10	56	0,38	138
	20	121	0,21	115
	30	103	75,30 (Lids)	143

Producto	Fuerza de presión [kN]	Dureza del comprimido [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [sec]
Comezcla de manitol DC (Mannogem 2080, SPI) con Na-CMC reticulada 95: 5	5	13	42,00	104
	10	35	2,14	96
	20	70	45,88 (Lids)	75
	30	69	80,54 (Lids)	84
Comezcla de DC-manitol (Mannogem 3215, SPI) con Na-CMC reticulada 95: 5	5	12	95,44	69
	10	38	1,67	66
	20	79	0,42	61
	30	75	85,34 (Lids)	71

5 En comparación con manitol/crospovidona/polivinilacetato/povidona copulverizada (Ludiflash) anunciado para las formulaciones ODT, se pueden obtener comprimidos de desintegración relativamente rápida con el producto de acuerdo con la invención sobre un intervalo de dureza de comprimido más elevado. Además, se puede lograr a fuerzas de presión comparables con el producto de la invención una mayor dureza del comprimido, lo que significa un alivio para el galenista en la formulación de fármacos poco compresibles.

10 El Pearlitol 200 SD, también un manitol pulverizado, muestra en comparación con el producto según la invención un comportamiento pobre de formación de comprimidos, así como los otros tipos de manitol directamente comprimibles sobre base cristalina o granulada, que se caracterizan por propiedades aglutinantes aún peores (especialmente alta friabilidad).

15 Los resultados de los ejemplos precedentes y los ejemplos comparativos se muestran gráficamente en la FIG. 1, en la que el tiempo de desintegración de los comprimidos producidas se representa gráficamente frente a la dureza del comprimido obtenido, es decir, La FIG. 1 muestra la dependencia de los tiempos de desintegración del comprimido en las durezas de comprimido alcanzables con respecto a las 4 fuerzas de presión (5, 10, 20 y 30 kN) de los productos de acuerdo con la invención (2 ejemplos) en comparación con Ludiflash, BASF y mezcla Pearlitol 200 SD; Roquette con Na-CMC reticulada (Ac-Di-Sol Tipo SD-711, FMC BioPolymers) 95: 5. En contraste con las dos comparaciones, los productos de acuerdo con la invención todavía muestran tiempos de desintegración rápidos incluso con durezas de comprimido significativamente mayores.

20 En resumen, con el producto de acuerdo con la invención, se puede obtener un comprimido que es más duro que la técnica anterior con fuerzas de compresión comparables.

Por lo tanto, el material ya muestra muy buenas propiedades de aglomeración en un rango de fuerza de prensado que es preferida para una mayor protección posible de las herramientas de formación de comprimidos y máquinas de formación de comprimidos. La muy buena estabilidad mecánica, medida como la friabilidad significativamente <1%, garantiza un manejo seguro de los compactos.

25 Al mismo tiempo, los tiempos de desintegración son bajos en un amplio rango de dureza en comparación con los comprimidos obtenidos de productos del mercado comercial. El material de acuerdo con la invención es por lo tanto particularmente adecuado para la formulación de composiciones farmacéuticas en procesos directos de formación de comprimidos, en particular para la producción de liberación rápida en comprimidos para la cavidad oral. Áreas superficiales BET: A continuación, se compilan las superficies de las composiciones comparadas determinadas por el método BET. Como se indicó anteriormente, estos valores se presentan como en " BET Surface Area by Nitrogen Absorption, S. Brunauer y et al., Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938" o DIN ISO 9277 ya descritos. Para llevar a cabo las mediciones, se utilizaron equipos de Micromeritics Instrument Corporation (Estados Unidos de América) [ASAP 2420]. Las mediciones se llevaron a cabo mediante el correspondiente método volumétrico con nitrógeno (con un peso de aproximadamente 3g+/-5% con preparación de muestra (calentamiento de 3.0°C/min.) 30 50°C): 10 horas/50°C)

Producto de la invención 1. Ejemplo	1,9 m ² /g
Producto de la invención 2. Ejemplo	2,6 m ² /g
Manitol copulverizado con N-CMC reticulado/AcDuSol tipo SD-711) 95:5	0,5 m ² /g
Copulverización de manitol/crospovidona/acetato de polivinilo/povidona (Ludiflash, BASF)	0,3 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Perlitol 200SD, Roquette) con Na-CMC reticulada 95:5	0,3 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Perlitol 300DC, Roquette) con Na-CMC reticulada 95:5	0,6 m ² /g
Comezcla de manitol DC (Mannogem 2080, SPI) con Na-CMC reticulada 95:5	0,5 m ² /g
Comezcla de DC-manitol (Mannogem 3215, SPI) con Na-CMC reticulada 95:5	0,4 m ² /g

Los datos BET muestran que los productos de acuerdo con la invención se distinguen por un área superficial BET significativamente mayor en comparación con otras combinaciones de tipos de manitol directamente compresibles con desintegrante. Esta área superficial aumentada se asocia con una muy buena compresibilidad de estos materiales de acuerdo con la invención, así como con propiedades de desintegración rápida de los comprimidos desintegrables resultantes.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comezcla para la producción de comprimidos de rápida desintegración en un proceso directo de formación de comprimidos, que consiste en 90-98 partes en peso de un manitol pulverizado y 10-2 partes en peso de una carboximetilcelulosa sódica reticulada, caracterizada porque la comezcla tiene un área superficial BET superior a 1.5 m²/g con un diámetro de partícula promedio (láser) en el rango entre 60 y 200 μm, se puede comprimir para dar comprimidos y, después de la compresión a una fuerza de compresión de 20 kN, se obtienen comprimidos que tienen dureza > 250 N, una friabilidad ≤ 0.14% y un tiempo de desintegración ≤ 70 segundos.
- 10 2. Comezcla para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente en un proceso directo de formación de comprimidos de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de 95 partes en peso de un manitol pulverizado y 5 partes en peso de una carboximetilcelulosa sódica reticulada, caracterizado porque la comezcla tiene un área superficial BET de más de 1.5 m²/g.
- 15 3. Comezcla de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la comezcla tiene un área superficial BET en el intervalo de 1.9 a 4.0 m²/g.
4. Comezcla de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la comezcla tiene un área superficial BET en el intervalo de 1.9 a 2.6 m²/g.
5. Comezcla de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizada por una densidad aparente de 0.45 a 0.60 g/ml, una densidad compactada de 0.60 a 0.75 g/ml, un ángulo de reposo de 30 a 38°.
- 20 6. Comezcla de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por un diámetro medio de partícula (láser) en el intervalo entre 64 y 114 μm.
7. Comezcla de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 que tiene un contenido de agua <1% en peso.
8. Formulaciones de comprimidos que comprenden compuesto activo y/o saborizante, preparadas usando una comezcla de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1-7 como material de soporte.
- 25 9. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de formulaciones de comprimidos que comprenden vitaminas, sustancias minerales, oligoelementos, constituyentes alimenticios funcionales.
10. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de formulaciones de comprimidos que comprenden constituyentes de plantas y extractos de plantas.
- 30 11. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de formulaciones de comprimidos que comprenden colorantes sintéticos y naturales, aromatizantes naturales y similares a los naturales y otras sustancias que proporcionan sabor, tales como, por ejemplo, edulcorantes del grupo aspartamo, sacarina, acesulfamo K, neohesperidina DC, sucralosa, taumatina y esteviósido, o sabores de frutas, sabores de menta, mentol, ácidos de frutas del grupo de ácido cítrico y ácido tartárico o extractos de plantas que proporcionan sabor.
- 35 12. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de formulaciones de comprimidos que comprenden sustancias que tienen una acción farmacológica, tales como, por ejemplo, antiácidos, antiinfecciosos, también para acción local en el área de la boca y la garganta, analgésicos, incluidos opioides, antialérgicos, antieméticos, agentes antidiarreicos.

Fig. 1

