

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 438**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2008 PCT/US2008/005978**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008 WO08140772**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2008 E 08767661 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 2155159**

54 Título: **Formulación robusta de comprimidos de desintegración rápida**

30 Prioridad:

08.05.2007 US 928125 P

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

02.03.2020

73 Titular/es:

**HERCULES LLC (100.0%)
500 Hercules Road
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

DURIG, THOMAS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 745 438 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación robusta de comprimidos de desintegración rápida

5 **Campo de la invención**

Se proporciona una formulación de comprimido que se desintegra rápidamente y es poco friable. La formulación del comprimido comprende: un aglutinante de etilcelulosa que se formula conjuntamente con los desintegrantes típicos y otros adyuvantes comunes para comprimidos, tales como cargas y lubricantes para comprimidos y adyuvantes de flujo. Cuando se probó, el comprimido producido a partir de la formulación exhibió una friabilidad de aproximadamente el 5 % o menos y se desintegró en menos de aproximadamente 60 segundos.

Antecedentes de la invención

15 Los comprimidos o formas de dosificación oral de desintegración rápida o disolución rápida que están destinados a romperse rápidamente y administrar un ingrediente activo en la cavidad oral están ganando importancia como vehículo para administrar ingredientes activos nutracéuticos y farmacéuticos, especialmente en poblaciones pediátricas y geriátricas. En general, se espera que dichos comprimidos tengan un tiempo de residencia muy corto en la boca. Por lo tanto, deben desintegrarse en menos de 60 segundos y más idealmente en menos de 30 segundos cuando se prueban utilizando una prueba de desintegración de comprimidos USP estándar. Además, los comprimidos no deben proporcionar una sensación en la boca desagradable, no deben ser excesivamente duros, en caso de que se mastiquen, y tampoco deben tener un sabor desagradable. Desde el punto de vista de la fabricación, es deseable que la formulación del comprimido produzca comprimidos mecánicamente robustos con baja friabilidad y sea directamente compresible, evitando así el coprocesamiento que consume mucho tiempo, como las etapas de granulación, el secado por pulverización y la liofilización. Una friabilidad deseable se puede definir como menos del 1 % e idealmente menos del 0,5 % de pérdida de peso al desgaste en un friabilador convencional.

Es común combinar un ingrediente activo con cargas de comprimidos solubles, especialmente alcoholes de azúcar (polioles), ya que muchos de estos no solo son solubles y comprimibles, sino que también proporcionan una sensación en la boca agradable y también pueden proporcionar un efecto edulcorante no calorigénico. Los polioles utilizados con frecuencia incluyen manitol, xilitol, sorbitol y lactiol. Otras cargas de comprimidos solubles incluyen azúcares solubles y derivados de almidón tales como sacarosa, lactosa, dextrosa, maltodextrina, isomalta y polidextrosa.

35 Habitualmente, la carga soluble, como un alcohol de azúcar, se combina además con un alto nivel (5 % o más en peso) de un desintegrante hidrófilo, altamente hinchable, como povidona reticulada (crospovidona), carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio), carboximetilalmidón sódico reticulado (glicolato de almidón sódico) o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

40 Sin embargo, cuando se usa este enfoque de formulación para hacer comprimidos directamente comprimibles, es difícil minimizar simultáneamente los tiempos de desintegración, friabilidad e higroscopicidad. Por ejemplo, los desintegrantes como clase generalmente son poco compresibles y tienen una baja eficiencia de unión a comprimidos y son muy higroscópicos. Al aumentar la cantidad de desintegrante para acortar el tiempo de desintegración, los comprimidos resultantes exhiben una mayor higroscopicidad y una menor compactabilidad con una mayor friabilidad. Además, en la compresión directa y sin aditivos como aglutinantes, la mayoría de las cargas de comprimidos adecuadas, como se ha mencionado anteriormente, tienden a producir solo comprimidos marginalmente robustos. La adición de aglutinantes de comprimidos solubles en agua comunes como la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o la povidona (PVP) tiende a ser ineficaz o dar lugar a tiempos de desintegración más largos a medida que el aglutinante desarrolla viscosidad, gelifica y retrasa la ruptura del comprimido húmedo.

En resumen, las desventajas comunes de las formulaciones anteriores son que, debido a la naturaleza de los materiales utilizados, estas formulaciones tienden a ser higroscópicas y también son relativamente poco compactables, lo que resulta en problemas de estabilidad, friabilidades altas y propiedades de manejo mecánico relativamente pobres en comparación con los comprimidos de liberación inmediata tradicionales directamente comprimidos. Como muchos fármacos son pobremente comprimibles directamente, el rendimiento de los comprimidos empeora a medida que aumenta la proporción de fármaco en el comprimido. Por lo tanto, se deben tomar precauciones especiales durante la manipulación y el envasado en masa de comprimidos de desintegración rápida para proteger estos comprimidos de la humedad atmosférica excesiva y de las fuerzas mecánicas excesivas.

60 Se han desarrollado varias estrategias de formulación. En la Solicitud de Patente Internacional WO2006058250 A1, se describe una formulación de comprimido oral de desintegración rápida que comprende una combinación de dos alcoholes de azúcar que se procesan conjuntamente para producir partículas no filamentosas. Esta mezcla se combina con un tercer alcohol de azúcar suplementario, desintegrantes y otros componentes como adyuvantes de flujo. La formulación produce comprimidos de desintegración rápida con baja friabilidad.

En la Patente de EE.UU n.º 6.284.272 se enseñado el uso de agentes efervescentes que resultan en una rápida ruptura del comprimido en contacto con la saliva. Sin embargo, los agentes efervescentes generalmente son una combinación de ácidos y bases que desestabiliza muchos ingredientes activos.

5 La Patente de EE.UU n.º 5.631.023 enseña un comprimido de desintegración rápida hecho de una mezcla liofilizada de activos y excipientes. Al liofilizar la formulación del comprimido, la formulación se vuelve amorfa y altamente porosa y, por lo tanto, extremadamente soluble en agua. Sin embargo, la liofilización es un proceso especializado y que requiere mucho tiempo, y los comprimidos resultantes son extremadamente higroscópicos, lo que requiere precauciones adicionales de fabricación y empaquetado para el control de la humedad.

10 La Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 20030138369A1 describe un grado de metasilicato de calcio con baja relación de aspecto de partículas y altas características de absorción de aceite o agua. Según la bibliografía del fabricante, estos productos de metasilicato de calcio funcionan como coagentes en concierto con otros desintegrantes conocidos cuando se usan a niveles de hasta el 30 % en formulaciones de disolución rápida. Sin embargo, la adición de metasilicato de calcio puede provocar la pérdida de robustez y compactabilidad del comprimido. Se encuentra un efecto similar cuando el metasilicato de calcio se combina con fosfato dicálcico como se ilustra en el Ejemplo 6 de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20050244343A1. También debe tenerse en cuenta que el silicato de calcio en general se caracteriza por un pH de superficie alcalina que puede ser perjudicial para la estabilidad de los fármacos lábiles a compuestos alcalinos. También se ha descrito el uso similar de otros aditivos inorgánicos como el dióxido de titanio, sílice o carbonato de calcio en combinación con un desintegrante y un alcohol de azúcar, como en la Solicitud de Patente Internacional WO 2005110376 A3.

15 La Patente de EE.UU n.º 5747068 enseña materiales que se usan en comprimidos fácilmente solubles que incluyen almidones especialmente modificados para comprimidos de disolución rápida. Además, se pueden encontrar numerosas formulaciones que se desintegran rápidamente para medicamentos específicos en la bibliografía. Por ejemplo, la Patente de EE.UU n.º 5747068 describe adicionalmente comprimidos dispersables que comprenden fluoxetina y diversos desintegrantes y cargas solubles.

20 La Patente de EE.UU. n.º 6.592.901 enseña una composición farmacéutica en forma de dosificación compuesta de etilcelulosa que tiene un límite inferior del rango de etoxilo del 49,6 % y una viscosidad de menos de 53 cps. Esta forma de dosificación farmacéutica es altamente compresible y compactable y es capaz de formar comprimidos o gránulos más duros con un buen retardo de liberación. La técnica anterior relevante adicional incluye la Patente de EE.UU. 2005/019398 A1 que describe composiciones de comprimidos que se desintegran rápidamente.

25 Sigue existiendo la necesidad de una formulación de comprimido de baja friabilidad, mecánicamente robusta y de rápida desintegración, para la administración rápida y efectiva de un ingrediente activo en la cavidad oral.

Breve descripción de la invención

30 La presente invención, como se define en la reivindicación 1, se refiere al uso de etilcelulosa (EC) como aglutinante de comprimidos inerte e insoluble en agua a niveles de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20 % en peso para comprimidos de desintegración rápida. La EC es bien conocida por sus propiedades retardadoras de liberación de fármacos y su uso en comprimidos de matriz hidrófoba no desintegrante. Sin embargo, la presente invención se refiere al uso de EC en una forma de dosificación que generalmente se entiende que requiere una desintegración rápida y una alta solubilidad en agua, lo cual es sorprendente, especialmente en el uso relativamente alto de los niveles de aglutinante (por ejemplo, el 15 % en peso de la formulación del comprimido).

35 Más en particular, la presente invención se refiere a una formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable que comprende aproximadamente del 1 al 20 % en peso de un aglutinante de etilcelulosa y aproximadamente del 2 al 15 % en peso de un desintegrante. El aglutinante de etilcelulosa tiene un contenido de etoxilo en el rango del 44 al 54,9 % y una viscosidad en solución del 5 % en el rango de aproximadamente 3 a 200 cps en una mezcla de disolventes de tolueno:etanol a 80:20. El desintegrante se selecciona del grupo que consiste en povidona reticulada, croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada), almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y guar.

40 La presente invención también se refiere a un método para producir un comprimido de desintegración rápida y poco friable. El método comprende las etapas de obtener y mezclar un aglutinante de etilcelulosa, un desintegrante, y opcionalmente una carga y un adyuvante de flujo para producir una mezcla. Coprocesar la mezcla y comprimir la mezcla coprocesada para formar el comprimido de desintegración rápida y poco friable. El coprocesamiento se puede realizar mediante molienda conjunta, compactación por rodillo o mediante la aglomeración húmeda de la mezcla. Se puede añadir un lubricante a la mezcla antes de la compresión en forma de comprimido.

45 El comprimido de desintegración rápida y poco friable de la presente invención también se puede combinar con al menos un ingrediente farmacéutico activo.

65

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que la EC, un éter de celulosa hidrófobo insoluble en agua, que se usa comúnmente como agente retardante de liberación de fármacos en recubrimientos de película de barrera o comprimidos de matriz hidrófoba no desintegrante, puede actuar como aglutinante sinérgico de comprimidos para las formulaciones de comprimidos de desintegración rápida. La EC, un aglutinante de comprimidos no reactivo, no higroscópico, puede mezclarse en seco o coprocesarse fácilmente (por ejemplo, mediante molienda conjunta o mediante el uso de técnicas de aglomeración que incluyen, entre otras, compactación por rodillos y granulación en mojado) con otros componentes de formulación para proporcionar los atributos combinados de desintegración rápida (menos de 60 segundos y frecuentemente menos de 20 segundos), inactividad relativa, pH cercano a la neutralidad, facilidad de fabricación mediante la tecnología convencional de comprimidos de compresión directa, y alta robustez del comprimido, definida por una baja friabilidad del comprimido (menos del 1 % y frecuentemente menos del 0,5 % de friabilidad en peso).

La invención también proporciona formulaciones de comprimidos con baja higroscopicidad antes de la compresión en comprimidos y los comprimidos también tienen muy baja higroscopicidad, a pesar de la rápida dispersión en agua. La absorción de humedad típica es inferior al 2 % (en peso seco) con una humedad relativa del 50 % y 25 °C.

La etilcelulosa (EC) es un éter de celulosa que es versátil con muchos usos. Una EC preferida se describe en la Patente de EE.UU. n.º 6592901, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Los siguientes tipos de grado de EC están disponibles en el mercado en Hercules Incorporated:

Tipo	Contenido de etoxi (%)	Grado de sustitución (GS)
K	45,0-47,3	2,22-2,41
N	48,0-49,5	2,46-2,58
T	49,6-51,5	2,58-2,73
X	50,5-52,5	2,65-2,81

Los tipos K, N y T de EC se usan en aplicaciones de alimentos y en contacto con alimentos. Más específicamente, K y T se usan para alimentos y contacto, como papel o cartón en contacto con alimentos. Se usaron tipos N como aglutinante o recubrimiento en aplicaciones farmacéuticas. El tipo X se usa en tintas y otras aplicaciones industriales. Si bien cualquier grado de EC es útil en esta invención, se prefiere especialmente el uso de grados de compresión directa optimizados tales como EC de alto contenido de etoxilo y baja viscosidad (grado P10 EC Pharm, disponible en Aqualon Division, una unidad de negocios de Hercules Incorporated). Este tipo de EC combina una alta compresibilidad con buenas características de flujo de polvo. En las formulaciones de comprimidos de la presente invención también son útiles otros grados de EC disponibles en el mercado con menor contenido de etoxilo y menor o mayor viscosidad (como N7, N10, N14, N22, N50 y N100 Pharm grado EC, todos disponibles en Aqualon Division, una unidad de negocios de Hercules Incorporated), aunque posiblemente sean menos efectivos que el grado T10 EC Pharm.

Es bien conocido en la técnica cómo preparar EC. Normalmente, se usan forros de algodón de grado químico o pulpa de madera para preparar EC. La secuencia de reacciones químicas es similar a la de la metilación de la celulosa. En la práctica comercial, se usan concentraciones de hidróxido de sodio del 50 % o más para preparar la celulosa alcalina. Se pueden usar adiciones por etapas de hidróxido de sodio sólido durante las reacciones para reducir las reacciones secundarias. Se añade cloruro de etilo a la celulosa alcalina en reactores revestidos de níquel a 90-150 °C y 828 a 965 kPa (120 a 140 psi) durante 6-12 horas. Se pueden usar diluyentes tales como benceno o tolueno. Al final de la reacción, los volátiles como el cloruro de etilo, éter dietílico, etanol y el diluyente se recuperan y se reciclan. La etilcelulosa en solución se precipita en forma de gránulos con una recuperación adicional de los disolventes portadores. El lavado con agua completa el procesamiento. El control de las impurezas metálicas es importante para lograr la estabilidad durante el almacenamiento. También se pueden incorporar antioxidantes para inhibir la pérdida de viscosidad.

Si bien cualquier grado de EC es útil en esta invención, una EC de uso preferido en la presente invención tiene un contenido de etoxilo más alto (mayor al 49,6 %) y simultáneamente una baja viscosidad (menos de 53 cps) y el tamaño promedio de partícula es mayor de 50 micrómetros.

La EC de uso preferido en la presente invención tiene un límite inferior de contenido de etoxilo del 49,6 %, preferiblemente del 49,8 %, y más preferiblemente del 50,0 %. El límite superior del contenido de etoxilo de la EC es del 54,88 %, preferiblemente del 53,0 % y más preferiblemente del 52,0 %. La viscosidad de la EC es inferior a 53,0 cps, preferiblemente inferior a 25 cps y más preferiblemente inferior a aproximadamente 17 cps, con un límite inferior de aproximadamente 3 cps.

El aglutinante de EC se formula conjuntamente con los desintegrantes típicos y otros adyuvantes comunes para comprimidos, tales como cargas y lubricantes para comprimidos y adyuvantes para el flujo. Los desintegrantes típicos incluyen y pueden seleccionarse del grupo que consiste en povidona reticulada, croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada), almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y guar.

La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede definirse como que tiene un contenido de hidroxipropoxilo en el intervalo del 5,0 al 16,0 % en peso y un grado promedio aparente de polimerización en el intervalo de 350 a 700. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se describe en la Patente de EE.UU n.º 6380381, incorporada en el presente documento como referencia.

5 Las cargas adecuadas incluyen sacarosa, lactosa, dextrosa, manitol, xilitol, sorbitol, lactiol, maltodextrina, isomalta, polidextrosa, almidón y celulosa microcristalina. Los lubricantes y los adyuvantes de flujo incluyen estearatos metálicos, tales como estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicoles, aminoácidos, estearil fumarato, talco y dióxido de silicio coloidal.

10 Otros aditivos que se usan habitualmente en pequeñas cantidades pero que son importantes para las mejoras organolépticas incluyen edulcorantes, aromatizantes, agentes enmascarantes del sabor y colorantes. Ejemplos de edulcorantes incluyen sucralosa, sacarina de sodio, acesulfamo K y aspartamo. Ejemplos de aromatizantes y agentes enmascarantes incluyen extractos de menta, cítricos y vainilla, derivados de aminoácidos tales como derivados basados en ácido glutámico. La anterior no pretende ser una lista exhaustiva de posibles adyuvantes de mejora organoléptica.

15 Los niveles de uso adecuados de EC son del 1-20 %, más preferiblemente del 3-18 % y lo más preferiblemente del 5-15 %.

20 Los niveles de uso adecuados para el desintegrante son del 2-15 %, más preferiblemente del 3-12 % y lo más preferiblemente del 5-10 %.

25 Los niveles de lubricante adecuados varían del 0,1 % al 2,5 %. Más preferiblemente del 0,25 al 2,0 % y lo más preferiblemente del 0,5 % al 1,5 %.

30 Si bien cualquier grado de EC es útil en esta invención, se prefiere especialmente el uso de grados de compresión directa optimizados tales como EC de alto contenido de etoxilo y baja viscosidad (grado P10 EC Pharm, disponible en Aqualon Division, una unidad de negocios de Hercules Incorporated). Este tipo de EC combina una alta compresibilidad con buenas características de flujo de polvo. Otros grados de EC disponibles en el mercado con menor contenido de etoxilo y menor o mayor viscosidad (como N7, N10, N14, N22, N50 y N100 Pharm grado EC, todos disponibles en Aqualon Division, una unidad de negocios de Hercules Incorporated), aunque posiblemente menos efectivos que el grado T10 EC Pharm, también son útiles en las formulaciones de comprimidos de la presente invención.

35 La formulación de comprimidos de desintegración rápida y poco friable de la presente invención también se puede combinar con un ingrediente farmacéutico activo o medicamentos para preparar una formulación adecuada para la formación de comprimidos o granulación. Uno o más ingredientes farmacéuticos activos pueden combinarse en una sola forma de dosificación, dependiendo de la compatibilidad química de los ingredientes activos combinados y la capacidad de obtener la velocidad de liberación deseada de la forma de dosificación para cada ingrediente activo. La determinación de la cantidad efectiva del medicamento por unidad de dosificación se determina fácilmente por médicos expertos.

40 Los tipos representativos de ingredientes farmacéuticos activos incluyen antiácidos, sustancias antiinflamatorias, antiinfecciosos, psicotrópicos, antimaníacos, agentes antiparkinsonianos, agentes antialzheimer, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, suplementos nutricionales, sedantes gastrointestinales, preparaciones antidiarreicas, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores y tratamientos para la migraña, anticoagulantes y antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, anti-náuseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes híper- e hipoglucémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y nutricionales, medicamentos contra la obesidad, medicamentos anabólicos, medicamentos eritropoyéticos, antiasmáticos, expectorantes, supresores de la tos, mucolíticos, medicamentos antiuricemiantes, analgésicos tópicos, anestésicos locales, medicamentos polipéptidos, medicamentos contra el VIH, agentes antidiabéticos, quimioterapéuticos y antineoplásicos.

55 Ejemplos de ingredientes farmacéuticos activos específicos incluyen hidróxido de aluminio, prednisolona, dexametasona, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, dinitrato de isosorbida, ácido nicotínico, tetraciclina, ampicilina, dextbromfeniramina, clorfeniramina, pseudodefdrina albuterol, loratadina, teofilina, ácido ascórbico, tocoferol, piridoxina, metoclopramida, hidróxido de magnesio, verapamilo, clorhidrato de procainamida, propranolol, captopril, ergotamina, furazepam, diazepam, carbonato de litio, insulina, furosemida, hidroclorotiazida, guaifenesina, dextrometorfano, benzocaína, ondansetrón, cetirizina, dimenhidrinato, difenhidramina, vitamina B12, famotidina, ranitidina, omeprazol, rabeprazol, esomeprazol, sildenafil, tadalafil, atorvastatina, simvastatina, valsartán, losartán, donepezilo, galantamina, rivastigmina, carbidopa, levodopa, sertalina, pramipexol y ropinirol. Debe entenderse que en la presente invención pueden usarse cualquier ingrediente farmacéutico activo que sea física y químicamente compatible con la EC de la presente invención y otros ingredientes de forma de dosificación.

65

En los ejemplos mencionados a continuación, se encontró que un nivel de CMC reticulado del 5 % en peso de la formulación total era altamente efectivo, produciendo una desintegración rápida y baja friabilidad. Sin embargo, se espera que, dependiendo de los requisitos de formulación, por ejemplo, solubilidad del fármaco, carga y tiempo de desintegración deseado, el nivel de desintegración pueda variar entre el 2 y el 15 % en peso de la formulación. Sin embargo, una ventaja distintiva de la presente invención es que, a pesar de que una formulación contiene un 25 % de un fármaco hidrófobo, dimenhidrinato, el comprimido se desintegra en 15 segundos, mientras que solo requiere un 5 % en peso de desintegrante (bajos niveles de desintegrante en combinación con una EC no higroscópica, por tanto, disminuyen la higroscopicidad de la formulación general).

De manera similar, se encontró que un nivel de EC T10 del 5-10 % en peso es altamente efectivo para reducir la friabilidad del comprimido y mantener un tiempo de desintegración bajo. Sin embargo, se entiende que dependiendo de las características de la formulación, especialmente las características de compacidad y las propiedades mecánicas y la dosis del fármaco, el nivel de aglutinante EC puede variar del 1 al 20 % en peso de la formulación total.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la invención, estando las partes y porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos

MÉTODOS CONVENCIONALES PARA DETERMINAR LAS PROPIEDADES

Contenido de etoxilo

De acuerdo con la norma ASTM D4794, el contenido de etoxilo se determinó mediante un método de tubo de Zeisel (sellado) haciendo reaccionar la EC con ácido yodhídrico, liberando un mol de yoduro de etilo por cada mol de sustitución de etoxilo en la cadena de celulosa. El yoduro de etilo se extrajo luego con o-xileno y se cuantificó por cromatografía de gases usando tolueno como patrón interno. A continuación se detalla un conjunto típico de aparatos, reactivos y procedimientos para esta prueba:

Aparato

1. Cromatógrafo de gases, Perkin-Elmer 900, o equivalente equipado con detector de conductividad térmica, registrador gráfico e integrador.
2. Columna de acero inoxidable de 6' x 1/8" empaquetada con SP-2100 al 10 % en 100/120 Supelcoport, Supelco, Inc., Bellefonte, Pa. Al recibirlas, las columnas se acondicionaron durante la noche a 200 °C.
3. Viales para reactivos, 5 ml, equipados con válvulas mininert. (Pierce Chemical Co., n.º 13223 y n.º 10135).
4. Módulo de calentamiento Silli-Therm, 110 v, 19791, Pierce Chemical Co., Rockford, III.
5. Reacti-Bar 21 (6) 19785, Pierce Chemical Co., Rockford, III.
6. Tapa, acero inoxidable, fabricada para cubrir seis (6) unidades de Reacti-Bar 21 en el módulo de calentamiento Silli-Therm
7. Dispensador de 0-5 ml, Labindustries Repipet, o equivalente. Jeringa, 100 µl, Hamilton 710 N o equivalente.
8. Jeringa, juego ajustable Hamilton para administrar inyecciones de 1,0 µl.
9. Juego de micropipeta ajustada para administrar 2,0 ml (producto Lancer n.º 8885-890007).
10. Balanza: 0,0001 g de legibilidad; 0,0002 g de exactitud.

Reactivos

1. Yodoetano, grado reactivo (yoduro de etilo)
2. Tolueno, grado reactivo
3. O-xileno, grado reactivo
4. Ácido yodhídrico, solución al 57 % en agua.

Parámetros del cromatógrafo de gas e integrador

Horno	130 °C
Puerto de inyección	200 °C
Detector de corriente	175 mA
Tasas de flujo: helio	30 ml/min

ES 2 745 438 T3

Temperatura del detector	250 °C
Atenuación	3
Velocidad de la carta	1,0
Anchura del pico	0,04
Límite	4

Los parámetros del integrador se proporcionan para el Reporting Integrator Model 3390A de Hewlett Packard.

Procedimiento

- 5
1. Secado alrededor de 0,5 gramos de muestra en horno a 105 °C durante 1 hora.
 2. Ajuste de la temperatura del bloque de calentamiento a 150 °C.
 - 10 3. En un vial de reactivo tarado de 5 ml, se pesaron 0,05-0,08 gramos de muestra enfriada. Se registró el peso al 0,0001 gramo más cercano, las muestras se procesaron por duplicado o por triplicado.
 4. Se añadieron 2 ml de ácido yodhídrico usando una pipeta de transferencia. Muestra tapada.
 - 15 5. Se añadieron 2 ml de solución de patrón interno utilizando el dispensador de repipeteo o equivalente.
 6. Los viales se taparon inmediatamente con tapas de válvulas mininert y los viales se agitaron. Se controló la temperatura del bloque a 180 +/- 5 °C con un termómetro.
 - 20 7. Los viales se pusieron en el bloque y se reemplaza la cubierta de metal. Las muestras se guardan detrás del escudo de seguridad mientras se calienta.
 8. La temperatura del bloque se mantuvo a 150 +/- 5 °C durante dos horas.
 - 25 9. Se retiraron los viales y se dejaron enfriar a temperatura ambiente.
 10. Se agita vigorosamente cada muestra y se deja reposar durante unos 20 minutos.
 - 30 11. Se cromatografía 1,0 µl de la capa de disolvente superior de cada muestra en el cromatógrafo de gases.

Viscosidad

35 La viscosidad se determinó preparando una solución al 5 % de EC en una mezcla disolvente de tolueno:etanol (80:20). La viscosidad de la solución se midió usando un viscosímetro capilar horizontal de Hercules (según la norma ASTM D914-00, 33.1). La lista de aparatos, reactivos y procedimientos se describe a continuación.

Aparato

- 40 1. Balance, 0,1 g. exactitud.
2. Bureta (opcional) capaz de administrar 111,8 ml.
3. Baño, temperatura constante mantenida a 25 °C.
- 45 4. Ocho onzas, boca ancha, botella con tapón de rosca con tapa.
5. Celofán u otro forro adecuado para la tapa de la botella.
- 50 6. Viscometer, viscosímetro capilar horizontal de Hercules - Calibrado para dar lecturas de viscosidad en centipoise.
7. Termómetro, marcado en subdivisiones de 0,1 °C.
8. Agitador.

Reactivos

- 55 1. Alcohol etílico, grado SDA 2B-3.
- 60 2. Tolueno, que cumple con la especificación ASTM D 362.

3. Disolvente de tolueno:alcohol, 80:20 en peso.

Procedimiento

- 5
1. Se determinó la temperatura del disolvente 80:20 que se utilizará. La temperatura del disolvente debe estar entre 20 y 30 °C si se utiliza la bureta de 111,8 ml en esta determinación.
 2. Se pesaron 5,0 g de muestra al 0,1 g más cercano.
 3. Se midieron 111,8 ml de disolvente 80:20 de la bureta (el equivalente a 95,0 gramos de disolvente) en una botella de 8 oz. Se añadió la muestra al disolvente, haciendo un esfuerzo para dispersar la muestra y evitar la formación de grumos. Se cubrió el cuello de la botella con una hoja de celofán y se aplicó el tapón de rosca.
 4. Se puso la muestra en un agitador y se permite que se agite hasta que se completa la disolución.
 5. Se puso la botella en un baño a 25 °C durante 30 minutos y la solución no tiene burbujas de aire.
 6. Con el viscosímetro en la posición elevada (depósito vertical), se llenó el depósito hasta la marca grabada. Se aseguró de que no quedara aire atrapado en la muestra. Se puso un dedo sobre el extremo del capilar. Se soltó el aparato ortopédico y se bajó cuidadosamente el viscosímetro a la horizontal. (Era esencial que se permitiera que el líquido llegara a un nivel de equilibrio antes de poner el dedo sobre el extremo del capilar y bajarlo a la horizontal).
 7. Se soltó el dedo y se midió el tiempo para que el líquido fluya desde la primera a la segunda marca en el tubo capilar. Se reporta como tiempo t.
 8. Se calcula la viscosidad de la siguiente manera: $N = td/D$ donde: N = viscosidad, cps. t = tiempo de flujo para la muestra. d = densidad de la solución de muestra a 25 °C (0,86). D = densidad del aceite utilizado para la calibración del viscosímetro.
- 10
- 15
- 20
- 25 La friabilidad se mide poniendo una muestra de 20 comprimidos pesada con precisión en el tambor de un friabilador convencional tipo Roche y girando el tambor durante 250 rotaciones. El porcentaje de friabilidad se calcula como porcentaje de pérdida de peso de los comprimidos sin polvo después de la rotación en relación con la misma muestra de comprimidos antes de la rotación en el friabilador.
- 30 El tiempo de desintegración se mide poniendo 6 comprimidos en un aparato de desintegración USP convencional sin insertos de disco. A continuación, los comprimidos se sumergen y se intercambian en una solución tampón de fosfato a pH 6,8 (como se define en la USP) y se observan y cronometran cuidadosamente. El tiempo de desintegración se registra como el tiempo en donde no queda ningún núcleo de comprimido discernible y todas las piezas del comprimido desintegrado han caído a través de la pantalla de malla de la celda de desintegración. La temperatura de la solución de prueba es de 37 °C +/- 1 °C.
- 35

Formulación y fabricación de comprimidos

40 Para todos los ejemplos, los diversos componentes de la formulación, con excepción del estearato de magnesio y el ácido esteárico, se mezclaron primero en seco en un mezclador Patterson-Kelly tipo V durante 15 minutos. A continuación se añadieron estearato de magnesio y ácido esteárico a la mezcla a través de un tamiz de malla 20, y a continuación se mezcló toda la masa durante otros 3 minutos. A continuación, los comprimidos se comprimieron directamente a 37 rpm en una prensa Manesty Beta instrumentada, equipada con herramientas cóncavas convencionales de ¼", excepto donde se indica una herramienta más grande. Se estableció un peso objetivo de 100

45 mg, excepto donde se indica un peso diferente. Los comprimidos se comprimieron a 5 kN y aproximadamente 8 kN de fuerza de compresión para ejemplos usando herramientas cóncavas convencionales de ¼". Para herramientas más grandes, se utilizó una fuerza de compresión de 15, 20 y 25 kN. La resistencia al aplastamiento del comprimido se determinó comprimiendo diametralmente comprimidos usando un medidor de dureza Key Pharmatest HT500S.

50 **Ejemplo comparativo 1**

Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco sin EC y a continuación se comprimió en comprimidos de 100 mg como formulación de control:

	Partes en peso
Dimenhidrinato	25
Manitol granular	69,25
Croscarmelosa sódica	5
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

55 Tabla 1. Resistencia resultante al aplastamiento, friabilidad y tiempos de desintegración para la formulación de control en el ejemplo 1. Los comprimidos se prepararon a una fuerza de compresión de 5 kN y 8 kN usando una prensa rotatoria de comprimidos.

60

Tabla 1

Atributo	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN
Fuerza de trituración (kP)	0,8	1,0
Friabilidad (%)	33 %*	18 %*
Tiempo de desintegración (s)	14	15

* Comprimidos cubiertos (deslaminados) en pruebas de friabilidad.

La combinación de manitol y croscarmelosa fue capaz de proporcionar una desintegración relativamente rápida de un comprimido que comprende el 25 % de un fármaco poco soluble, dimenhidrinato. Sin embargo, la friabilidad del comprimido fue inaceptablemente alta con una pérdida de peso del 9 %.

Ejemplo comparativo 2

Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como anteriormente, sin embargo, se añadió un aglutinante soluble en agua de baja viscosidad hidroxipropilcelulosa Klucel® EXF Pharm, disponible en Aqualon Division, se añadió una unidad de negocios de Hercules Incorporated y se comprimió en comprimidos de 100 mg:

	Partes en peso
Dimenhidrinato	25
Hidroxipropilcelulosa	15
Manitol granular	54,25
Croscarmelosa	5
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

Tabla 2. Resistencia resultante al aplastamiento, friabilidad y tiempos de desintegración para la formulación de control en el ejemplo 2. Los comprimidos se prepararon a una fuerza de compresión de 5 kN y 8 kN usando una prensa rotatoria de comprimidos.

Tabla 2

Atributo	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN
Fuerza de trituración (kP)	3,24	4,72
Friabilidad (%)	0,16	0
Tiempo de desintegración (s)	185	200

La adición de hidroxipropilcelulosa fue muy efectiva para reducir la friabilidad y mejorar la resistencia del comprimido, pero produjo tiempos de desintegración superiores a 180 segundos.

Ejemplo 1.

Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como en el ejemplo comparativo 2 anterior; sin embargo, en lugar de hidroxipropilcelulosa, T10 Pharm EC insoluble en agua, disponible en Aqualon Division, una unidad de negocios de Hercules Incorporated, se sustituyó en la composición y se introdujo en comprimidos de 100 mg:

	Partes en peso
Dimenhidrinato	25
T10 Pharm EC	15
Manitol granular	54,25
Croscarmelosa	5
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

Tabla 3. Resistencia al aplastamiento, friabilidad y tiempos de desintegración resultantes para la formulación de control en el ejemplo 1. Los comprimidos se prepararon a una fuerza de compresión de 5 kN y 8 kN usando una prensa rotatoria de comprimidos.

Tabla 3

Atributo	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN
Fuerza de trituración (kP)	2,1	3,3
Friabilidad (%)	0,3 %	5 %
Tiempo de desintegración (s)	15	22

La sustitución de hidroxipropilcelulosa con T10 Pharm EC fue eficaz para mantener la baja friabilidad y la resistencia mejorada del comprimido en relación con el control, y también fue eficaz para mantener un tiempo de desintegración

rápida de menos de 30 segundos.

Ejemplo 2.

- 5 Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como en el ejemplo 1 anterior, sin embargo, en lugar del 15 % de T10 Pharm EC insoluble en agua, solo se incluyó el 10 % de T10 Pharm EC y se comprimió en comprimidos de 100 mg:

	Partes en peso
Dimenhidrinato	25
T10 Pharm EC	10
Manitol granular	59,25
Croscarmelosa	5
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

- 10 Tabla 4. Resistencia al aplastamiento, friabilidad y tiempos de desintegración resultantes para la formulación de control en el ejemplo 2. Los comprimidos se prepararon a una fuerza de compresión de 5 y 8 kN usando una prensa rotatoria de comprimidos.

Tabla 4

Atributo	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN
Fuerza de trituración (kP)	1,66	2,68
Friabilidad (%)	3,5	0,1
Tiempo de desintegración (s)	14	14

- 15 La reducción del componente EC del 15 % al 10 % no comprometió la baja friabilidad del comprimido al tiempo que proporcionaba tiempos de desintegración rápidos similares a los del control.

Ejemplo 3.

- 20 Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como anteriormente en el ejemplo 2, sin embargo, en lugar del 10 % de T10 Pharm EC insoluble en agua, solo se incluyó el 5 % de T10 Pharm EC y se comprimió en comprimidos de 100 mg:

	Partes en peso
Dimenhidrinato	25
T10 Pharm EC	5
Manitol granular	64,45
Croscarmelosa	5
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

- 25 Tabla 5. Resistencia al aplastamiento, friabilidad y tiempos de desintegración resultantes para la formulación de control en el ejemplo 3. Los comprimidos se prepararon a una fuerza de compresión de 5 kN y 8 kN usando una prensa rotatoria de comprimidos.

Tabla 5

Atributo	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN
Fuerza de trituración (kP)	1,38	2,3
Friabilidad (%)	2,76	0,6
Tiempo de desintegración (s)	18	17

- 30 La reducción del componente EC del 10 % al 5 % nuevamente permitió mejoras significativas en la friabilidad del comprimido en relación con el control en el ejemplo comparativo 1, mientras se mantenían tiempos de desintegración rápida por debajo de 30 segundos.

Ejemplo 4.

- 35 Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como en el ejemplo 2 anterior, sin embargo, en lugar de dimenhidrinato, se incluyó una granulación de acetaminofeno directamente comprimible (pregranulado) al 25 %.
- 40 El peso del comprimido aumentó de 100 mg usados en los ejemplos comparativos 1-2 y ejemplos 1-3 a 120 mg:

	Partes en peso
Acetaminofeno directamente compresible	25
T10 Pharm EC	5
Manitol granular	64,45
Croscarmelosa	5
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

5 Tabla 6. Resistencia al aplastamiento, friabilidad y tiempos de desintegración resultantes para la formulación de control en el ejemplo 2. Los comprimidos se prepararon a 5 kN, 8 kN y 15 kN de fuerza de compresión usando una prensa rotatoria de comprimidos.

Tabla 6

Atributo	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN	Fuerza de compresión de 15 kN
Fuerza de trituración (kP)	2,0	3,5	3,9
Friabilidad (%)	0,8	0,2	0,1
Tiempo de desintegración (s)	14	17,5	15,2

10 El acetaminofeno se conoce comúnmente como un fármaco poco compresible. Los datos muestran que el sistema de formulación es capaz de acomodar una serie de características fisicoquímicas diferentes del fármaco mientras mantiene una baja friabilidad y una rápida desintegración.

Ejemplo 5

15 Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como en el ejemplo 4 anterior; sin embargo, además del manitol granular, se añadió sorbitol líquido al 10 % después de la mezcla inicial en seco del fármaco, etilcelulosa, manitol, croscarmelosa. El sorbitol líquido (70 % de sorbitol en 30 % de agua) se añadió gradualmente mientras se mezclaba para formar un polvo homogéneo, "seco al tacto", de flujo libre. También se aumentó la cantidad de etilcelulosa y croscarmelosa. Después de la adición de lubricante, los comprimidos de 120 mg se comprimieron como en el ejemplo 4.

	Partes en peso
Acetaminofeno directamente compresible	25
T10 Pharm EC	10
Manitol granular	47,25
Sorbitol líquido (70 % de sorbitol, 30 % de agua)	10
Croscarmelosa	7
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

Tabla 7

Atributo	Fuerza de compresión 3kN	Fuerza de compresión de 5 kN	Fuerza de compresión de 8 kN
Fuerza de trituración (kP)	2,0	3,4	4,4
Friabilidad (%)	1,18	0,08	0,17
Tiempo de desintegración (ve)	35,9	42,2	45,4

25 **Ejemplo 6.**

30 Se preparó un lote de 500 gramos de polvo mezclado en seco como anteriormente en el ejemplo 5, sin embargo, en lugar de sorbitol líquido, se usó sorbitol secado por pulverización al 10 %. Los comprimidos se comprimieron usando herramientas de troqueles redondos de 5/8" con elevación circular en el centro de la cara del punzón, de modo que el centro del comprimido era más delgado que el perímetro del comprimido. El peso objetivo del comprimido era de 900 mg y los comprimidos se comprimieron a 15,20 y 25 kN.

	Partes en peso
Acetaminofeno directamente compresible	25
T10 Pharm EC	10
Manitol granular	47,25
Sorbitol seco pulverizado	10
Croscarmelosa	7
Ácido esteárico	0,5
Estearato de magnesio	0,25

Tabla 8

Atributo	Fuerza de compresión de 15 kN	Fuerza de compresión de 20 kN	Fuerza de compresión de 25 kN
Fuerza de trituración (kP)	4,7	6,5	6,4
Friabilidad (%)	0,9	0,31	0,12
Tiempo de desintegración (s)	40,7	50,7	55,9

5 Los ejemplos 5 y 6 muestran la versatilidad del sistema con respecto a diferentes tamaños y geometrías de comprimidos, así como la inclusión de una amplia gama y formas físicas de alcoholes e ingredientes de azúcar.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable **para producir un comprimido de desintegración rápida, poco friable, que exhibe una friabilidad del 5 % en peso o menos y se desintegra en menos de 60 segundos, la formulación** que comprende:
- 5
- a) del 1 al 20 % en peso de un aglutinante de etilcelulosa que tiene un contenido de etoxilo en el rango del 44 al 54,9 % y el 5 % de viscosidad de la solución en el rango de 0,003 a 0,2 Pa·s (3 a 200 cps) en una mezcla de disolventes de tolueno:etanol a 80:20, y
- 10 b) del 2 al 15 % en peso de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en povidona reticulada, croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada), almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y guar.
2. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde el aglutinante de etilcelulosa comprende del 3 al 18 % en peso de la formulación del comprimido.
- 15
3. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde el aglutinante de etilcelulosa tiene un límite inferior de contenido de etoxilo del 49,6 %.
- 20
4. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde el aglutinante de etilcelulosa tiene un límite superior de contenido de etoxilo del 51,0 %.
5. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde el aglutinante de etilcelulosa tiene una viscosidad de solución al 5 % menor que 0,053 Pa·s (53,0 cps) en una mezcla de disolvente de tolueno:etanol a 80:20.
- 25
6. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde el desintegrante comprende 3-12 % en peso de la formulación de comprimido.
- 30
7. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde la formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable comprende además una carga en donde la carga se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, lactosa, dextrosa, manitol, xilitol, sorbitol, lactiol, maltodextrina, isomalta, polidextrosa, almidón y celulosa microcristalina.
- 35
8. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde la formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable comprende además un lubricante en donde el lubricante comprende del 0,1 al 2,5 % en peso de la formulación de comprimido.
- 40
9. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 8, en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearatos metálicos, tales como estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, aminoácidos y fumarato de estearilo.
- 45
10. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde la formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable comprende además un adyuvante de flujo en donde el adyuvante de flujo se selecciona del grupo que consiste en talco y dióxido de silicio coloidal.
- 50
11. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 1, en donde la formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable comprende además un ingrediente farmacéutico activo.
- 55
12. La formulación de comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 11, en donde el ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de aluminio, prednisolona, dexametasona, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, dinitrato de isosorbida, ácido nicotínico, tetraciclina, ampicilina, dextromfeniramina, clorfeniramina, pseudoefedrina albuterol, loratadina, teofilina, ácido ascórbico, tocoferol, piridoxina, metoclopramida, hidróxido de magnesio, verapamil, clorhidrato de procainamida, propranolol, captopril, ergotamina, furazepam, diazepam, carbonato de litio, insulina, furosemida, hidroclorotiazida, guaifenesina, dextrometorfano, benzocaína, ondansetrón, cetirizina, dimenhidrinato, difenhidramina, vitamina B12, famotidina, ranitidina, omeprazol, rabeprazol, esomeprazol, sildenafilo, tadalafilo, atorvastatina, simvastatina, valsartán, lora-sartán, donepezil, galantamina, rivastigmina, carbidopa, levodopa, sertalina, pramipexol y ropinirol.
- 60
13. Un método para producir un comprimido de desintegración rápida y poco friable que **exhibe una friabilidad del 5 % en peso o menos y se desintegra en menos de 60 segundos, el método** comprende las etapas de:
- 65
- a) obtención y mezcla
- i) del 1 al 20 % en peso de un aglutinante de etilcelulosa que tiene un contenido de etoxilo en el rango del 44

al 54,9 % y el 5 % de viscosidad de la solución en el rango de 0,003 a 0,2 Pa·s (3 a 200 cps) en una mezcla de disolventes de tolueno:etanol de 80:20,

5 ii) del 2 al 15 % en peso de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en povidona reticulada, croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada), almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y guar; y
iii) opcionalmente una carga y un adyuvante de flujo para producir una mezcla; y

10 b) comprimir la mezcla para formar el comprimido de desintegración rápida y poco friable.

14. El método para producir un comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 13, que comprende además la etapa de coprocesar la mezcla antes de comprimir la mezcla para formar el comprimido de desintegración rápida y poco friable en donde la etapa de coprocesamiento se selecciona del grupo que consiste en molienda conjunta, compactación por rodillo y aglomeración en mojado.

15 15. El método para producir un comprimido de desintegración rápida y poco friable de la reivindicación 14, que comprende además la etapa de añadir un lubricante a la mezcla coprocesada.