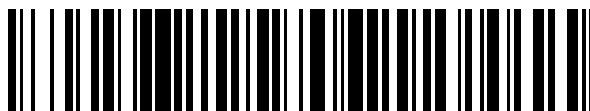


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 856**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/FR2013/053113**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096669**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13818322 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2931257**

54 Título: **Comprimidos orodispersables obtenidos mediante moldeo por compresión**

30 Prioridad:

17.12.2012 FR 1262175

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

30.04.2020

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**DECORTE, ISABELLE;
GENDROT, EDOUARD y
PREVOST, YANN**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 757 856 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 orodispersables obtenidos mediante moldeo por compresión

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere al ámbito de la farmacia, y más particularmente al de la galénica.

10 La invención tiene por objeto un comprimido orodispersable obtenido mediante moldeo por compresión (« *compression molding* »).

Estado de la técnica

15 Un comprimido orodispersable es una forma sólida que se disgrega o se disuelve en la boca, únicamente al contacto con la saliva, generalmente en menos de 60 segundos.

20 Los comprimidos orodispersables representan una forma galénica en pleno apogeo, que ha sido muy desarrollada en el transcurso de los últimos años. En efecto, los comprimidos orodispersables presentan numerosas ventajas y están particularmente adaptados a los pacientes que tengan dificultades en la deglución, por ejemplo, los niños y las personas ancianas. No obstante, estas poblaciones no son las únicas que presentan una disfagia, ya que aproximadamente entre el 30 y el 50 % de la población está afectada por este problema. Igualmente, numerosos adultos están afectados, y particularmente los pacientes que presentan problemas psiquiátricos, pero también aquellos que padecen problemas tiroideos, enfermedad de Parkinson, enfermedades por una deficiencia en el sistema inmunitario (SIDA), por reflujo gastrointestinal, así como los pacientes que padecen náuseas, vómitos o cinetosis. Los comprimidos orodispersables están igualmente adaptados a las personas que no tienen un fácil acceso al agua, particularmente durante los viajes. Otra ventaja de dichos comprimidos es que permiten una utilización práctica y discreta.

30 Para permitir una disgregación rápida, los comprimidos orodispersables tienen una estructura porosa y se comprimen a unas presiones más bajas que los comprimidos convencionales, siendo los inconvenientes que pueden ser más frágiles y difíciles de manipular.

35 Durante los últimos años se ha puesto a punto un gran número de métodos para la obtención de comprimidos orodispersables.

No obstante, hoy en día todavía existen ciertas características que limitan el desarrollo industrial de los comprimidos orodispersables, particularmente su friabilidad muy importante y su sabor y sensación en la boca, en ocasiones desagradables.

40 Así, incluso si los comprimidos orodispersables sigue siendo una forma bastante difundida y apreciada entre los pacientes, particularmente por su utilización práctica y rápida, un estudio efectuado por la Demandante ha demostrado que el sabor y la sensación en la boca de un comprimido parecen ser los parámetros más importantes para los pacientes, y por lo tanto el mal sabor y/o la sensación desagradable en la boca son una de las principales causas de inobservancia de los tratamientos médicos, y por lo tanto de su ausencia de éxito.

45 Uno de los objetivos de la invención es por lo tanto la obtención de un comprimido orodispersable que presente una sensación agradable en la boca y/o un sabor agradable en la boca.

50 De una forma más precisa, uno de los objetivos de la invención es la obtención de un comprimido orodispersable que presente un tiempo de disgregación en la boca inferior a 60 segundos, preferiblemente inferior a 40 segundos, y aún más preferiblemente inferior a 30 segundos, que presente una friabilidad satisfactoria mientras presenta una sensación agradable y un sabor agradable en la boca.

55 En la solicitud WO 03/039520, los comprimidos orodispersables descritos se obtienen mediante un método denominado de « compresión directa », cuyas principales etapas se resumen en la figura 1. No obstante, dicho método de compresión directa no es siempre totalmente satisfactorio, particularmente en términos de friabilidad y de tiempo de disgregación de los comprimidos así obtenidos.

60 Ahora, la Demandante ha encontrado de forma sorprendente que podían obtenerse unos comprimidos orodispersables con unas propiedades muy satisfactorias, tales como las descritas anteriormente, cuando eran preparados mediante un procedimiento de moldeo por compresión, denominado también « *compression molding* » por el experto en la materia.

65 El *molding* (o moldeo en español) es un método según el cual los comprimidos se forman mediante la compresión de un polvo húmedo, mediante la solidificación de un gel o mediante la evaporación de un disolvente. En los tres casos, el secado de los comprimidos o la evaporación del disolvente tiene lugar después de darles forma a los

comprimidos. Existen tres métodos diferentes denominados de *molding*: la técnica de « *compression molding* », de « *heat molding* » y de « *no-vacuum lyophilisation* ».

De forma clásica, el método de « *compression molding* » se basa en la compresión de una mezcla húmeda. Este método comprende varias etapas: se moja una mezcla de polvos con un disolvente hidroalcohólico, después, esta mezcla húmeda se comprime con unas fuerzas de compresión más bajas que las utilizadas en la compresión directa, lo que implica una estructura muy porosa. La gran porosidad de los comprimidos así obtenidos permite una disgregación muy rápida (de entre 5 y 15 segundos). Los comprimidos se secan a continuación para eliminar el disolvente.

El procedimiento de « *compression molding* » emplea el más habitual de los excipientes solubles (sacáridos), lo que contribuye igualmente a una disgregación rápida y aporta un sabor y una sensación en la boca agradables. Entre una formulación y otra, la dureza puede ser muy variable. Es un parámetro delicado de ajustar, pero parece que sería posible obtener unas durezas superiores a las obtenidas con la compresión directa.

En la patente US 5,501,861 se ha desarrollado un método de « *compression molding* » en el que se comprime una mezcla húmeda de principio activo, almidones y azúcares, con el fin de obtener unos comprimidos porosos, que tengan una dureza suficiente para su fabricación, y un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto. Igualmente, se ha puesto a punto un método similar en la patente US 6,743,443.

Las investigaciones realizadas por la Demandante han permitido descubrir ahora que cuando los comprimidos orodispersables (1) se preparaban mediante un procedimiento de moldeo por compresión y (2) presentaban una determinada formulación de excipientes humidificados, preferiblemente granulados mediante una humidificación, entonces dichos comprimidos presentaban unas propiedades particularmente ventajosas, a la vez en términos de dureza, de friabilidad y de sensación en la boca (y por supuesto, de tiempo de disgregación).

Objeto de la invención

Según un primer objeto, la presente invención trata sobre un comprimido orodispersable que presenta una dureza que varía entre 30 y 80 N, y preferiblemente entre 40 y 75 N, una friabilidad inferior al 1 % y preferiblemente inferior al 0,5 %, una disgregación en la boca inferior a 60 segundos y preferiblemente inferior a 40 segundos, que comprende un principio activo en forma de microcristales o de microgránulos recubiertos y una mezcla de excipientes elegidos entre el grupo que comprende un diluyente, un disgregante, un edulcorante, un aglutinante, un agente deslizante, un humectante o agente de mojado, un lubricante, un agente aromatizante, un colorante y sus mezclas, dicha mezcla de excipientes se presenta preferiblemente en forma de granos, caracterizado por que dicho comprimido se obtiene mediante un procedimiento de moldeo por compresión (« *compression molding* ») que comprende las siguientes etapas:

- preparación mediante una humidificación de la mezcla de excipientes, preferiblemente en forma de granos, que presenta una humedad residual o un contenido en agua que varía entre el 0,5 % y el 7 %, preferiblemente entre el 1 y el 5 %, y más preferiblemente entre el 2 y el 4 %,
- preparación de microcristales o de microgránulos de principio activo recubiertos,
- mezcla de los microcristales o de los microgránulos de principio activo recubiertos y de la mezcla húmeda de los excipientes según se han preparado más arriba, estando dicha mezcla de excipientes preferiblemente en forma de granos,
- eventualmente, añadir a la mezcla húmeda para compresión, según se ha preparado más arriba, los excipientes elegidos entre el grupo que comprende un agente deslizante, un lubricante, un aromatizante, un edulcorante, un colorante y sus mezclas,
- compresión de la mezcla para compresión preparada más arriba para obtener un comprimido,
- eventualmente el secado del comprimido así obtenido.

La mezcla húmeda de excipientes puede encontrarse bien en forma de un polvo húmedo, bien en forma de granos húmedos.

Los términos « mezcla húmeda de excipientes » o « mezcla de excipientes húmedos » tienen el mismo significado y podrán ser utilizados indiferentemente de aquí en adelante.

Cuando la mezcla húmeda de excipientes está en forma de granos húmedos, se mejoran las propiedades de compresión de la mezcla durante la preparación del comprimido. Así, según la invención, la mezcla húmeda de excipientes se presenta preferiblemente en forma de granos húmedos de excipientes.

Por « humidificación » se entiende una etapa de mojado de la mezcla de excipientes. Esta primera etapa del procedimiento se distingue de una granulación en húmedo, la cual comprende la utilización de una cantidad de disolvente mucho más importante de forma que se moje la mezcla y se aumente la granulometría de la mezcla. Durante la granulación en húmedo, es igualmente necesaria una etapa de secado de los granos antes de comprimir

la mezcla.

En el sentido de la presente invención, un comprimido orodispersable es un comprimido que se disgrega o se disuelve en la boca, únicamente al contacto con la saliva, sin ningún aporte de agua y sin ser masticado, en menos de 60 segundos, preferiblemente en menos de 40 segundos, y aún más preferiblemente en menos de 30 segundos, formando una suspensión fácil de tragar.

El tiempo de disgregación en la boca se corresponde con la duración que separa por un lado el momento de colocar el comprimido en la boca al contacto con la saliva y, por otro lado, el momento de la deglución de la suspensión resultante de la disgregación del comprimido al contacto con la saliva. Este tiempo de disgregación se corresponde con el tiempo de disgregación *in vivo*.

Igualmente se puede medir el tiempo de disgregación *in vitro* de los comprimidos orodispersables según la invención. Este tiempo de disgregación se mide según la Farmacopea Europea 2.9.1 con un aparato Erweka ZT 31 o cualquier otro aparato de medición del tiempo de disgregación de los comprimidos, correspondiente a la Farmacopea Europea 2.9.1. El tiempo de disgregación *in vitro* de los comprimidos según la invención es de entre 10 y 20 segundos.

Los comprimidos obtenidos mediante un moldeo por compresión son tan duros como los que se obtienen mediante una compresión directa, pero presentan la ventaja de disgregarse más rápidamente que los que se obtienen mediante una compresión directa.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, la mezcla de excipientes comprende al menos un humectante.

Según la invención, los términos « humectante » o « agente humectante » tienen el mismo significado que « agente de mojado » y por lo tanto, podrán ser utilizados indiferentemente de aquí en adelante.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, el humectante se elige entre el grupo que comprende los poloxámeros, preferiblemente el « poloxámero 188 » o el « poloxámero 407 », los macrogols, los macroglicéridos, los polisorbatos, siendo dicho humectante preferiblemente un macroglicérido tal como el estearoil macrogol-32 glicérido o el lauroil macrogol-32 glicérido comercializado con la denominación Gelucire ® 44/14.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, la mezcla de excipientes, preferiblemente en forma de granos, comprende:

- entre el 65 y el 90 %, y preferiblemente entre el 70 y el 80 %, de un diluyente elegido entre el grupo que comprende el manitol, el xilitol, el sorbitol, el maltitol y sus mezclas, siendo dicho diluyente preferiblemente el manitol comercializado con la denominación Mannitol 60,
- entre el 2 y el 25 %, y preferiblemente entre el 10 y el 20 %, de un disgregante elegido entre el grupo que comprende la crospovidona, la croscarmelosa de sodio (AcDiSol®), el carboximetilalmidón de sodio (Explotab ®) y sus mezclas, siendo dicho disgregante preferiblemente la crospovidona comercializada con la denominación Polyplasdone ® XL,
- entre el 1 y el 8 %, y preferiblemente entre el 3 y el 5 %, de un edulcorante elegido entre el grupo que comprende el aspartamo, el acesulfamo de potasio, el sacarinato de sodio, la sucralosa y sus mezclas, siendo dicho edulcorante preferiblemente el aspartamo,
- entre el 3 y el 10 %, y preferiblemente entre el 5 y el 8 %, de un aglutinante elegido entre el grupo que comprende la hidroxipropil celulosa poco sustituida, la goma arábica, el almidón de maíz, el almidón pregelatinizado, las maltodextrinas y sus mezclas, siendo dicho aglutinante preferiblemente la goma arábica y/o la hidroxipropil celulosa comercializada con la denominación L-HPC LH 21,
- entre el 0 y el 5 %, y preferiblemente entre el 1 y el 3 %, de un agente deslizante elegido entre el grupo que comprende la sílice, preferiblemente la comercializada con la denominación Syloid ® 244 FP, la sílice coloidal hidrófoba, preferiblemente la comercializada con la denominación Aerosil ® R 972, la sílice precipitada, preferiblemente la comercializada con la denominación Aerosil ® 200, y sus mezclas,
- entre el 0 y el 5 %, y preferiblemente entre el 0,1 y el 3 %, de un humectante, siendo dicho humectante tal como el definido previamente,
- entre el 0 % y el 5 % de un lubricante, siendo dicho lubricante preferiblemente un lubricante hidrófilo elegido entre el grupo que comprende el estearil fumarato de sodio, el lauril sulfato de sodio, siendo dicho lubricante hidrófilo preferiblemente el estearil fumarato de sodio comercializado, por ejemplo, con la denominación Pruv ®,
- entre el 0 y el 8 %, y preferiblemente entre el 0,5 y el 4 %, de un agente aromatizante y/o de un colorante,
- agua, c.s.p. 100 %,

siendo los porcentajes unos porcentajes en peso con respecto al peso total de la mezcla de excipientes, presentándose dicha mezcla de excipientes preferiblemente en forma de granos.

El agente aromatizante y el colorante que pueden entrar en la constitución de la mezcla de excipientes, preferiblemente en forma de granos, se eligen entre aquellos que son farmacéuticamente aceptables. Se eligen según las características organolépticas deseadas para el comprimido orodispersable y de forma que enmascaren lo mejor posible el sabor residual del principio activo.

5 Según un modo de realización particular de la invención, la preparación de la mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos, se lleva a cabo mediante la humidificación de la mezcla de excipientes, preferiblemente en forma de granos, con la ayuda de una solución de humidificación elegida entre el grupo que comprende agua, una solución acuosa de humidificación, un humectante o agente de mojado, una solución alcohólica y sus mezclas, siendo dicha solución de humidificación incorporada en la mezcla de excipientes, preferiblemente en forma de granos, en una cantidad que permita la obtención de una mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos, que presenta una humedad residual que varía entre el 0,5 % y el 7 %, preferiblemente entre el 1 y el 5 %, y más preferiblemente entre el 2 y el 4 %.

15 Así, según la invención, una mezcla húmeda de excipientes designa una mezcla de excipientes que presenta una humedad residual que varía entre el 0,5 y el 7 %, preferiblemente entre el 1 y el 5 %, y más preferiblemente entre el 2 y el 4 %.

20 En lo que antecede y en lo que sigue, cuando la mezcla de excipientes se encuentra en forma de granos, entonces la mezcla húmeda de excipientes designa evidentemente los granos húmedos de excipientes.

La humedad residual se mide bien mediante el método de Karl Fisher, bien mediante un balance por desecación (15 minutos a 80 °C).

25 De una forma ventajosa, la solución de humidificación comprende una solución acuosa de humidificación y un humectante, siendo dicho humectante preferiblemente el lauroil macrogol-32 glicérido comercializado con la denominación Gelucire ® 44/14.

30 Según otro modo de realización ventajoso, la solución de humidificación comprende agua y un humectante tal como se ha definido más arriba.

Según otro modo de realización ventajoso más, se utiliza agua como solución de humidificación para la granulación mediante una humidificación.

35 Según un modo de realización particular de la invención, ciertos excipientes del comprimido orodispersable no se encuentran en la mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos, sino que son añadidos además a la mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos, en la mezcla para compresión. Estos excipientes se eligen entre el grupo que comprende:

- 40
- entre el 1 y el 5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, de un agente deslizante,
 - entre el 1 % y el 5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, de un lubricante,
 - entre el 0 y el 5 %, y preferiblemente entre el 0,5 y el 4 %, de un agente aromatizante y/o de un colorante, siendo dichos agentes deslizante y lubricante tales como los definidos previamente,

45 siendo los porcentajes unos porcentajes en peso con respecto al peso total de la mezcla para compresión.

Así, ciertos excipientes tales como el agente deslizante, el lubricante, el agente aromatizante y/o el colorante, pueden ser introducidos:

- 50
- durante la preparación de la mezcla húmeda de excipientes, por ejemplo, durante la fabricación del grano (granulado) húmedo de excipiente y/o,
 - después de la fabricación del grano húmedo de excipiente, mediante una mezcla durante la preparación de mezcla para compresión.

55 Según un modo de realización ventajoso de la invención, la mezcla para compresión comprende:

- 60
- entre el 5 y el 40 %, preferiblemente entre el 10 y el 30 %, y aún más preferiblemente entre el 15 y el 25 %, de microcristales o de microgránulos de principio activo recubiertos,
 - entre el 55 y el 95 %, preferiblemente entre el 65 y el 85 %, y aún más preferiblemente entre el 70 y el 80 %, de la mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos,
 - entre el 0 y el 10 %, preferiblemente entre el 1 y el 7 %, y aún más preferiblemente entre el 2 y el 5 %, de los excipientes que no se encuentran en la mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos,

siendo los porcentajes unos porcentajes en peso con respecto al peso total de la mezcla para compresión.

65

Según la invención, la mezcla para compresión presenta una humedad residual o un contenido en agua que varía entre el 0,1 % y el 6 %, y preferiblemente entre el 2 y el 3 %.

5 Según otro modo de realización ventajoso de la invención, la mezcla para compresión se comprime con la ayuda de unas fuerzas de compresión que varía entre 8 y 22 kN (kNewtons), preferiblemente entre 10 y 20 kN, y aún más preferiblemente entre 12 kN y 18 kN.

10 Según otro modo de realización ventajoso, el secado del comprimido obtenido a la salida de la etapa de compresión se lleva a cabo a una temperatura que varía entre 35 y 65 °C, preferiblemente entre 45 y 55 °C, durante un tiempo que varía entre 30 min y 3 horas, y preferiblemente entre 1 y 2 horas.

15 Con carácter ilustrativo, el comprimido orodispersable de la invención presenta, antes del secado, una dureza que varía entre 45 y 80 N, y preferiblemente entre 50 y 75 N, mientras que después del secado presenta una dureza que varía entre 30 y 70 N, y preferiblemente entre 30 y 65 N.

El método de medición de la dureza procede proviene de la Farmacopea Europea 2.9.8.

20 Con carácter ilustrativo, el comprimido orodispersable de la invención presenta, antes del secado, una friabilidad inferior al 0,8 %, y preferiblemente que varía entre el 0,2 y el 0,7 %, mientras que después del secado presenta una friabilidad inferior al 0,4 %, y que preferiblemente varía entre el 0,1 y el 0,3 %.

25 La friabilidad se mide se mide con un aparato ErwekaTA 10 según el método descrito en la Farmacopea Europea (edición 7, capítulo 2.9.7.) Debido a esta satisfactoria friabilidad, es posible utilizar los métodos industriales clásicos de transferencia y de acondicionamiento de los comprimidos que no necesitan unas precauciones particulares y que permiten una gran rapidez de ejecución.

La presente invención tiene todavía como objeto un procedimiento de preparación de un comprimido orodispersable que comprende las etapas de:

- 30 - preparación mediante una humidificación de una mezcla de excipientes, encontrándose dicha mezcla de excipientes preferiblemente en forma de granos, eligiéndose dicha mezcla de excipientes entre el grupo que comprende un diluyente, un disgregante, un edulcorante, un aglutinante, un agente deslizante, un humectante o un agente de mojado, un lubricante, un agente aromatizante, un colorante y sus mezclas, presentando dicha mezcla de excipientes una humedad residual o un contenido en agua que varía entre el 0,5 % y el 7 %, preferiblemente entre el 1 y el 5 %, y más preferiblemente entre el 2 y el 4 %, 35
- preparación de microcristales o de microgránulos de principio activo recubiertos,
 - mezcla de los microcristales o de los microgránulos de principio activo recubiertos, por un lado, y de la mezcla húmeda de excipientes, por otro lado, encontrándose dicha mezcla húmeda de excipientes preferiblemente en forma de granos húmedos de excipientes,
- 40 - eventualmente, añadir a la mezcla húmeda para compresión, tal como se han preparado más arriba, los excipientes elegidos entre el grupo que comprende un agente deslizante, un lubricante, un aroma, un edulcorante y sus mezclas,
- compresión de la mezcla para compresión preparada más arriba para obtener un comprimido,
 - eventualmente, el secado del comprimido así obtenido.
- 45

Dichos excipientes utilizados en el procedimiento de preparación de la invención, y en particular dichos diluyente, disgregante, edulcorante, aglutinante, agente deslizante, humectante, lubricante, agente aromatizante y colorante, son tales como los que se han definido previamente en cuanto a su naturaleza y/o cantidad.

50 Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la mezcla de excipientes comprende al menos un humectante elegido entre el grupo que comprende los poloxámeros, preferiblemente el « poloxámero 188 » o el « poloxámero 407 », los macrogols, los macrogolglicéridos, los polisorbatos, siendo dicho humectante preferiblemente un macrogolglicérido tal como el estearoil macrogol-32 glicérido o el lauroil macrogol-32 glicérido comercializado con la denominación Gelucire ® 44/14. 55

60 Según otro modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la preparación de la mezcla húmeda de excipientes, preferiblemente en forma de granos, se lleva a cabo mediante una humidificación de la mezcla de excipientes con la ayuda de una solución de humidificación elegida entre el grupo que comprende agua, una solución acuosa de humidificación, un humectante, una solución alcohólica y sus mezclas, siendo dicha solución de humidificación incorporada en la mezcla de excipientes en una cantidad que permite la obtención de una mezcla de excipientes que presenta una humedad residual tal como se ha definido más arriba, estando dicha mezcla húmeda de excipientes preferiblemente en forma de granos húmedos.

65 La invención trata igualmente sobre un comprimido orodispersable susceptible de ser obtenido según el procedimiento tal como el descrito más arriba, caracterizado por que presenta:

- una dureza que varía entre 30 N y 80 N, preferiblemente entre 40 y 75 N y/o,
- una friabilidad inferior al 1 %, y preferiblemente inferior al 0,5 %.

5 Según un modo de realización particular de la invención, el comprimido orodispersable tal como se ha definido más arriba presenta, además:

- poco o nada de efecto de núcleo en la boca, y/o
- una textura agradable en la boca y/o un sabor agradable en la boca.

10 En el sentido de la presente invención, « el efecto de núcleo » caracteriza una aglomeración más importante de las partículas en el centro del comprimido, que permanece dura durante más tiempo y persiste en la boca mientras que las capas exteriores del comprimido se disgregan más rápidamente.

15 Así, si existe un efecto de núcleo, el tiempo de disgregación en la boca se alarga. De forma preferida, el efecto de núcleo debe ser lo más bajo posible.

En el sentido de la invención, una sensación agradable en la boca designa una textura agradable en la boca, es decir, la ausencia de una sensación pastosa o granulosa y/o un sabor agradable en la boca.

20 Como ejemplo, el comprimido orodispersable de la invención presenta:

- una masa que varía entre 200 y 600 mg, y preferiblemente entre 300 y 500 mg,
- un espesor que varía entre 1 y 5 mm, y preferiblemente entre 2 y 4 mm
- un diámetro de entre 8 y 14 mm, y preferiblemente de entre 9 y 12 mm.

25 Así, dichos comprimidos tienen un tamaño demasiado importante para ser ingeridos, pero pueden ser fácilmente colocados en la cavidad bucal, sobre la lengua, donde se disgregan gracias a la presencia de la saliva y de la presión natural ejercida entre la lengua y el paladar cuando se cierra la boca.

30 Según otro modo de realización, los comprimidos pueden comprender al menos una muesca que permite su ruptura con el fin de administrar una cantidad menor de principio activo.

35 El comprimido orodispersable de la invención está adaptado para implementar cualquier tipo de principio activo, tanto si se presenta en forma de microcristales como si está granulado.

40 Como ejemplo, el principio activo podría elegirse entre el grupo que comprende los sedantes gastrointestinales, los antiácidos, los analgésicos, los antiinflamatorios, los vasodilatadores coronarios, los vasodilatadores periféricos y cerebrales, los antiinfecciosos, los antibióticos, los antiviricos, los antiparasitarios, los anticancerosos, los ansiolíticos, los neurolépticos, los estimulantes del sistema nervioso central, los antidepresivos, los antihistamínicos, los antiarritmicos, los laxantes, los complementos nutricionales, los inmunodepresores, los hipocolesterolemiantes, las hormonas, las enzimas, los antiespasmódicos, los antianginosos, los medicamentos que influyen en el ritmo cardiaco, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, los antimigrañosos, los medicamentos que influyen en la coagulabilidad sanguínea, los antiepilépticos, los relajantes musculares, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, los medicamentos utilizados en el tratamiento de las alteraciones tiroideas, los diuréticos, los anorexígenos, los antiasmáticos, los expectorantes, los antitusivos, los mucorreguladores, los descongestivos, los hipnóticos, los ansiolíticos, los hematopoyéticos, los uricosúricos, los extractos vegetales, los agentes de contraste.

50 El comprimido orodispersable de la invención está particularmente adaptado a los principios activos útiles en los tratamientos destinados a los niños o a personas ancianas, teniendo en cuenta su facilidad de toma.

El principio activo está presente en el comprimido orodispersable en forma de microcristales o de microgránulos recubiertos.

55 Las partículas de principios activos presentan un tamaño que varía entre 10 y 500 µm.

El recubrimiento de los microcristales o de los microgránulos de principio activo puede llevarse a cabo según uno de los métodos descritos en las solicitudes de patente FR9109245, FR9704234, FR9806384 y FR0014803.

60 La composición de la capa funcional de recubrimiento se elige en función de las características de enmascaramiento del sabor y/o de liberación de los principios activos deseados.

65 Según un modo de realización preferido, cuando la mezcla de excipientes está en forma de granos, dichos granos presentan una granulometría mediana la invención, comprendida entre + 30 % y - 30 %, preferiblemente entre +

10 % y - 10 %, con respecto al tamaño de los microcristales o de los microgránulos recubiertos.

Según un modo de realización ventajoso, el comprimido orodispersable de la invención es tal que el tamaño medio de los microcristales o de los microgránulos de principio activo recubiertos es de entre 100 µm y 500 µm, preferiblemente de entre 200 µm y 400 µm, y el tamaño de los granos de excipientes es de entre 70 µm y 650 µm, preferiblemente de entre 180 µm y 440 µm.

La invención se comprenderá mejor a la luz de los siguientes ejemplos no limitantes y puramente ilustrativos, y de las figuras.

A continuación se utilizarán las siguientes abreviaturas:

PA: principio activo

ODT: "Orally Disintegrating Tablet", a saber, « comprimido orodispersable »

FT u ODT FT: comprimido orodispersable Flashatb® de referencia (obtenido mediante una compresión directa)

CD u ODT CD: comprimido orodispersable obtenido mediante una compresión directa

Hum u ODT Hum: comprimido orodispersable obtenido según el procedimiento de la invención

HR: humedad residual, contenido en agua

KF: Karl Fischer

LOD: « Loss on Drying », a saber, « pérdida por desecación »

m/m: masa/masa

Moy.: medio

NE: no efectuado

Descripción de las figuras

Las figuras 1 a 5 permiten ilustrar, por un lado, un método de preparación de los comprimidos orodispersables de la técnica anterior, y por otro lado, ilustrar los siguientes ejemplos.

La figura 1 representa las principales etapas del método de compresión directa utilizado en la solicitud WO 03/039520 depositada en nombre de la solicitante

La figura 2 representa el método de « *compression molding* » según la invención.

Las figuras 3 y 4 representan respectivamente la friabilidad y el tiempo de disgregación *in vitro* de los comprimidos orodispersables « FT », « CD » y « Hum » que tienen una dureza de 50 N (fig. 3) y de 70 N (fig. 4).

La figura 5 representa los resultados de los ensayos *in vivo* (efecto de núcleo, sensación en la boca y tiempo de disgregación *in vivo*) de los comprimidos orodispersables « FT », « CD » y « Hum » que tienen una dureza de 50 N.

Descripción detallada de la invención

Ejemplos

Todos los ODT ensayados a continuación son placebos. No obstante, para simular el principio activo, se ha incorporado un 20 % de « Neutros », a saber, un « mimético » de los gránulos recubiertos de principio activo, que presentan un diámetro que varía entre 500 y 600 µm de diámetro, en los ODT.

En efecto, todos los principios activos utilizados por la Demandante en los ODT son recubiertos con el fin de enmascarar su sabor, lo que explica un tamaño de las partículas bastante importante. El grado particular de Neutros se ha elegido por razones de disponibilidades industriales.

De aquí en adelante se representan indiferentemente los comprimidos orodispersables tales como los obtenidos en la solicitud WO 03/039520, mediante una compresión directa, por « Flashtab® », FT u ODT FT, y se preparan con el fin de poder compararlos con los ODT de la invención (representados de aquí en adelante por Hum u ODT Hum).

Ejemplo 1 (comparativo): preparación de los « OPT FT » mediante una compresión directa

Materiales y métodos

Las materias primas utilizadas en los OPT FT están indicadas en la tabla 1.

Tabla 1:

Nombres	Fabricante	Función
Neutros 500/600	NP Pharm	Mimetiza el PA

Pearlitol® SD 200 y 160C	Roquette	Diluyente
Polyplasdone® XL	ISP	Disgregante
Aspartamo	Ajimoto	Edulcorante
Syloid® 244 FP	Grace Davison	Agente deslizante
Estearato de magnesio	Peter Greven	Lubricante

La preparación de las mezclas se lleva a cabo en un Lodige tipo FM 50 E (mezclador granulador de rejilla), después en mezcladores cúbicos Frogerais de 27 o de 60 l.

5 El secado se lleva a cabo en una estufa Binder APT.line™ FP y equipada con bandejas perforadas.

La mezcla se comprime con una prensa rotativa Fette P1200 equipada con una asistencia mecánica para la alimentación.

10 La masa, el espesor y la dureza de los comprimidos se controlan con un Checkmaster 4 Fette.

La friabilidad se mide con un aparato Erweka TA 10 según el método descrito en la Farmacopea Europea (edición 7, capítulo 2.9.7.)

15 Las pruebas de disgregación *in vitro* se realizan con 6 comprimidos ODT FT con un aparato Erweka ZT 31.

La medición de la humedad residual se mide con un Karl Fischer Mettler Toledo DL 31, así como con un Moisture Analyser Mettler Toledo FIR 83 y un Sartorius MA 100.

20 Las mediciones de la densidad se llevan a cabo con un aparato Tap density Vankel según el método descrito en la Farmacopea Europea (edición 7.0, capítulo 2.9.34.) El índice de Carr se calcula igualmente según la Farmacopea Europea.

25 La tabla 2 representa, a continuación, la composición de la mezcla para compresión de los ODT FT.

Tabla 2: ODT FT

Nombres	Porcentajes
Neutros 500/600	20,0
Pearlitol® SD 200	42,0
Pearlitol® 160C	26,5
Polyplasdone® XL	7,0
Aspartamo	2,0
Syloid® 244 FP	1,0
Estearato de magnesio	1,5
TOTAL	100,0

30 Los ODT FT de referencia se fabrican mediante una compresión directa. La mezcla se comprime con una prensa rotativa FETTE P1200, con unos punzones de tipo redondo, plano, con bisel de 12 mm de diámetro. Los valores objetivo de dureza son 50 y 70 N.

Se miden la masa, la espesura, la dureza, la friabilidad y el tiempo de disgregación de los comprimidos obtenidos. Las mediciones de la masa, del espesor y de la dureza se realizan sobre 10 comprimidos de 12 mm de diámetro.

35 Se han realizado ensayos *in vivo* sobre los ODT FT. Estos ensayos han sido realizados por 11 voluntarios adultos. Cada voluntario ensayaba una media de entre 4 y 6 comprimidos, con la posibilidad de beber entre cada toma si fuera necesario. Cada comprimido ha sido ensayado por 3 personas.

Los parámetros evaluados son:

- 40
- el tiempo de disgregación en la boca *in vivo* (cronometrado),
 - la presencia o no de un efecto de núcleo,
 - la sensación en la boca.

Resultados y análisis

45 La tabla 3 indica, a continuación, las características de los ODT FT (cuya composición está indicada en la tabla 2), en función de las fuerzas de compresión ejercidas.

Tabla 3 ODT FT

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)		Deslizamiento de la mezcla
						mín.	máx.	
46	11,0	0	447	3,46	0,41	12,7	17,7	Bueno
73	15,7	0	445	3,33	0,15	16,2	21,9	

5 La tabla 4 representa, a continuación, los ensayos *in vivo* para dichos ODT FT (obtenidos mediante una compresión directa).

Tabla 4

Disgregación en la boca (s)	Efecto de núcleo	Sensación en la boca
33	importante	La disgregación tarda en empezar

10 En la boca, los comprimidos presentan un importante efecto de núcleo, una sensación bastante agradable pero una disgregación que tarda en empezar, aunque el tiempo de disgregación sea satisfactorio.

Ejemplo 2

15 Las materias primas utilizadas están indicadas en la siguiente tabla 5.

Tabla 5

Nombres	Fabricante	Función
Neutros 500/600	NP Pharm	mimetiza el PA
Mannitol 60	Roquette	Diluyente
Polyplasdone® XL	ISP	Disgregante
Aspartamo	Ajimoto	Edulcorante
Syloid® 244 FP	Grace Davison	Agente deslizante
Aerosil® R 972	Evonik	Agente deslizante
L-HPC LH 21	Seppic	Ligante y disgregante
Pruv®	JRS Pharma	Lubricante hidrófilo
Aerosil® 200	Evonik	Agente deslizante
Goma arábica	Carlo Erba	Ligante
Gelucire® 44/14	Gattefossé	Humectante
AcDiSol®	FMC Biopolimer	Disgregante
Explotab®	JRS Pharma	Disgregante

Los aparatos utilizados son los mismos que los descritos en el ejemplo 1, más arriba.

20 La mezcla en forma de granos se prepara en el Lodige, después se añaden los excipientes para compresión en la fase externa (Syloid®, Aerosil®, Pruv®) con los Neutros 500/600. Esta mezcla se comprime utilizando los punzones (tipo redondo, plano, en bisel) de 12 mm.

25 Se buscan unos valores objetivo de dureza de 50 y de 70 N para cada ensayo.

Para cada tipo de comprimido obtenido, se miden la masa, el espesor, la dureza, la friabilidad y el tiempo de disgregación. Las mediciones de la masa, del espesor y de la dureza se realizan sobre 10 comprimidos.

30 Para el ensayo en compresión directa, no se han realizado las pruebas de friabilidad y de disgregación más que una sola vez debido al pequeño tamaño de los lotes.

Para todos los siguientes ensayos con humidificación, las pruebas se han realizado 3 veces a partir de un mismo lote. Los comprimidos se conservan en frascos de vidrio con el fin de protegerlos de la humedad.

35 Para las pruebas *in vivo*, el método es el mismo que el descrito en el ejemplo 1.

Con ayuda de estas materias primas, se han preparado los comprimidos ODT CD mediante una compresión directa (con fines comparativos) y los comprimidos según la invención mediante un moldeo por compresión.

40 Preparación de los ODT CD (comparativo)

La tabla 6 indica, a continuación, la composición centesimal de la mezcla para compresión que permite la obtención

de un ODT CD, la humedad relativa de esta se mezcla se proporciona en la tabla 7.

Tabla 6: ODT CD

Nombres	Porcentajes
Neutros 500/600	20,00
Mannitol 60	53,00
Polyplasdone XL	13,40
Aspartamo	4,50
L-HPC LH 21	4,70
Syloid® FP 244	0,90
Aerosil® R 972	2,00
Pruv®	1,50
Total	100,00

5

Tabla 7

	LOD (%)	KF (%)
Mezcla para compresión	1,4	1,5

La compresión se lleva a cabo con el mismo tipo de aparato que en el ejemplo 1, con dos fuerzas de compresión distintas para buscar una dureza de 50 N o de 70 N.

10 Se han realizado las mismas pruebas que en el ejemplo 1.

La tabla 8 indica, a continuación, las características de los ODT CD (obtenidos mediante una compresión directa).

Tabla 8

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)	
						mín.	máx.
46	20,0	0	457	3,41	0,50	21	24

15

Los resultados de los ensayos *in vivo* se proporcionan en la tabla 9.

Tabla 9: ODT CD

Disgregación en la boca (s)	Efecto de núcleo	Sensación en la boca
30	importante	Disgregación larga, un poco pastosa

20 **Preparación de los comprimidos según la invención (método de moldeo por compresión)**

Se retoma una fórmula similar a la del ensayo de compresión directa, pero utilizando esta vez el método de humidificación (Hum). La mezcla para compresión se prepara a partir de una mezcla húmeda de excipientes en forma de granos húmedos mezclados con los Neutros 500/600.

25

Una parte de los excipientes forma los granos, la otra parte de los excipientes (a saber, aquellos que no forman los granos de excipientes) se añade en la fase externa.

30

En un primer momento se preparan unos granos de excipientes que presentan la composición centesimal proporcionada en la tabla 10.

Un valor del 3 % de humedad residual (HR) es el objetivo para los granos de excipientes. La cantidad de agua se añade sobre la marcha, con unos controles regulares de la LOD, hasta obtener el valor deseado de la HR (un 3 %).

35

Tabla 10

Nombres	Porcentajes (extracto seco)	Porcentajes
Mannitol 60	71,14	69,59
Polyplasdone XL	17,85	17,46
Aspartamo	3,36	3,29
L-HPC LH 21	6,31	6,17
Syloid FP 244	1,34	1,31
Agua		2,22
Total	100	100

A continuación se mezclan los granos de los excipientes con los Neutros 500/600 y los excipientes complementarios, con el fin de obtener la mezcla para compresión cuya la composición centesimal se proporciona en la tabla 11.

Tabla 11

Nombres	Porcentajes
Neutros 500/600	20,09
Mezcla de excipientes en forma de granos	76,00
Syloid FP 244	1,95
Pruv®	1,95
Total	100,00

5 La tabla 12 representa, a continuación, la humedad residual medida para la mezcla de los excipientes húmedos, en forma de granos húmedos, y para la mezcla para compresión cuyas composiciones se proporcionan respectivamente en las tablas 11 y 12.

Tabla 12

	LOD (%)	KF (%)
Mezcla de excipientes en forma de granos	3,0	2,9
Mezcla para compresión	2,6	2,7

10 Para todos los ensayos de humidificación, el índice de HR se mide sobre los comprimidos gracias al método de Karl Fischer.

15 La humedad residual es de aproximadamente el 3 % para los comprimidos sin secado (ODT Hum no secados), y de aproximadamente el 1,5 % para los comprimidos secados durante 2 horas (ODT Hum secados).

20 La mezcla para compresión se comprime utilizando el mismo aparataje que en el ejemplo 1 y con dos fuerzas de compresión distintas, para alcanzar unos valores de dureza de 50 N o de 70 N. La dureza de los comprimidos se mide sobre los comprimidos que salen de la compresora o después de un secado durante 1 h o 2 h a 50 °C.

25 La tabla 13 proporciona, a continuación, las características de los ODT Hum de la invención, dependiendo dichas características de la fuerza de compresión ejercida (12,5 kN o 16, 4 kN) y de la duración del secado (0, 1 o 2 h).

Tabla 13

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)		Índice de Carr
						mín.	máx.	
48	12,5	0	450	3,26	0,69	13,6	15,8	21
43		1	444	3,27	0,43	13,6	16,5	
41		2	444	3,26	0,48	14,4	16,2	
73	16,4	0	450	3,16	0,22	13,7	17,6	
59		1	443	3,16	0,13	15,8	20,1	
56		2	439	3,42	0,07	16,0	17,8	

La tabla 14 representa los ensayos *in vivo* para de los comprimidos ODT Hum a 50 N.

Tabla 14: ODT Hum 50 N

Dureza (N)	Tiempo de secado (h)	Disgregación en la boca (s)	Efecto de núcleo	Sensación en la boca
50	0	26	Poco o nada	No es granulosa, agradable
	2	24	bajo	Un poco más pastosa

30 Los diferentes comprimidos obtenidos mediante los métodos de compresión directa (ODT CD) y de humidificación (ODT Hum) se comparan entre sí y con los comprimidos Flashtab® (ODT FT del ejemplo 1) según su friabilidad, su tiempo de disgregación en la boca, el efecto de núcleo y la sensación en la boca. Los procedimientos se comparan igualmente en términos de fuerza de compresión.

35 Los resultados obtenidos en términos de friabilidad y de tiempo de disgregación *in vitro*, que presentan respectivamente una dureza de 50 N y de 70 N, están representados en las figuras 3 (50 N) y 4 (70 N), al final de 0,1 o de 2 h de secado.

40 Para los comprimidos de 50 N (figura 3), la friabilidad de los ODT CD y de los ODT Hum sin un secado final (ODT Hum no secados) está aumentada con respecto a la de los ODT FT.

Por el contrario, la friabilidad de los ODT Hum después del secado (ODT Hum secados) sigue siendo similar a la de los ODT FT.

5 Igualmente, para los comprimidos de 70 N (figura 4), la friabilidad de los ODT Hum después del secado (ODT Hum secados) sigue siendo similar a la de los ODT FT.

10 Con respecto al tiempo de disgregación *in vitro* de los comprimidos, está aumentado por la compresión directa, mientras que se aprecia una disminución mediante la humidificación, a 50 y a 70 N. Esta disminución es menos importante después del secado de los comprimidos.

15 La figura 5 proporciona los resultados de los ensayos *in vivo* (efecto de núcleo, sensación en la boca y tiempo de disgregación *in vivo*) de los ODT FT, de los ODT CD y de los ODT Hum a 50 N. El efecto de núcleo y la sensación en la boca eran un poco diferentes antes y después del secado de los comprimidos.

De estos ensayos resulta que el método de moldeo por compresión mediante una humidificación permite ventajosamente:

- disminuir el efecto de núcleo de los comprimidos (que se busca obtener el más bajo posible)
- mejorar la sensación en la boca (que se busca obtener la mejor posible).

Por otro lado, se aprecia una disminución bastante importante del tiempo de disgregación en la boca igualmente para los comprimidos según la invención. Los resultados están bastante próximos antes y después del secado.

25 En conclusión, el procedimiento de la invención permite disminuir el tiempo de disgregación *in vitro e in vivo* de los comprimidos sin afectar a su friabilidad. Este método también permite mejorar la sensación en la boca y disminuir el efecto de núcleo, que son unos parámetros muy importantes para una buena observancia de los pacientes.

Ejemplo 3

30 Se preparan los comprimidos según la invención, utilizando Syloid 244FP como agente deslizante a la vez en los granos de excipientes húmedos y directamente en la mezcla para compresión.

35 Las tablas 15 y 16 representan respectivamente, a continuación, la composición centesimal de la mezcla húmeda de excipientes, en forma de granos húmedos, y la de la mezcla para compresión.

Tabla 15

Nombres	Porcentajes (extracto seco)	Porcentajes
Mannitol 60	71,14	69,59
Polyplasdone XL	17,85	17,46
aspartamo	3,36	3,29
L-HPC LH 21	6,31	6,17
Syloid 244FP	1,34	1,31
Agua		2,22
Total	100,00	100

Tabla 16

Nombres	Porcentajes
Neutros 500/600	20,09
Mezcla húmeda de excipientes (en forma de granos)	76,00
Syloid 244FP	1,95
Pruv®	1,95
Total	100,00

40 La tabla 17 representa, a continuación, los valores de la humedad residual medida para la mezcla húmeda de excipientes en forma de granos y para la mezcla para compresión cuyas composiciones se proporcionan respectivamente en las tablas 15 y 16.

45 Tabla 17:

	LOD (%)	KF (%)
Mezcla de excipientes húmedos	3,0	2,9
Mezcla para compresión	2,6	2,7

La tabla 18 indica las características de los ODT Hum secados y no secados, que comprenden Syloid 244FP como agente deslizando (véanse las tablas 15 y 16), en función de la fuerza de compresión ejercida y de la duración del secado.

5

Tabla 18:

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)		Deslizamiento de la mezcla
						mín.	máx.	
48	12.5	0	450	3,26	0,69	13,6	15,8	debe mejorar
43		1	444	3,27	0,43	13,6	16,5	
41		2	444	3,26	0,48	14,4	16,2	
73	16.4	0	450	3,16	0,22	13,7	17,6	
59		1	443	3,16	0,13	15,8	20,1	
56		2	439	3,42	0,07	16,0	17,8	

Ejemplo 4

10 Se ha reproducido el ejemplo 3, sustituyendo el Syloid 244FP por Aerosil ® 200.

La tabla 23 representa los ensayos *in vivo* de los ODT Hum así obtenidos.

15 Las tablas 19 y 20 representan respectivamente, a continuación, la composición centesimal de la mezcla húmeda de excipientes que se presenta en forma de granos y la de la mezcla para compresión.

Tabla 19: fórmula de los granos de los excipientes

Nombres	Porcentajes (extracto seco)	Porcentajes
Mannitol 60	71,14	69,37
Polyplasdone XL	17,85	17,41
aspartamo	3,36	3,28
L-HPC LH 21	6,31	6,15
Aerosil ® 200	1,34	1,31
Agua		2,55
Total	100,00	100,00

Tabla 20: fórmula de la mezcla para compresión

Nombres	Porcentajes
Neutro 500/600	20,09
<u>Granos de excipientes</u>	<u>76,00</u>
<u>Aerosil® 200</u>	<u>1,95</u>
<u>Pruv®</u>	<u>1,95</u>
<u>Total</u>	<u>100,00</u>

20 La tabla 21 representa, a continuación, los valores de la humedad residual medida para la mezcla húmeda de los excipientes, en forma de granos, y para la mezcla para compresión cuyas composiciones se proporcionan respectivamente en las tablas 19 y 20.

25

Tabla 21

	LOD (%)	KF (%)
Mezcla húmeda de excipientes	2,9	2,9
Mezcla para compresión	3,0	2,6

La tabla 22 indica las características de los ODT Hum secados y no secados, que comprenden Aerosil ® 200 como agente deslizando (véanse las tablas 19 y 20), en función de la fuerza de compresión ejercida y de la duración del secado.

30

Tabla 22

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)		Deslizamiento de mezcla
						mín,	máx,	
52	14,2	0	454	3,35	0,63	14,5	16,6	debe mejorar
36		1	442	3,37	0,49	16,9	18,8	

37		2	446	3,36	0,39	16,3	19,0
66	17,5	0	451	3,28	0,22	14,4	16,1
50		1	442	3,29	0,13	17,0	18,8
47		2	339	3,28	0,13	16,7	18,8

Tabla 23: ODT Hum con Aerosil® 200

Dureza (N)	Tiempo de secado (h)	Disgregación en la boca (s)	Efecto de núcleo	Sensación en la boca
50	0	28	Poco o nada	Bastante agradable
	2	29	Poco o nada	Ligeramente pastosa
70	0	27	Poco o nada	Textura agradable
	2	24	Poco o nada	Textura agradable

5 La sustitución del Syloid® 244 FP por Aerosil® 200 en los ODT Hum tiene poca influencia sobre la friabilidad, el tiempo de disgregación y la sensación en la boca para los comprimidos a 50 N.

A 70 N, los ODT Hum que contienen Aerosil® 200 tienen un tiempo de disgregación más corto y menos efecto de núcleo que los ODT Hum que contienen Syloid® 244 FP.

10 **Ejemplo 5**

Se preparan unos comprimidos según la invención utilizando como solución de humidificación una solución acuosa de Gelucire® 44/14 a dos concentraciones diferentes: 5 % (m/m) y 15 % (m/m). El Gelucire® 44/14 sirve como agente humectante para la mezcla de excipientes.

15

Ejemplo 5.1: solución acuosa al 5 % de Gelucire® 44/14

La tabla 20 representa la composición centesimal de la mezcla húmeda de excipientes en forma de granos.

20

Tabla 20

Nombres	Porcentajes en extracto seco	Porcentajes
Mannitol 60	71,06	69,29
Polyplasdone XL	17,83	17,39
aspartamo	3,35	3,27
L-HPC LH 21	6,30	6,14
Aerosil® 200	1,34	1,31
Solución de Gelucire® 44/14 al 5 % m/m	0,12	2,55 %
Total	100,00	100,00

La tabla 21 representa la composición de la mezcla para moldeo por compresión.

Tabla 21

Nombres	Porcentajes
Neutros 500/600	20,09
Granos de excipientes	76,00
Aerosil® 200	1,95
Pruv®	1,95
Total	100,00

25

La tabla 22 representa, a continuación, los valores de la humedad residual medida para la mezcla de excipientes en forma de granos y para la mezcla para compresión.

Tabla 22

	LOD (%)	KF (%)
Mezcla de excipientes en forma de granos	2,9	3,0
Mezcla para compresión	2,9	2,5

30

La tabla 23 indica, a continuación, las características de los ODT Hum secados y no secados, obtenidos mediante una solución acuosa de Gelucire® 44/14 al 5 % como agente humectante, en función de la fuerza de compresión ejercida y de la duración del secado.

Tabla 23

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)		Deslizamiento de mezcla
						mín.	máx.	
51	14,0	0	449	3,34	0,76	14,8	16,5	debe mejorar
37		1	442	3,36	0,74	15,6	17,0	
34		2	441	3,36	0,77	14,8	17,6	
69	18,9	0	446	3,24	0,19	14,7	18,3	
56		1	444	3,27	0,13	15,6	18,0	
53		2	441	3,27	0,16	16,3	19,6	

5 La tabla 24 representa, a continuación, los ensayos *in vivo* de los ODT Hum que comprenden una solución acuosa de Gelucire® 44/14 al 5 % como agente humectante.

Tabla 24

Dureza (N)	Tiempo de secado (h)	Disgregación en la boca (s)	Efecto de núcleo	Sensación en la boca
50	0	22	Poco o nada	Textura agradable
	2	22	Poco o nada	Textura agradable

10 Ejemplo 5.2: solución de Gelucire® 44/14 al 15 %

Las tablas 25 y 26 representan respectivamente, a continuación, la composición de los granos de excipientes y la de la mezcla para la compresión, cuando se utiliza una solución acuosa al 15 % de Gelucire® 44/14.

Tabla 25

Nombres	Porcentajes en extracto seco	Porcentajes
Mannitol 60	71,06	69,21
Polyplasdone XL	17,83	17,36
aspartamo	3,35	3,26
L-HPC LH 21	6,30	6,14
Aerosil® 200	1,34	1,30
Solution de Gelucire®44/14 al 15 % m/m		2,68
Total	100,00	100,00

15

Tabla 26

Nombres	Porcentajes
Neutros 500/600	20,09
Granos de excipientes	76,00
Aerosil® 200	1,95
Pruv®	1,95
Total	100,00

20

La tabla 27 representa, a continuación, los valores de la humedad residual medida para la mezcla de excipientes, en forma de granos, y para la mezcla para compresión cuyas composiciones se proporcionan a respectivamente en las tablas 25 y 26.

Tabla 27

	LOD (%)	KF (%)
Mezcla de excipientes en forma de granos	2,9	3,1
Mezcla para compresión	2,5	2,5

25

La tabla 28 indica, a continuación, las características de los ODT Hum secados y no secados, obtenidos mediante una solución de Gelucire® 44/14 al 15 % como agente humectante, en función de la fuerza de compresión ejercida y de la duración del secado.

Tabla 28

Dureza (N)	Fuerza de compresión (kN)	Secado (h)	Masa (mg)	Espesor (mm)	Friabilidad (%)	Disgregación <i>in vitro</i> (s)	
						mín.	máx.
50	14,8	0	454	3,37	0,82	15,0	17,0
36		1	449	3,37	0,73	17,2	18,9

34		2	447	3,35	0,81	15,7	18,5
74	20,3	0	456	3,29	0,23	15,6	17,4
54		1	448	3,31	0,18	16,8	18,0
52		2	447	3,28	0,22	17,5	18,9

La tabla 29 representa, a continuación, los ensayos *in vivo* de los ODT Hum que comprenden una solución de Gelucire® 44/14 al 15 % como agente humectante.

5

Tabla 29

Dureza (N)	Tiempo de secado (h)	Disgregación en la boca (s)	Efecto de núcleo	Sensación en la boca
50	0	21	Poco o nada	Textura agradable
	2	24	Poco o nada	Textura agradable

No hay ninguna diferencia notable entre los ODT Hum que comprenden una solución de Gelucire® 44/14 al 5 % o al 15 %, en términos de friabilidad y tiempo de disgregación.

10 Los tiempos de disgregación de los ODT Hum son similares a los de los ODT FT para los ODT Hum a 50 N, y ligeramente inferiores para los ODT Hum a 70 N.

Con respecto a los ensayos *in vivo*, el empleo de Gelucire® 44/14 permite disminuir el efecto de núcleo en la boca. Incluso se aprecia la textura del comprimido.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de moldeo por compresión (« *compression molding* ») para la preparación de un comprimido orodispersable que presenta una dureza que varía entre 30 y 80 N, y preferiblemente entre 40 y 75 N, una friabilidad inferior al 1 % y preferiblemente inferior al 0,5 %, una disgregación en la boca inferior a 60 segundos y preferiblemente inferior a 40 segundos, **caracterizado por que** dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:
- preparación de una mezcla de excipientes, encontrándose dicha mezcla de excipientes en forma de granos, eligiéndose dicha mezcla de excipientes entre el grupo que comprende un diluyente, un disgregante, un edulcorante, un aglutinante, un agente deslizante, un humectante o agente de mojado, un lubricante, un agente aromatizante, un colorante y sus mezclas,
 - humidificación de dicha mezcla de excipientes con la ayuda de una solución de humidificación en una cantidad que permite la obtención de una mezcla húmeda de excipientes que presenta una humedad residual o contenido en agua que varía entre el 2 y el 4 %,
 - preparación de microcristales o de microgránulos de principio activo recubiertos,
 - mezcla de los microcristales o de los microgránulos de principio activo recubiertos, por un lado, y de la mezcla húmeda de excipientes en forma de granos, por otro lado, con el fin de obtener una mezcla húmeda para compresión que presenta una humedad residual o contenido en agua que varía entre el 2 y el 3 %,
 - eventualmente, añadir a la mezcla húmeda para compresión, tal como la preparada más arriba, unos excipientes elegidos entre el grupo que comprende un agente deslizante, un lubricante, un aroma, un edulcorante y sus mezclas,
 - compresión de la mezcla para compresión preparada más arriba para obtener un comprimido,
 - eventualmente el secado de comprimido así obtenido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la mezcla de excipientes comprende al menos un humectante elegido entre el grupo que comprende los poloxámeros, preferiblemente el « poloxámero 188 » o el « poloxámero 407 », los macrogols, los macrogolglicéridos, los polisorbatos, siendo dicho humectante preferiblemente un macrogolglicérido tal como el estearoil macrogol-32 glicérido o el lauroil macrogol-32 glicérido comercializado con la denominación Gelucire ® 44/14.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** la humidificación de la mezcla de excipientes en forma de granos se lleva a cabo con la ayuda de una solución de humidificación elegida entre el grupo que comprende agua, una solución acuosa de humidificación, un humectante, una solución alcohólica y sus mezclas.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado por que** la solución de humidificación comprende una solución acuosa de humidificación y un humectante, siendo dicho humectante preferiblemente el lauroil macrogol-32 glicérido comercializado con la denominación Gelucire ® 44/14.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la mezcla de excipientes en forma de granos comprende:
- entre el 65 y el 90 %, y preferiblemente entre el 70 y el 80 %, de un diluyente elegido entre el grupo que comprende el manitol, el xilitol, el sorbitol, el maltitol y sus mezclas, siendo dicho diluyente preferiblemente el manitol comercializado con la denominación Mannitol 60,
 - entre el 2 y el 25 %, y preferiblemente entre el 10 y el 20 %, de un disgregante elegido entre el grupo que comprende la crospovidona, la croscarmelosa de sodio (AcDiSol®), el carboximetilalmidón de sodio (Explotab®) y sus mezclas, siendo dicho disgregante preferiblemente la crospovidona comercializada con la denominación Polyplasdone® XL,
 - entre el 1 y el 8 %, y preferiblemente entre el 3 y el 5 %, de un edulcorante elegido entre el grupo que comprende el aspartamo, el acesulfamo de potasio, el sacarinato de sodio, la sucralosa y sus mezclas, siendo dicho edulcorante preferiblemente el aspartamo,
 - entre el 3 y el 10 %, y preferiblemente entre el 5 y el 8 %, de un aglutinante elegido entre el grupo que comprende la hidroxipropil celulosa poco sustituida, la goma arábiga, el almidón de maíz, el almidón pregelatinizado, las maltodextrinas y sus mezclas, siendo dicho aglutinante preferiblemente la goma arábiga y/o la hidroxipropil celulosa comercializada con la denominación L-HPC LH 21,
 - entre el 0 y el 5 %, y preferiblemente entre el 1 y el 3 %, de un agente deslizante elegido entre el grupo que comprende la sílice, preferiblemente la comercializada con la denominación Syloid® 244 FP, la sílice coloidal hidrófoba, preferiblemente la comercializada con la denominación Aerosil® R 972, la sílice precipitada, preferiblemente la comercializada con la denominación Aerosil® 200, y sus mezclas,
 - entre el 0 y el 5 %, y preferiblemente entre el 0,1 y el 3 %, de un humectante, siendo dicho humectante tal como se define en la reivindicación 2,
 - entre el 0 % y el 5 % de un lubricante, siendo dicho lubricante preferiblemente un lubricante hidrófilo elegido entre el grupo que comprende el estearil fumarato de sodio, el lauril sulfato de sodio, siendo dicho lubricante hidrófilo preferiblemente el estearil fumarato de sodio comercializado, por ejemplo, con la denominación Pruv®,
 - entre el 0 y el 8 %, y preferiblemente entre el 0,5 y el 4 %, de un agente aromatizante y/o de un colorante,

- agua, c.s.p. 100 %,

siendo los porcentajes unos porcentajes en peso con respecto al peso total de la mezcla de excipientes en forma de granos.

5 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** los excipientes que no se encuentran en la mezcla húmeda de excipientes en forma de granos, a saber, aquellos que pueden ser añadidos, además de en la mezcla húmeda de excipientes, en la mezcla para compresión, se eligen entre el grupo que comprende:

- 10
- entre el 1 y el 5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, de un agente deslizando,
 - entre el 1 % y el 5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, de un lubricante,
 - entre el 0 y el 5 %, y preferiblemente entre el 0,5 y el 4 %, de un agente aromatizante y/o de un colorante

15 siendo dichos agentes deslizando y lubricante tales como los definidos en la reivindicación 5, siendo los porcentajes unos porcentajes en peso con respecto al peso total de la mezcla para compresión.

20 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la mezcla para compresión comprende:

- entre el 5 y el 40 %, preferiblemente entre el 10 y el 30 %, y aún más preferiblemente entre el 15 y el 25 %, de microcristales o de microgránulos de principio activo recubiertos,
- entre el 55 y el 95 %, preferiblemente entre el 65 y el 85 %, y aún más preferiblemente entre el 70 y el 80 %, de mezcla húmeda de excipientes en forma de granos,
- 25 - entre el 0 y el 10 %, preferiblemente entre el 1 y el 7 %, y aún más preferiblemente entre el 2 y el 5 %, de excipientes que no se encuentran en la mezcla húmeda de excipientes en forma de granos,

siendo los porcentajes unos porcentajes en peso con respecto al peso total de la mezcla para compresión.

30 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que caracterizado por que** la mezcla para compresión se comprime con la ayuda de unas fuerzas de compresión que varían entre 8 y 22 kN (kNewtons), preferiblemente entre 10 y 20 kN, y aún más preferiblemente entre 12 kN y 18 kN.

35 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** el secado del comprimido obtenido a la salida de la etapa de compresión se lleva a cabo a una temperatura que varía entre 35 y 65 °C, preferiblemente entre 45 y 55 °C, durante un tiempo que varía entre 30 min y 3 horas, y preferiblemente entre 1 y 2 horas.

40 10. Comprimido tal como el obtenido según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** presenta:

- poco o nada de efecto de núcleo en la boca, y/o
- una textura agradable en la boca y/o un sabor agradable en la boca.

45

Figura 1

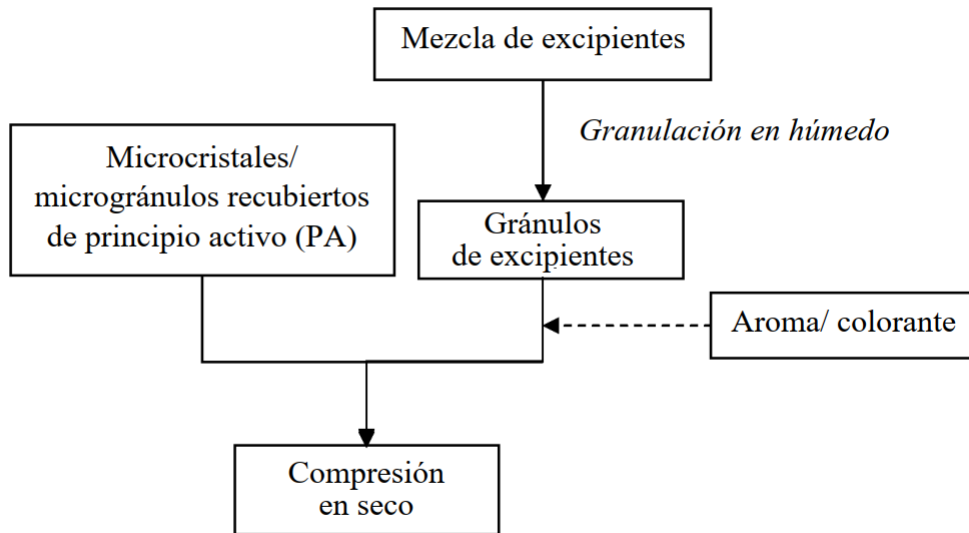


Figura 2

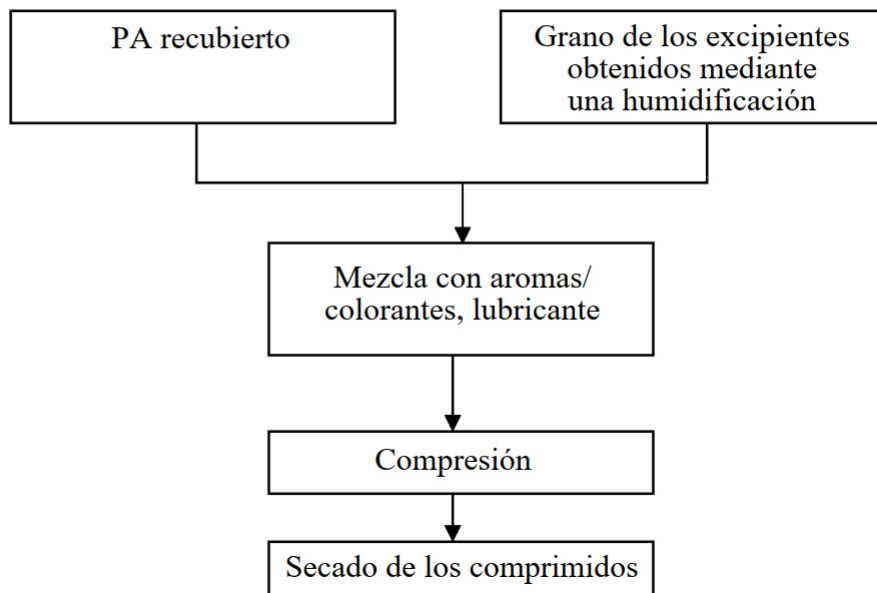


Figura 3

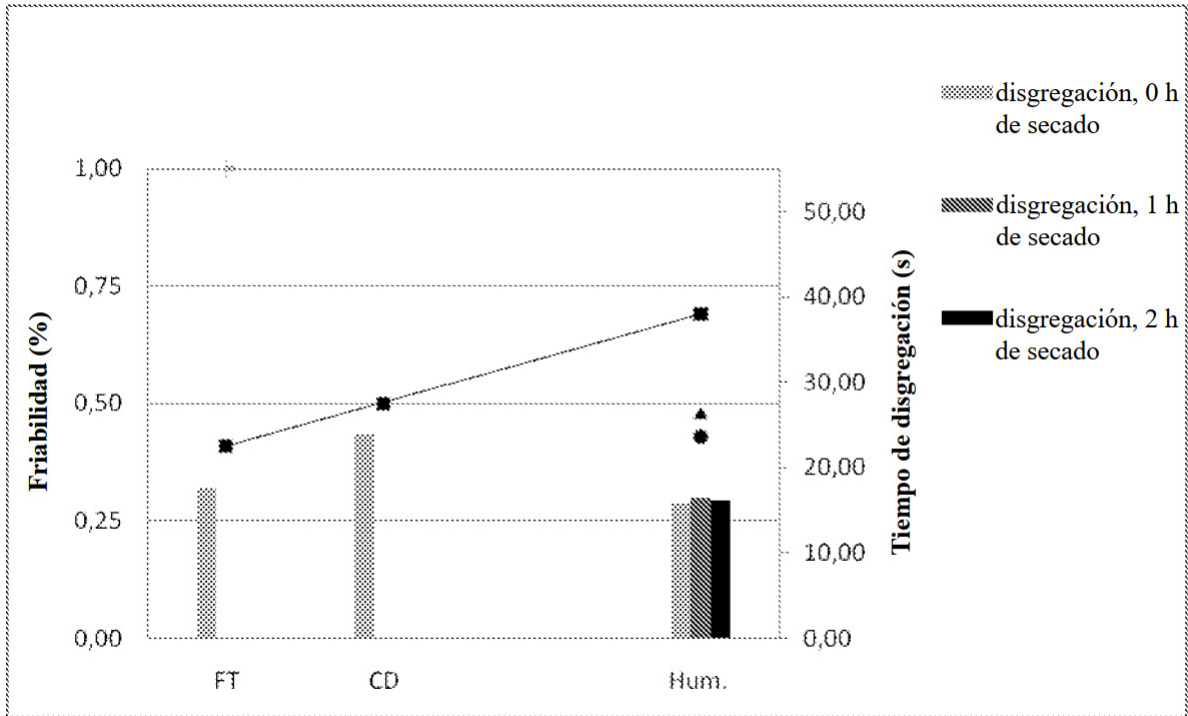


Figura 4

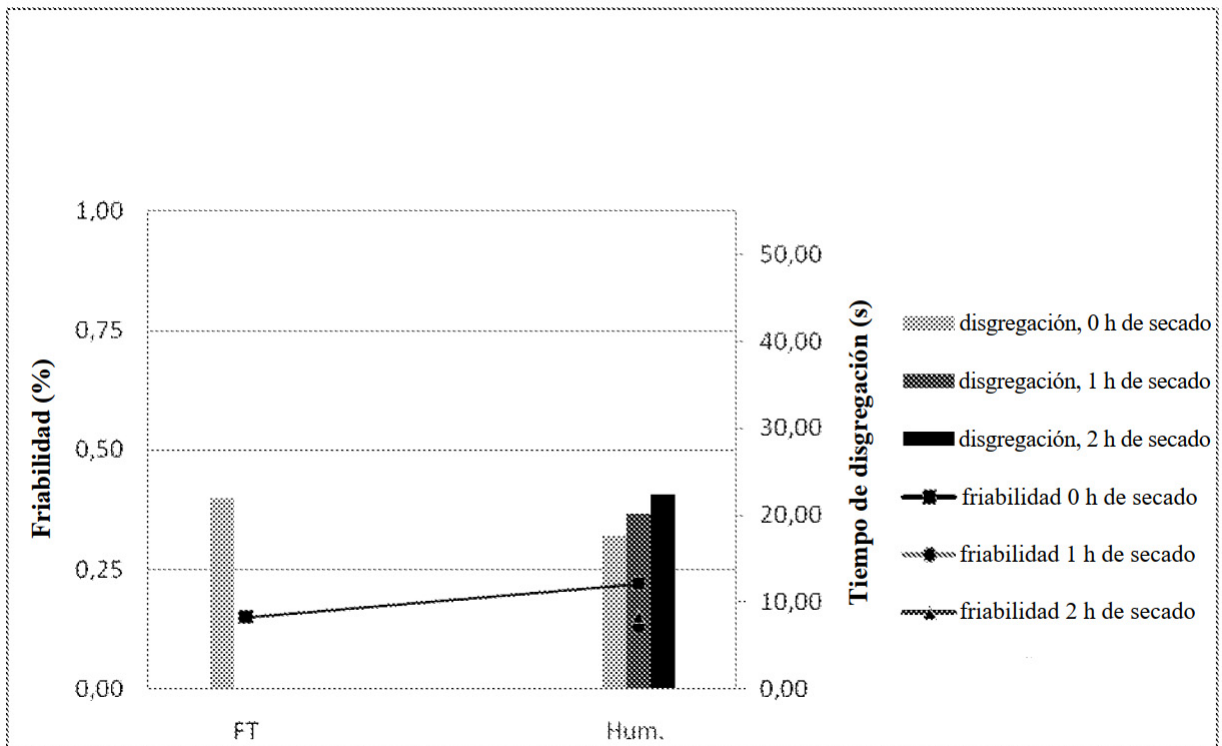


Figura 5

