

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 134**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/EP2013/000971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13159861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13713755 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2844234**

54 Título: **Comprimidos con cubierta y producción de los mismos**

30 Prioridad:

27.04.2012 EP 12002988

11.09.2012 EP 12006370

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

22.09.2020

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt , DE

72 Inventor/es:

OGNIBENE, ROBERTO;

BERNHARDT, SANDRA, ERIKA;

BREIDUNG, MELANIE, MECHTHILD;

LUBDA, DIETER y

OHREM, HANS-LEONHARD

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 784 134 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 con cubierta y producción de los mismos

5 Mediante la presente invención se pone a disposición una formulación farmacéutica que se disgrega rápidamente en forma de un comprimido dotado de una cubierta con una dureza o resistencia mecánica elevada. Además, es objeto de la invención un procedimiento para la producción del comprimido con cubierta así como el uso de estas formulaciones.

10 Los comprimidos dotados de una cubierta se conocen desde hace tiempo. La cubierta sirve, entre otras cosas, para la protección frente a influencias físicas y mecánicas desventajosas de los constituyentes de principio activo contenidos en las formulaciones. Tales influencias externas negativas pueden ser causadas, por ejemplo, por luz UV, oxígeno o humedad, pero también por un esfuerzo mecánico, tal como impacto y fricción, por lo que se pueden descomponer los principios activos y coadyuvantes, o debido a la abrasión de los comprimidos ya no queda garantizada la dosificación.

En principio se efectúa un recubrimiento de comprimidos por los siguientes motivos:

- identificación y valor de reconocimiento en el mercado y por parte del cliente gracias a colores especiales,
- enmascaramiento del sabor para medicamentos de sabor desagradable,
- cubierta para una liberación retardada y/o dirigida (por ejemplo, gastrorresistente),
- 15 • mejora de la calidad de la superficie, por la que se dan ventajas en el envasado y el usuario puede tragar mejor los comprimidos.

20 De acuerdo con la experiencia, los comprimidos se pueden proteger frente a influencias externas mediante una cubierta de protección adecuada. Las cubiertas correspondientes pueden consistir en un esmalte, que para la mejora del sabor puede contener azúcar y, dado el caso, puede estar coloreado. Esto último se puede producir por motivos estéticos, para destacar, en cuanto a la técnica de mercado, la formulación presente como comprimidos.

25 Además de cubiertas que contienen azúcar se conocen también esmaltes que están compuestos por una película polimérica natural o sintética inocua para el ser humano. Las últimas pueden estar compuestas, por ejemplo, por gelatinas, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, acetato de povidona u otros polímeros compatibles, que, en función del lugar de acción previsto del medicamento, se disuelven rápidamente o se disuelven de forma retardada solo en el estómago o intestino delgado. Para la mejora de la solubilidad de la cubierta, los polímeros se pueden usar en combinación con una cantidad reducida de un componente soluble, de tal manera que, por un lado, se pueden aprovechar las propiedades de formación de película del polímero y, por otro lado, se asegura que la película o la cubierta se disuelve al menos en parte en la cavidad bucal en presencia de humedad y así el núcleo del comprimido queda accesible para humedad y se disgrega rápidamente, tal como se desea. En el mercado están disponibles distintas soluciones terminadas para la aplicación de esmaltes o películas sobre comprimidos.

30 Como los denominados comprimidos con cubierta pelicular se ofertan con frecuencia comprimidos para la administración oral de medicamentos, vitaminas y, en particular, para medicamentos de acción rápida. La superficie lisa que se forma por la cubierta, junto con la elección de una forma adecuada, puede facilitar la ingestión de los comprimidos, de tal manera que se pueden tragar mejor. Al mismo tiempo, tal como ya se ha mencionado anteriormente, la cubierta puede servir para un enmascaramiento del sabor para medicamentos de sabor desagradable. Como ya se ha indicado, también contribuye a aumentar la resistencia a impacto y la resistencia al agua del núcleo prensado del comprimido. La resistencia a impacto mejorada es ventajosa durante el envasado a máquina de los comprimidos, en particular cuando los comprimidos se envasan en láminas, los denominados blísteres. Gracias a la cubierta se evita una abrasión. Algunos núcleos de comprimidos particularmente blandos no se pueden envasar hasta después de la aplicación de una cubierta adecuada.

35 Además, una coloración o un marcaje de la cubierta del comprimido puede contribuir a aumentar el reconocimiento y prevenir confusiones entre comprimidos y evitar las mismas, lo que por ejemplo para pacientes de edad avanzada o con demencia es esencial para reconocer comprimidos con determinados principios activos farmacéuticos. Pero también puede servir para la seguridad del medicamento mediante el empleo de colorantes especiales. Tales colorantes contenidos en la cubierta pueden proteger principios activos y coadyuvantes fotosensibles contenidos en el comprimido. Por consiguiente, las correspondientes cubiertas de comprimido ofrecen para las sustancias contenidas en el núcleo del comprimido protección frente a influencias externas, tales como luz, calor, humedad, pero también para el propio comprimido frente a la abrasión mecánica.

Para que los comprimidos se puedan tratar en un procedimiento de revestimiento de este tipo, los comprimidos deben presentar una resistencia correspondiente y solo deben mostrar una abrasión muy reducida.

50 Por consiguiente, en los últimos años cada vez se han popularizado más para muchos campos de aplicación los denominados ODT (comprimidos bucodispersables, "*oral dispersible tablets*"), que, por un lado, en caso de contacto con humedad (por ejemplo, saliva), a causa de los aditivos contenidos, tales como por ejemplo disgregantes (*superdisintegrants*), polímeros, almidones, etc., se disgregan rápidamente en la boca, pero que, por otro lado, también tienen que cumplir las condiciones cuando los núcleos de comprimido producidos se han de dotar de una cubierta.

En el mercado para este fin se ofertan diferentes mezclas, los denominados sistemas de coadyuvante listos para usar, para la producción de comprimidos de rápida disgregación oral. Por norma general con ello se pueden producir solo comprimidos con durezas reducidas, viéndose acompañadas las durezas reducidas por una abrasión relativamente elevada. Los correspondientes ODT son sensibles a la humedad, de tal manera que no se pueden obtener mediante los métodos de revestimiento acuoso habituales en la industria farmacéutica. Por consiguiente, con estas mezclas no es posible la producción de comprimidos revestidos.

Además, en las instalaciones de revestimiento, debido a la escasa resistencia, se puede producir una abrasión no aceptable, que eventualmente va asociada a una intensa formación de polvo fino. Además, una abrasión elevada provoca que los comprimidos después del revestimiento en la superficie no presenten una cubierta completamente funcional o estética. Sobre la superficie de los comprimidos producidos de este modo, pueden ser claramente visibles las partículas retiradas por abrasión, que se han fijado por el recubrimiento en la superficie y allí se han vuelto a adherir. Además, los comprimidos correspondientes se pueden dañar intensamente por el desprendimiento o la rotura de trozos relativamente grandes de la superficie, por lo que las facetas, cantos, trazos existentes eventualmente se pueden dañar considerablemente.

Por otro lado, los comprimidos con cubierta no solo presentan ventajas. Si los comprimidos administrados se deben disolver rápidamente en la boca directamente después de la ingestión, en este caso la cubierta puede ser un obstáculo. Debido a la cubierta se pueden prolongar claramente los tiempos de disgregación, ya que el recubrimiento de los núcleos de comprimido habitualmente va asociado a un curado posterior. Además, los principios activos contenidos en el núcleo del comprimido durante el recubrimiento y el almacenamiento pueden interactuar con los ingredientes de la cubierta y, dado el caso, reaccionar con formación de productos secundarios indeseados.

Por lo tanto, la composición de la solución de partida para la producción de la cubierta se ha de seleccionar de forma adecuada, de tal manera que la cubierta formada se pueda disolver al menos en parte o pueda formar fisuras, para que, debido a la humedad de la saliva, el núcleo del comprimido se pueda disolver o disgregarse rápidamente. A pesar de esto, la cubierta debe ser estable en almacenamiento, de tal manera que los comprimidos correspondientes, en el caso del almacenamiento con humedad del aire aumentada, no se descompongan o no se disgreguen en caso del contacto con cantidades menores de humedad. Esto último ya no garantizaría la dosificación de los comprimidos y una ingestión por parte del paciente por ello tampoco sería ya posible.

Para garantizar, por un lado, una rápida disgregación en la boca, a pesar de la cubierta del comprimido, pero para poder aprovechar, por otro lado, también las ventajas de la cubierta para la estabilidad de los comprimidos, los investigadores han propuesto distintas soluciones. En el documento EP 2 433 621 A1 se proponen, por ejemplo, cubiertas con escotaduras en las cubiertas, que se encuentran en acanaladuras y que se generan durante la producción de la cubierta. Sin embargo, es desventajoso que para la producción de la cubierta sea necesario un procedimiento especial y que el último no se pueda llevar a cabo sin más en los aparatos existentes.

La abrasión de los comprimidos, sin embargo, es importante no solo durante el almacenamiento. En particular desempeña un papel durante la producción de la cubierta deseada, ya que debido a una intensa abrasión de los comprimidos se ha de suponer que el contenido en principio activo y la dosis individual deseada del comprimido administrado ya no se pueden garantizar. Esto puede conducir, en caso de una subdosificación del principio activo por una pérdida demasiado elevada por abrasión, a graves consecuencias, debido a que no se consigue una dosificación óptima del principio activo farmacéutico. Dado el caso podría conducir también a una sobredosificación del principio activo cuando la abrasión se vuelve a incluir en la cubierta de comprimidos no dañados. Ambas cosas se deberían evitar indefectiblemente. También una descomposición o disgregación prematura de comprimidos OD durante el almacenamiento por humedad o durante la producción de la cubierta cambiaría las propiedades de los comprimidos y tendría como consecuencia métodos no reproducibles de producción.

En la solicitud de patente WO 2009/135646A2 se trata de producir comprimidos que contengan principio activo que se disgreguen rápidamente, al pulverizarse partículas de un material de vehículo adecuado con una solución de recubrimiento que contiene principio activo, sin tensioactivo y granularse las mismas. Este granulado obtenido a continuación se puede prensar hasta formar comprimidos. Los comprimidos obtenidos se dotarán dado el caso todavía con una cubierta adecuada. Por la granulación de las partículas de vehículo con una solución de recubrimiento que contiene principio activo se intenta mejorar la cohesión de las partículas de granulado en los comprimidos y reducir con ello la friabilidad de los comprimidos. Después del prensado, el principio activo está distribuido homogéneamente en el comprimido, sin embargo, una desventaja de esta forma de proceder es que, debido a la granulación por pulverización adicionalmente además del principio activo en una solución, se pulverizan al menos un componente de recubrimiento y otros coadyuvantes tales como una base y un aglutinante, sobre las partículas del material de vehículo, por lo que aumenta la cantidad de los ingredientes del comprimido. Sin embargo, esto último no siempre se desea, debido a que por ello se pueden dar interacciones con el principio activo. También por la cubierta se prolonga el tiempo de disgregación de los comprimidos. En el documento EP 2 451 466 A1 se procede con una complejidad comparable. En este caso se granula polvo de manitol con crospovidona, un agente de disgregación. El granulado obtenido se mezcla entonces con un granulado de un manitol en granos, tal como por ejemplo Perlitol® 300DC, y nalfurafina como principio activo y se forma en comprimidos la mezcla resultante. Para la producción de la mezcla se usa polvo de manitol granulado con manitol en granos en una relación de aproximadamente 1:9 a 1:1 con respecto al peso. Para la producción de esta mezcla además se emplean calidades especiales de manitol y, de hecho, Perlitol® 50C con un tamaño de partícula medio de 50 µm y

Perlitol® 300DC con un tamaño de partícula medio de 250 µm. Los núcleos de comprimido obtenidos se pueden dotar asimismo de una cubierta.

Planteamiento de objetivos

5 El objetivo de la presente invención es, por lo tanto, poner a disposición una composición para la producción de comprimidos con la que se puedan producir núcleos de comprimidos con elevada dureza y reducida abrasión, que al mismo tiempo se disgreguen rápidamente en presencia de humedad, en particular en la boca, y que se puedan dotar sin problemas, prácticamente sin cambios, de una cubierta estabilizante, por la que, sin embargo, el tiempo de disgregación del comprimido con cubierta en comparación con el del núcleo del comprimido cambie lo menos posible. El núcleo que se disgrega rápidamente de un comprimido de este tipo, por este motivo, se debería poder producir de forma sencilla al igual que los productos conocidos y se debería poder formar en comprimidos directamente en la medida de lo posible a partir de mezclas secas de las sustancias de partida. Los comprimidos producidos deberían poseer una elevada resistencia mecánica, de tal manera que en el tratamiento posterior, tal como por ejemplo durante la producción de la cubierta y durante el envasado, el transporte y, dado el caso, durante la extracción por presión del envase, no se dañen.

15 En particular, por lo tanto, es un objetivo de la presente invención poner a disposición una combinación de núcleo de comprimido duro con reducida abrasión y una cubierta adecuada, por lo que se pueden producir comprimidos que contienen principio activo, con cubierta uniforme, que presentan elevadas durezas y que se disgregan rápidamente en caso de la administración en la boca del paciente. Además, es objetivo de la invención poner a disposición un procedimiento adecuado, fácilmente realizable, por el que se obtengan comprimidos revestidos sobre los núcleos de comprimido que se disgregan rápidamente con una abrasión en la medida de lo posible reducida con conservación de las propiedades del comprimido, que se siguen disgregando rápidamente con la ingestión en la boca.

Solución del objetivo

Mediante la presente invención, de forma sorprendente, se pueden poner a disposición formulaciones farmacéuticas en forma de un comprimido con cubierta, que en presencia de humedad se disgrega rápidamente y que se compone de un núcleo de comprimido,

- 25 a) que se puede obtener a partir de una co-mezcla que se puede prensar directamente, homogeneizada, de manitol granulado por pulverización y croscarmelosa de sodio reticulada y al menos un principio activo farmacéutico o suplemento alimenticio y aditivos y
- b) una cubierta que se aplica en forma de una solución acuosa o que contiene agua y alcohol y se seca.

30 Para la producción del núcleo del comprimido de esta formulación farmacéutica se usa una co-mezcla compuesta por del 90 al 95 % en peso de manitol y del 3 al 7 % en peso de croscarmelosa de sodio como disgregante de comprimido y, dado el caso, hasta el 1 % en peso de estearato de magnesio.

Los comprimidos correspondientes son excelentemente adecuados como los denominados comprimidos IR o FR.

35 La co-mezcla usada para la producción del núcleo de comprimido presenta un ángulo de flujo en el intervalo de 33 a 38°, tamaños de partícula en el intervalo de 70 a 120 µm (D_{v50} ; láser), una densidad aparente en el intervalo de 0,55 a 0,65 g/ml y una densidad de masa apisonada en el intervalo de 0,70 a 0,80 g/ml. La gran superficie BET de la co-mezcla en el intervalo de 2,4 a 3,5 m²/g tiene un efecto particularmente ventajoso. El núcleo de comprimido usado puede contener de acuerdo con la invención un principio activo farmacéutico o suplemento alimenticio en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso con respecto al peso del núcleo del comprimido. Para la producción del comprimido que se disgrega rápidamente de acuerdo con la invención se aplica la cubierta en forma de una solución que contiene agua o agua-etanol, en donde para la formación de la cubierta están contenidos formadores de película solubles del grupo polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de metacriléster o sus mezclas. En la solución de cubierta (solución de recubrimiento, *coating*) pueden estar contenidas otras sustancias que ya durante la disolución de la cubierta exterior del comprimido en la boca tienen un efecto agradable. En este caso se puede tratar de uno o varios azúcares del grupo glucosa, dextrosa, fructosa, lactosa, maltosa, xilosa, sacarosa, jarabe de maíz, sorbitol, hexitol, maltitol, xilitol y manitol, dado el caso al menos un polialcohol seleccionado del grupo glicerina, polietilenglicol y propilenglicol, así como dado el caso al menos un ácido comestible adecuado para alimentos del grupo ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido oxálico y ácido ascórbico y aceites aromáticos y/o saporíferos y dado el caso un edulcorante, tal como por ejemplo sacarosa, aspartamo, acesulfam-K o similares.

50 De acuerdo con la invención, los comprimidos con cubierta que se disgregan rápidamente en presencia de humedad pueden contener al menos un principio activo seleccionado del grupo antipsicóticos atípicos, antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, analgésicos, antipiréticos, anticonvulsionantes, anticolinérgicos, antieméticos, benzodiacepinas, corticoesteroides, inhibidores de DDC [carbiodopa], antagonistas del receptor de dopamina, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), hipnóticos no benzodiacepínicos, analgésicos opioides [tramadol], inhibidores de la bomba de protones, triptanes/agonistas de serotonina, AINES e ISRS.

Para las formulaciones farmacéuticas preparadas de este modo ha resultado ser particularmente ventajoso que el núcleo del comprimido sin cubierta presente una escasa abrasión de menos del 0,50 % con respecto al peso, ya que de este modo es posible aplicar las cubiertas deseadas de manera muy uniforme y que los comprimidos producidos presenten una superficie muy uniforme.

5 Mientras que hasta la fecha se ha considerado imposible dotar a comprimidos que se disgregan rápidamente en presencia de humedad por soluciones que contienen agua de una cubierta, mediante el procedimiento de acuerdo con la invención mediante el uso de los núcleos de comprimido descritos es posible preparar formulaciones farmacéuticas correspondientes al calentarse los núcleos de comprimido producidos de antemano mediante el uso de la co-mezcla que se ha mencionado anteriormente en un tambor de recubrimiento con entremezclado a una temperatura elevada y al
10 generarse la cubierta mediante la pulverización de la solución de cubierta de baja viscosidad y el secado a temperatura elevada sobre los núcleos de comprimido. En este caso, los núcleos de comprimido antes de la pulverización de la solución de cubierta se calentarán a una temperatura en el intervalo de 35 a 60 °C. Se consiguen resultados particularmente buenos cuando se calienta a temperatura en el intervalo de 40 a 55 °C y se secan posteriormente los comprimidos después de la pulverización de la solución de cubierta durante 10 a 20 minutos.

15 Descripción detallada de la invención

Como ya se ha descrito, los comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca gozan de una creciente popularidad para la administración oral. Tales comprimidos se deberían disgregar en la cavidad bucal en la boca en menos de 90, preferentemente menos de 60 segundos, de forma particularmente preferente en un tiempo de no más de 30 segundos, habiendo de generar una sensación agradable en la boca y tener buen sabor. De acuerdo con las más recientes
20 exigencias, un comprimido que se disgrega rápidamente de este tipo debería presentar un tiempo de disgregación de menos de 18 segundos. Esto último plantea, en la mayoría de los casos, grandes desafíos y en parte sin solución al investigador (experto en la materia).

El núcleo que se disgrega rápidamente de un comprimido de este tipo se debería poder producir de forma sencilla al igual que los productos conocidos y se debería poder formar en comprimidos en la medida de lo posible directamente a partir de las mezclas secas de las sustancias de partida. Los comprimidos producidos deberían poseer una elevada resistencia mecánica, de tal manera que queden sin daños en el tratamiento posterior durante el envasado, el transporte y, dado el caso, durante la extracción por presión fuera del envase.

Por lo tanto, en general se desea que durante el proceso de revestimiento la abrasión del núcleo del comprimido sea menor del 0,2 al 0,4 % en peso.

30 En sí, para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente están disponibles las más diversas mezclas terminadas en el mercado, a partir de las cuales se pueden producir, junto con el principio activo deseado, comprimidos que se disgregan rápidamente. Pueden estar contenidos en su interior los más diversos coadyuvantes de formación de comprimidos usados en la industria farmacéutica, que, sin embargo, están combinados siempre con una sustancia que reacciona con la humedad de la boca y que conducen al hinchamiento y a la apertura, es decir, a la disgregación del comprimido. Como vehículos para la producción de los comprimidos que contienen principio activo se pueden emplear en
35 las mezclas terminadas correspondientes preferentemente sustancias naturales que contienen grupos hidroxilo. Tales sustancias de vehículos, denominadas con frecuencia también excipientes, son polioles tales como manitol, xilitol, sorbitol, eritritol, pero también lactosa o almidón y sus derivados u otras sustancias neutras que no tienen efecto en la actividad del principio activo farmacéutico y que, con el prensado de los comprimidos, dan lugar a comprimidos suficientemente duros. Sin embargo, no es posible sin más que los núcleos de comprimido producidos, que se disgregan rápidamente en presencia de humedad, se doten después del prensado con ayuda de composiciones que contienen agua de una cubierta deseada, ya que el núcleo del comprimido puede cambiar también en presencia de cantidades de agua incluso pequeñas. También puede tener un efecto desventajoso sobre la calidad de la cubierta una posible abrasión.

45 Para producir a partir de los núcleos de comprimido producidos que se disgregan rápidamente comprimidos con cubierta pelicular, se tiene que contar en general con los siguientes problemas con respecto a un comprimido "normal":

- tiempos de disgregación claramente más largos (asociado al curado posterior después del recubrimiento) y, por ello, un retraso/prolongación no deseada de la liberación del principio activo
- interacciones del medicamento con la capa de recubrimiento, asociado a ello la generación de productos secundarios indeseados.

50 Gracias a ensayos se sabe que a partir de mezclas terminadas, tal como se han descrito en la solicitud WO 2009/152922 A1, ya con una reducida presión de prensado, tal como se desea, se pueden producir comprimidos que se disgregan rápidamente con elevadas durezas. En el mercado, estas mezclas terminadas se ofertan por Merck (Darmstadt, Alemania) con el nombre comercial Parreck ODT®. El producto presenta un ángulo de flujo en el intervalo de 33 a 38° con tamaños de partícula en el intervalo de 70 a 120 µm (D₅₀; láser). La densidad aparente se encuentra en el intervalo de 0,55 a 0,65 g/ml con una densidad de masa apisonada de 0,70 a 0,80 g/ml. Al mismo tiempo, esta mezcla terminada presenta una elevada superficie BET en el intervalo de 2,4 a 3,5 m²/g. Este producto está compuesto por del 90 al 95 % en peso de manitol y del 3 al 7 % en peso de croscarmelosa de sodio como disgregante de comprimido. A partir de una mezcla de Parreck ODT® con hasta el 50 % en peso de un principio activo y dado el caso el 1 % en peso de estearato de magnesio

o estearilfumarato de sodio u otro deslizante o lubricante usado habitualmente con respecto al peso total de la mezcla se pueden producir, mediante prensado directo, comprimidos de rápida disgregación oral con friabilidades reducidas y buenas propiedades durante el envasado y el almacenamiento.

5 Otras mezclas terminadas se comercializan por ejemplo con los nombres Ludiflash[®], Perlitol[®] Flash, Pharmaburst[®] 500 o Prosolv[®] ODT. Otras mezclas y su uso están descritos en la revisión de B. G. Prajapati y N. Ratnakar, [Int. J. of PharmTech Research, Vol. 1 n.º 3, 790-798 (2009)]. De las mezclas terminadas mencionadas, en particular Parteck[®] ODT, Ludiflash[®] y Perlitol[®] Flash se basan en manitol como ingrediente principal o material de vehículo, mientras que Prosolv[®] ODT se compone de una mezcla de celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, en cada caso el 30-40 % en peso de manitol y fructosa, así como crospovidona como disgregante de comprimido.

10 La mezcla terminada que se puede obtener en la empresa BASF (Alemania) con el nombre comercial Ludiflash[®] se compone de D-manitol, crospovidona, poli(acetato de vinilo) y pequeñas cantidades de povidona. El poli(acetato de vinilo) está incorporado en la formulación como Kollicat[®] SR 30 D, que se compone de una dispersión de poli(acetato de vinilo) que está estabilizada con povidona. En el caso de esta composición se trata de un polvo fluido blanco que presenta un ángulo de flujo de aproximadamente 38° y presenta, a este respecto, la siguiente distribución de partícula:

>0,400 mm	máx. 20 %
<0,200 mm	máx. 90 %, mín. 45 %
<0,063 mm	máx. 45 %, mín. 15 %
Densidad aparente:	0,40-0,52 g/ml

15 La mezcla terminada Perlitol[®] Flash de la empresa Roquette se compone de una composición secada por pulverización del 80 % de manitol y el 20 % de almidón de maíz.

Las mezclas terminadas comercializadas con el nombre comercial Pharmaburst[®] de SPI Pharma de a su vez el 73-94 % de una combinación de poliol que, de acuerdo con las indicaciones de la empresa, se compone de manitol y sorbitol y contiene disgregante de comprimido y lubricante.

20 A su vez, F-Melt[®] Type C o M (Fuji Chemical Industrial, Co, Ltd.) contiene aproximadamente el 65 % en peso de manitol, xilitol, celulosa microcristalina, crospovidona y otros aditivos.

Pharmatrans SANAQ AG oferta como otras mezclas terminadas con un elevado contenido en manitol OroCell[®] 200 & 400. Las mezclas tienen un contenido en manitol del 90 % y se diferencian por el hecho de que la primera mezcla presenta un diámetro de partícula medio de <315 µm y la segunda, un diámetro de partícula medio de <500 µm.

25 La mezcla terminada de la empresa Baker con la denominación PanExcea[®] ODT MC200G se compone del 75 % de manitol y del 25 % de silicato de calcio.

30 Mediante ensayos comparativos ahora se ha mostrado que en particular las correspondientes mezclas terminadas, que contienen un elevado contenido en manitol granulado secado por pulverización como material de vehículo, se pueden prensar con una reducida presión de prensado hasta dar comprimidos con durezas elevadas, que presentan en el ensayo al mismo tiempo friabilidades comparativamente reducidas. En este contexto parece ser importante la combinación adecuada de la calidad del manitol y el disgregante de comprimido contenido en la mezcla terminada. Debido a una proporción elevada de manitol granulado secado por pulverización con una distribución adaptada del tamaño de partícula, se determina, por un lado, la fluidez de la mezcla sobre todo por las propiedades del manitol que, a su vez, es esencial para un proceso sin problemas de formación de comprimidos. En particular es importante para la formación de comprimidos también la compresibilidad de todos los componentes contenidos en la mezcla terminada, de tal manera que se pueda trabajar con la menor presión de prensado posible. Inesperadamente se encontró que las correspondientes composiciones que contienen manitol, pero en particular composiciones que contienen al mismo tiempo croscarmelosa de sodio como disgregante, tales como por ejemplo la mezcla terminada Parteck ODT, se pueden prensar hasta dar comprimidos duros incluso a presión reducida, mostrando los últimos al mismo tiempo una reducida friabilidad de menos del 0,35 %, mientras que para composiciones comparables después del mismo procesamiento se puede establecer en parte solo una friabilidad de aproximadamente el 1-2 %.

40 Después del prensado, los núcleos de comprimido producidos, que presentan una estabilidad mecánica muy grande y una rápida disgregación, de forma sorprendente en una siguiente etapa del proceso a pesar del disgregante de comprimido contenido en una instalación de revestimiento adecuada se pueden dotar de una cubierta de una composición que contiene agua o etanol y agua sin cambiar sustancialmente las propiedades de disgregación del comprimido tratado de esta manera, de tal manera que el núcleo de comprimido que contiene principio activo queda protegido a continuación frente a influencias externas. Esta posibilidad es tanto más sorprendente en la medida en la que los comprimidos que se disgregan rápidamente conocidos hasta la fecha, en los que parecía requerirse una cubierta para la protección de los principios activos contenidos, se han producido solo a partir de partículas que contienen principio activo revestidas, tal como se describe por ejemplo en el documento US 2011/0129530 A1. Y, de hecho, las partículas que contienen principio

activo revestidas en el mismo se mezclan con más carga y/o aglutinante, un disgregante de comprimido y con un lubricante, tal como estearato de magnesio, y se prensan hasta dar comprimidos que se disgregan rápidamente.

5 La idea de que los comprimidos de rápida disgregación oral a causa de su sensibilidad frente a humedad puedan no presentar cubierta externa alguna, sino que se puedan producir solamente por prensado de la mezcla de partida, se ha plasmado también en las farmacopeas. Por ejemplo, en la Farmacopea Europea tales comprimidos se describen como comprimidos sin cubierta, que se disgregan rápidamente en la boca antes de ser tragados (Ph. Eur., 2005).

10 A diferencia de esto, en particular en el caso del uso de las mezclas terminadas descritas en la solicitud WO 2009/152922 A1, que se comercializan con el nombre comercial Parateck® ODT, se ha mostrado que los núcleos de comprimido después de la formación del comprimido sorprendentemente mediante el uso de composiciones que contienen agua se pueden dotar de una cubierta y se pueden producir de este modo comprimidos con cubierta con resistencia suficiente o incluso elevada, que presentan una abrasión muy reducida. Después de la aplicación de la cubierta, los comprimidos siguen presentando tiempos de disgregación cortos. En determinadas condiciones incluso pueden estar reducidos los tiempos de disgregación en presencia de humedad, tal como en la boca.

15 Lo especial de la matriz de comprimido producida a partir de Parateck® ODT es que, a pesar de la cubierta, al mismo tiempo con durezas suficientemente elevadas se consigue una rápida disgregación de los comprimidos en la boca y que este caso sorprendentemente se da incluso también después de un proceso de revestimiento con el empleo de composiciones que contienen agua o que contienen agua-alcohol, a pesar de que en realidad se debería suponer que la cubierta aplicada alargaría considerablemente el tiempo de disgregación. En este contexto es particularmente sorprendente que, en función de la composición empleada para la producción de la cubierta, el tiempo de disgregación del comprimido con dureza creciente incluso puede estar acortado y los comprimidos obtenidos se pueden formular como los denominados comprimidos IR o comprimidos FR, que se disgregan rápidamente en la boca y donde se pueden absorber directamente los principios activos a través de la mucosa oral.

20 Con ello, el farmacéutico, pero también el formulador de suplementos alimenticios en forma de comprimidos, obtiene la posibilidad de producir los correspondientes comprimidos que se disgregan rápidamente y dotados de una cubierta. Mediante la cubierta se pueden evitar todas las desventajas que se han enumerado anteriormente y se pueden conseguir las correspondientes ventajas.

25 Para el fabricante es importante en particular el revestimiento de comprimidos, debido a que por ello se protegen por ejemplo los principios activos contenidos frente a influencias externas y en particular se puede mejorar la estabilidad en almacenamiento de los comprimidos envasados dado el caso en frascos o blísteres. Pero también puede servir para mejorar el aspecto externo de los comprimidos para el usuario y aumentar la facilidad de reconocimiento.

30 Los comprimidos que se disgregan rápidamente correspondientes son particularmente ventajosos para formulaciones en las que pueden estar contenidos los siguientes principios activos: antipsicóticos atípicos, antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, analgésicos, antipiréticos, anticonvulsionantes, anticolinérgicos, antieméticos, benzodiazepinas, corticoesteroides, inhibidores de DDC [carbidopa], antagonistas del receptor de dopamina, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), hipnóticos no benzodiazepínicos, analgésicos opioides [tramadol], inhibidores de la bomba de protones, triptanes/agonistas de serotonina, AINES e ISRS.

35 A pesar de que cabría esperar que la etapa de revestimiento a causa del uso de la composición que contiene humedad tuviese un efecto desventajoso sobre las propiedades del núcleo del comprimido, con el uso de núcleos de comprimido que se han producido mediante el empleo de Parateck® ODT se ha mostrado que se puede llevar a cabo el proceso de revestimiento sin influir negativamente en las propiedades de disgregación. Este resultado se ha hallado tanto para formulaciones de placebo como para núcleos de comprimido que contienen principio activo.

40 A diferencia de esto, las mezclas terminadas disponibles en el mercado sometidas a prueba de forma comparativa, que presentan así mismo un elevado contenido en manitol, muestran un comportamiento claramente peor durante el proceso de revestimiento y en la posterior prueba de dureza y friabilidad. De este modo, para productos comparativos se halló un aumento significativo del tiempo de disgregación de un valor de 10 a 13 veces después del proceso de revestimiento. Por ello, estos núcleos de comprimido para aplicaciones de rápida disgregación ya no son adecuados o solo lo son de forma limitada. Adicionalmente, para algunos de estos productos durante el proceso de revestimiento se observó también una gran abrasión o la rotura de partes del comprimido (faceta).

45 Como ya se ha abordado, para el farmacéutico o el formulador para la producción de cubiertas de comprimido en forma de esmaltes o películas están disponibles en el mercado las más diversas composiciones premezcladas como sistemas de recubrimientos terminados.

50 Son adecuados, sobre todo, para sistemas de recubrimiento que contienen agua. En casos particulares se trata de formulaciones o sistemas de recubrimiento que se pueden usar también para recubrimientos a base de agua-etanol. Tales sistemas de recubrimientos terminados se ofertan por diversos fabricantes y se pueden adquirir en el mercado sin problemas por el usuario. En función del uso deseado, las composiciones, tal como se ha indicado, para el diseño con color del aspecto exterior de los comprimidos con cubierta pueden contener distintos pigmentos de color estables o colorantes solubles en agua que son inocuos para el ser humano. Como pigmentos compatibles pueden estar contenidos por ejemplo pigmentos Candurin. A este respecto, se trata de pigmentos que están autorizados como colorantes

- 5 alimentarios y como coadyuvantes farmacéuticos y que se componen de silicatos naturales y óxidos presentes en la naturaleza, tales como dióxido de titanio y/u óxido de hierro, o de pigmentos minerales de brillo perla. En el caso de la adición de los pigmentos se tiene que tener en cuenta que por ello las propiedades de la cubierta se vean influidas lo menos posible. En el presente caso no debe empeorar la solubilidad con contacto con humedad, en particular con saliva, para conservar la rápida solubilidad del núcleo del comprimido.
- En la composición para la producción de la cubierta pueden estar contenidos polímeros solubles en agua seleccionados del grupo carboximetilcelulosa, polímeros de carboxivinilo, almidón de alto contenido en amilosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), copolímeros de metilmetacrilato, poli(ácido acrílico), polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, pululano, alginato de sodio, así como mezclas de los mismos.
- 10 Preferentemente, se preparan cubiertas a partir de composiciones que contienen, como formadores de película, polímeros seleccionados del grupo polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de metacriléster o sus mezclas.
- Las composiciones para la producción de las cubiertas peliculares pueden contener además azúcares seleccionados del grupo glucosa, dextrosa, fructosa, lactosa, maltosa, xilosa, sacarosa, jarabe de maíz, sorbitol, hexitol, maltitol, xilitol, manitol y sus mezclas.
- 15 En su interior puede estar contenido también al menos un polialcohol seleccionado del grupo glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, Macrogol), propilenglicol o sus mezclas. Tal composición para la producción de una cubierta sobre los núcleos de los comprimidos puede contener un ácido comestible y adecuado para alimentos del grupo ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido oxálico y ácido ascórbico o combinaciones de estos ácidos.
- 20 Además, la composición formadora de película puede contener aceites aromáticos y saporíferos que tienen un efecto agradable ya durante la disolución de la cubierta externa del comprimido y evitan un sabor desagradable en la boca. Tales aditivos pueden estar seleccionados del grupo eucaliptol, mentol, timol, verbenona, verbenona de romero, eugenol, geraniol y otros. Pero se pueden usar también mezclas correspondientes u otros aditivos de sabor agradable, inclusive azúcares, en su interior.
- 25 Adicionalmente, las mezclas para la producción de las cubiertas pueden contener otros aditivos que tienen un efecto ventajoso sobre la formación de película, la procesabilidad y el aspecto externo del comprimido terminado.
- Correspondientemente, los comprimidos pueden estar dotados por ejemplo de cubiertas que se componen de componentes tales como hipromelosa, Macrogol 400 [mezcla de polímeros lineales con la fórmula general $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, con una masa molecular media de 400], talco (silicato de magnesio hidratado), dióxido de titanio (E171) y dado el caso oxihidróxido de hierro (III) x H₂O (E172).
- 30 Es esencial que la cubierta del comprimido se disuelva en presencia de humedad, en particular de saliva, en pocos segundos. Las cubiertas adecuadas se han disuelto en menos de 90, preferentemente menos de 60 segundos; siendo particularmente adecuadas cubiertas que se han disuelto en un tiempo de no más de 10 segundos. Durante la disolución, estas cubiertas no deben generar una sensación pegajosa en la boca y tienen que tener un sabor agradable.
- 35 Preferentemente, el proceso de disolución se debería realizar de tal manera que ya durante la disolución inicial de la cubierta, la humedad se pudiese poner en contacto con el núcleo subyacente del comprimido, de tal manera que este se comience a descomponer al mismo tiempo que la cubierta.
- Como ya se ha mencionado anteriormente, se ofertan en el mercado las más diversas mezclas terminadas para la producción de cubiertas de comprimidos. El experto en la materia conoce tales mezclas terminadas. En el caso de la selección de una composición adecuada están disponibles para composiciones acuosas y aquellas en las que aparte de agua como disolvente se pueden añadir también otros disolventes adecuados para la producción de comprimidos. Preferentemente se usan sistemas para soluciones o dispersiones acuosas para este fin o aquellas que contienen en agua únicamente un alcohol compatible muy volátil, tal como etanol. En el caso de las mezclas terminadas se trata de una mezcla de sólidos que se dispersan o disuelven por el usuario en agua o en un disolvente que contiene agua-alcohol antes del proceso de recubrimiento.
- 40 45 En presencia de núcleos de comprimido que se disgregan rápidamente, sensibles a humedad, es esencial que mediante la composición que contiene agua terminada para la cubierta se pueda configurar en el tiempo más breve una película de protección delgada cerrada en la superficie, manteniéndose lo más reducida posible la concentración de humedad en la superficie del núcleo. Esto se puede conseguir, por un lado, solo con composiciones de baja viscosidad que se extienden sobre la superficie o que, con la pulverización de pequeñas cantidades de solución de cubierta, forman de inmediato una película a partir de las pequeñas gotas incidentes, por otro lado, la concentración de humedad en la superficie se puede mantener baja solo con una temperatura elevada. Por consiguiente, los núcleos de comprimido que se disgregan rápidamente para el recubrimiento tienen que cumplir altas exigencias para que, debido al elevado esfuerzo mecánico y térmico, durante el proceso de recubrimiento no se dañen y/o se destruyan.
- 50 55 Una de las propiedades más sustanciales de los núcleos de comprimido usados de acuerdo con la invención consiste en que presentan una abrasión reducida de <0,50 %. Habitualmente, para el experto en la materia se pueden emplear también comprimidos con una abrasión <0,2-0,3 % de forma condicionada para un recubrimiento. Sin embargo, los

núcleos de comprimido demasiado blandos no pueden resistir los elevados esfuerzos mecánicos en un tambor de recubrimiento con palas de mezcla, debido a que al comienzo a causa de la falta de protección por una capa de recubrimiento se dañan ya durante el tiempo de calentamiento.

5 Los ensayos para la producción de comprimidos con cubierta que se disgregan rápidamente además han mostrado que los comprimidos demasiado blandos y los comprimidos con proporciones elevadas de derivados de celulosa, al igual que sistemas de ODT, tienden al hinchamiento ya durante la primera aplicación del recubrimiento en una cantidad del 1-5 % en peso de la totalidad de la cantidad de aplicación de recubrimiento. Los coadyuvantes empleados en los comprimidos atraen el agua y los comprimidos comienzan a disgregarse ya en el tambor de recubrimiento. En estas circunstancias ya no es posible un recubrimiento posterior.

10 A diferencia de esto, ahora los ensayos de recubrimiento de núcleos de comprimido que se han producido mediante el uso de una mezcla terminada para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente, tal como se han producido en el documento WO 2009/152922 A1, han refutado la afirmación que hasta la fecha se consideraba de validez general. Mediante el uso de la composición preparada de acuerdo con el documento WO 2009/152922 A1 (Parteck® ODT) se puede aplicar sobre comprimidos que se disgregan rápidamente una cubierta o película mediante el uso de una
15 composición acuosa, sin que esto vaya asociado a una prolongación significativa del tiempo de disgregación.

A pesar de la capa de recubrimiento aplicada y un aumento simultáneo de la dureza del comprimido, los tiempos de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular obtenidos en comparación con los de los núcleos de comprimido originales han cambiado solo con unos pocos matices (de forma no significativa).

20 Por ejemplo, núcleos de comprimido producidos a partir de formulaciones de placebo y tratados con una mezcla terminada como sistema de recubrimiento (Opadry 200 White, comercializado por la empresa Colorcon). Se redujo el tiempo de disgregación de comprimidos con cubierta pelicular correspondientes de Parteck ODT sorprendentemente en 3 segundos a 53 segundos a diferencia del tiempo de disgregación de los núcleos de comprimido que se disgregan dentro de, como promedio, 56 segundos. El resultado es sorprendente debido a que la dureza de los núcleos de comprimido no recubiertos aumenta después del recubrimiento de 51 N a 108 N. A pesar de la dureza considerablemente mayor, sorprendentemente
25 se puede comprobar una disminución del tiempo de disgregación. En el caso del sistema de recubrimiento usado Opadry White se trata de una composición acuosa, en donde se produce la formación de la película por el polivinilalcohol contenido. En función de la concentración se puede ajustar baja la viscosidad.

30 En comparación con esto se produjeron comprimidos mediante el uso de la mezcla terminada que se ha descrito anteriormente Ludiflash® y se cubrieron en las mismas condiciones con el mismo sistema de recubrimiento (Opadry® 200 White). A pesar de que en el caso de la mezcla terminada usada se trata asimismo de una composición con un elevado contenido en manitol, el tiempo de disgregación en presencia de humedad aumenta mucho inesperadamente después de que se hayan dotado los núcleos de comprimido con una película de Opadry®. Mientras que los núcleos de comprimido presentan un tiempo de disgregación corto, los comprimidos con cubierta muestran un aumento del tiempo de disgregación en 461 segundos hasta, como promedio, 501 segundos. También en este caso se puede registrar un
35 aumento de la dureza del comprimido; y, de hecho, la dureza aumenta de 44 N de los núcleos de comprimido a 93 N de los comprimidos con cubierta pelicular.

40 Si se tratan y cubren núcleos de comprimido de las dos formulaciones de placebo con el sistema de recubrimiento de la empresa Bioground (ReadiLycoat), se muestra un comportamiento similar de las dos formulaciones de ODT diferentes. En el caso de ReadiLycoat® se trata de un sistema de recubrimiento acuoso, en donde la cubierta se forma por un polímero basado en almidón.

El tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular producidos mediante el uso de Parteck® ODT se encuentra, como promedio, en 79 segundos con una dureza de 90 N. Con respecto al tiempo de disgregación de los núcleos de comprimido originales ha aumentado solo 23 segundos y, de hecho, de originariamente 56 segundos con una dureza de 51 N.

45 Los comprimidos con cubierta pelicular con Ludiflash® como base por el contrario tienen un tiempo de disgregación muy elevado de, como promedio, 400 segundos con una dureza de 93 N. Por lo tanto, ha aumentado 360 segundos de un tiempo de disgregación de los núcleos de comprimido de 40 segundos con una dureza de 44 N.

50 Aunque se producen núcleos de comprimido que contienen principio activo a base de Parteck® ODT y Ludiflash® y se tratan de forma correspondiente con los sistemas de recubrimiento acuosos, se obtiene la misma situación. Para estos ensayos se usaron formulaciones de sustancia activa (verum) con una proporción del 20 % de ácido ascórbico por dosis individual.

55 También en esas condiciones, el aumento del tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular obtenidos de núcleos de comprimido en los que se ha usado Parteck® ODT es sustancialmente menor que cuando se ha empleado Ludiflash® para la producción de los núcleos de comprimido. Al mismo tiempo, el aumento de la dureza de los comprimidos recubiertos que contienen Parteck® ODT es sustancialmente mayor que cuando se ha empleado Ludiflash® para la producción de los núcleos de comprimido. Los últimos muestran solo un aumento muy pequeño de las durezas del comprimido después del recubrimiento.

ES 2 784 134 T3

Los núcleos de comprimido de la formulación de Pardeck® ODT tienen un tiempo de disgregación de 28 segundos con una dureza de 54 N. Después del recubrimiento con el sistema de recubrimiento de la empresa Colorcon (Opadry® 200 White), el tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular aumenta 27 segundos a, como promedio, 55 segundos (dureza de 117 N) y después del recubrimiento con el sistema de recubrimiento de la empresa Biogrand (ReadiLycoat®) se puede registrar un aumento de la disgregación de 46 segundos a 74 segundos (dureza de 93 N).

A diferencia de esto, los núcleos de comprimido de la formulación de Ludiflash tienen un tiempo de disgregación de 22 segundos (dureza de 45 N), que aumenta espectacularmente después del recubrimiento. Por lo tanto, los comprimidos con cubierta pelicular después del recubrimiento con el sistema de recubrimiento de la empresa Colorcon tienen un tiempo de disgregación de 309 segundos con una dureza de solo 62 N, un aumento del tiempo de disgregación de 287 segundos y los comprimidos con cubierta pelicular con el sistema de recubrimiento de la empresa Biogrand tienen un tiempo de disgregación de 175 segundos con una dureza de solo 59 N y aquí a su vez un aumento del tiempo de disgregación de 153 segundos.

Además, los comprimidos con cubierta pelicular que se han producido mediante el uso de Pardeck® ODT apenas muestran daños y tienen una superficie plana y lisa, ya que los núcleos de comprimido empleados presentan las mejores condiciones para un recubrimiento. Tienen una dureza alrededor de 50 N para garantizar un rápido tiempo de disgregación, pero al mismo tiempo presentan una resistencia suficiente a la rotura (estabilidad mecánica) para resistir los esfuerzos durante el recubrimiento y, sobre todo, durante la fase de calentamiento. Los núcleos de comprimido de placebo tienen una abrasión del 0,37 % con una dureza promedio de 51 N y los núcleos de comprimido de sustancia activa tienen una abrasión del 0,45 % con una dureza promedio de 54 N.

Los núcleos de comprimido de placebo a base de Ludiflash presentan una abrasión del 0,36 % con una dureza de comprimido de, como promedio, 44 N. Estas son buenas condiciones de partida para un recubrimiento. Correspondientemente, los comprimidos recubiertos, es decir, los comprimidos con cubierta pelicular obtenidos, presentan una superficie lisa y plana.

Los núcleos de comprimidos de sustancia activa a base de Ludiflash® muestran, con una dureza promedio de 45 N, sin embargo una abrasión muy elevada del 14,71 %. En parte, los núcleos de comprimido también se decaparon durante el ensayo de abrasión. Estas malas propiedades de comprimido tienen también una influencia negativa sobre el recubrimiento. Los comprimidos no pueden resistir los elevados esfuerzos mecánicos durante el calentamiento. En muchos comprimidos se han desprendido los cantos en la transición al borde. De este modo, los comprimidos pierden peso y al final del recubrimiento no se puede establecer una determinación de la cantidad de aplicación, ya que el peso individual de los comprimidos con cubierta pelicular se ha reducido en comparación con los núcleos de comprimido originales a causa de las roturas. Además, los comprimidos con cubierta pelicular muestran roturas claras en los lados.

Por los ensayos se ha encontrado que, sorprendentemente, los comprimidos ODT se pueden recubrir mediante el uso de sistemas de recubrimiento acuosos. Por ello también se ha encontrado que los núcleos de comprimido que se pueden usar para el recubrimiento no pueden estar compuestos de forma discrecional.

De este modo, en el caso de sistemas de ODT convencionales, tal como por ejemplo mediante el uso de Ludiflash® para la producción de los núcleos de comprimido, se ha de contar con un aumento significativo del tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular en comparación con los núcleos de comprimido originales. Esto tiene como consecuencia que ya no se da una liberación rápida del principio activo o una rápida disgregación del comprimido en el interior de la cavidad bucal, lo que en realidad se desea para sistemas de ODT y está prescrito para tales formulaciones.

En el procesamiento, sobre todo el recubrimiento, de Pardeck® ODT se puede constatar solo un ligero aumento del tiempo de disgregación, a pesar de que se puede constatar un enorme aumento de la dureza en la comparación entre el núcleo de comprimido original y el comprimido con cubierta pelicular producido a partir de ello. Los comprimidos con cubierta pelicular, a pesar de la capa de recubrimiento de protección, tienen únicamente tiempos de disgregación de 53 a 79 segundos, de tal manera que también con una cubierta queda garantizada una rápida disgregación y, por lo tanto, también una rápida liberación del principio activo. Otra ventaja es la enorme resistencia de los comprimidos con cubierta pelicular, por lo que son resistentes adicionalmente a esfuerzos mecánicos que se presentan, por ejemplo, durante el envasado y el transporte.

Pero no solo con el uso de los sistemas de cubierta puramente acuosos resulta ventajoso el uso de Pardeck® ODT para la producción de comprimidos con cubierta pelicular de rápida disgregación oral. También cuando se usan para la producción de cubiertas correspondientes formulaciones de recubrimiento que contienen como disolvente una mezcla de etanol-agua.

Por los ensayos se ha mostrado que en todas las formulaciones con el uso de Pardeck® ODT, indiferentemente de si se trata de aquellos que contienen principio activo o de placebos, se puede observar una disminución sorprendente y significativa del tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular con respecto a la de los núcleos de comprimido empleados, con un aumento simultáneo de la dureza en 40-75 N después del recubrimiento con un sistema de recubrimiento que contiene una mezcla de etanol-agua como disolvente.

En función de la composición del sistema de recubrimiento se puede constatar sorprendentemente una disminución de ligera a intensa del tiempo de disgregación de los comprimidos después de la aplicación de la cubierta. La reducción del

tiempo de disgregación varía entre 1 segundo (-4 % en el ejemplo de procesamiento ilustrativo n.º 11) hasta una disminución de 64 segundos (-49 % en los ejemplos de procesamiento n.º 5 y n.º 6).

- Estos resultados son especialmente sorprendentes, ya que no se pueden reproducir del mismo modo con mezclas terminadas disponibles en el mercado comparables para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente.
- 5 En la figura 17 se han comparado entre sí distintas mezclas disponibles en el mercado, al estar registrados, por un lado, los tiempos de disgregación y las durezas de los núcleos de comprimido de distintas mezclas terminadas y al estar registrados, por otro lado, las durezas y los tiempos de disgregación de los correspondientes núcleos de comprimido dotados de una cubierta, habiéndose aplicado, en cada caso, una cubierta con la misma composición y en las mismas condiciones sobre los diferentes núcleos de comprimido.
- 10 En todos los casos en los que los núcleos de comprimido se componen de mezclas terminadas de otros fabricantes, la dureza y el tiempo de disgregación aumentan después de la aplicación de la cubierta. A diferencia de esto, estos valores disminuyen para núcleos de comprimido de acuerdo con la invención (producidos con Pardeck® ODT).
- Por ejemplo, mediante el uso de la composición terminada comparable que ya se ha mencionado anteriormente Ludiflash® se llevaron a cabo ensayos comparativos en las mismas condiciones. En este caso, en todas las formulaciones preparadas se estableció una prolongación del tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular en comparación con el de los núcleos de comprimido sin tratar y, de hecho, independientemente de si trata de una formulación de comprimido de placebo o que contiene principio activo. Además, para la formulación de comprimido que contiene principio activo apenas se puede constatar un aumento de la dureza después de que se hayan dotado los comprimidos del recubrimiento (de 45 N a 46 N), pero al mismo tiempo aumenta el tiempo de disgregación como promedio 9 segundos.
- 15
- 20 Por consiguiente, también para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente con cubierta mediante el uso de una composición de recubrimiento que contiene etanol-agua es adecuado en particular Pardeck® ODT para la producción de los núcleos de comprimido.

La presente descripción posibilita al experto en la materia aplicar de forma amplia la invención. Por lo tanto, también sin explicaciones adicionales se asume que un experto en la materia puede aprovechar la anterior descripción en su alcance más amplio.

25

En caso de posibles faltas de claridad es evidente recurrir a las publicaciones citadas y la bibliografía de patentes. Por consiguiente, estos documentos se consideran parte de la divulgación de la presente descripción. Esto se aplica en particular a la solicitud de patente WO 2009/152922 A1, en donde se describe con más detalle la preparación de la mezcla terminada Pardeck® ODT.

- 30 Para una mejor comprensión de la invención, a continuación se proporcionan ejemplos y ejemplos comparativos que se encuentran en el marco del alcance de protección o que aclaran las ventajas de la invención. Esos ejemplos sirven también para ilustrar posibles variantes. A causa de la validez general del principio de la invención descrito con respecto al uso de las mezclas de comprimido y los sistemas de recubrimiento, los ejemplos dados no son adecuados para reducir el alcance de protección de la presente solicitud solo a los mismos.
- 35 Además, es evidente para el experto en la materia que tanto en los ejemplos dados como en el resto de la descripción, las cantidades de componentes contenidas en las composiciones se suman en total siempre solo hasta dar el 100 % en peso o % en moles con respecto a la composición total y no pueden ir más allá, a pesar de que se pueden producir valores mayores a partir de los intervalos de porcentajes indicados. Esto se aplica también para las indicaciones de porcentajes de volumen. A menos que se indique otra cosa, por lo tanto, las indicaciones de % se consideran % en peso o % en moles a excepción de las proporciones, que se reproducen en indicaciones de volumen.
- 40

Las temperaturas indicadas en los ejemplos y en la descripción así como en las reivindicaciones se aplican siempre en °C.

Ejemplos

Instalaciones y aparatos usados

- 45 1. Prensa rotativa Korsch PH230 (KORSCH AG, Berlín, Alemania)
- 14 pares de punzones: Ø 11 mm, biconvexo, R14.5, n.º de punzón 05/11
 - sistema de evaluación PMA3 (Pharmapress Measuring and Analysis 3Q System) de Korsch
2. Mezcladora de barril de aros RRM ELTE 650 de Engelsmann (J. Engelsmann AG, Ludwigshafen, Alemania)
- inserto 50 l barril de mezcla, sin deflectores o medios auxiliares de mezcla
- 50 3. Instalación de recubrimiento O'Hara Labcoat IIX (Ohara Technologies, Richmond Hill, Canadá)
- tambor pequeño (d = 38,1 centímetros (15 pulgadas)) equipado con una tobera

- tobera para dos sustancias de Schlick, diámetro inserto de tobera: 0,7 mm
 - 4. Agitador IKA (IKA®-Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Alemania)
 - preparación de la suspensión de recubrimiento con un agitador de paletas Ø aproximadamente 8 cm
 - 5. ERWEKA TBH 30 MD (ERWEKA® GmbH, Heusenstamm, Alemania)
 - determinación de altura, diámetro y dureza durante el proceso y después de 1 día (n=20 comprimidos)
 - de las 20 mediciones, cálculo de los valores promedio
 - 6. Balanza para análisis METTLER AT 201 (Mettler-Toledo GmbH, Giessen, Alemania)
 - intervalo de trabajo: de 0,05 a 200 g
 - determinación del peso individual del comprimido después de 1 día o determinación del peso individual del comprimido con cubierta pelicular (n=20 comprimidos o comprimidos con cubierta pelicular)
 - del pesaje de los 20 comprimidos/comprimidos con cubierta pelicular, cálculo de los valores promedio
 - 7. Abrasión de comprimidos con el aparato de ensayo de friabilidad TA 420 empresa ERWEKA (ERWEKA® GmbH, Heusenstamm, Alemania)
 - parámetros de aparato y realización de las mediciones de acuerdo con la Ph. Eur. 7ª edición "Friabilidad de comprimidos no recubiertos" (uso de un tambor de acuerdo con Roch)
 - peso inicial en la prueba de abrasión:
 - masa de comprimido ≤ 650 mg → masa total aproximadamente 6,5 g, se corresponde a 17 comprimidos cada uno de 400 mg = 6,8 g
 - 8. Aparato de prueba de tiempo de disgregación de comprimidos 'disi'4: DISI Automatic Disintegration Tester, empresa Pharmatron Dr. Schleuniger (Pharmatron AG, CH-3600 Thun, Suiza)
 - determinación del tiempo de disgregación de los comprimidos después de 1 día así como del tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular (n = 6 comprimidos)
 - determinación en 800 ml de agua completamente desalinizada a 37 °C ± 2 K
 - parámetros de aparato y realización de acuerdo con la Ph. Eur. 7ª edición
- "tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas", Prueba A: comprimidos y cápsulas de tamaño normal

Descripción general del procedimiento de la preparación

A. Preparación de la mezcla terminada

Material con el que formar comprimidos:

Parteck ODT® (n.º de artículo: 1.0490.9050, fabricante: Merck KGaA, Darmstadt, Alemania)

30 o

Ludiflash® (n.º de artículo: 56513304, fabricante: BASF, Ludwigshafen, Alemania)

se pone en cada caso con

35 ácido ascórbico (n.º de artículo: 83568.290, fabricante: BDH Prolabo chemicals - The Chemical Brand de VWR international, Leuven, Bélgica) conjuntamente en un barril de mezcla de 50 l y a continuación se homogeneiza durante 10 minutos en la mezcladora de barril de aros (nivel de velocidad 7). Sobre la mezcla obtenida se tamiza la parte de estearato de magnesio (Parteck® LUB MST, vegetal, n.º de artículo: 1.00663.9020, fabricante: Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) a través de un tamiz de laboratorio de 250 µm y se homogeneiza durante otros 10 minutos en la mezcladora de barril de aros a un nivel de velocidad 7.

40 Para la preparación de la mezcla de placebo, el material con el que formar comprimidos (Parteck® ODT o Ludiflash®) se mezcla directamente junto con la parte de estearato de magnesio (vegetal, Parteck® LUB MST) y se tamiza a través de un tamiz de laboratorio de 250 µm. A continuación se cargan las sustancias en un barril de mezcla de 50 l y se homogeneizan durante 10 minutos en la mezcladora de barril de aros a un nivel de velocidad 7.

B. Producción de los comprimidos

Las cuatro distintas mezclas se prensan en la prensa rotativa PH230 con diferente presión. En este caso, el objetivo es ajustar la presión de tal manera que se alcance una dureza de comprimido de 50 N. Con este fin, durante la formación de los comprimidos en cuatro momentos se toman al menos 100 comprimidos como muestra para la evaluación de los datos de prensado/parámetros galénicos.

5 C. Producción de recubrimiento

Se dispone el 90 % de la cantidad prevista de agua y se añade por porciones con agitación el recubrimiento de base con Opadry™ 200 White (n.º de artículo: 200F280000, fabricante: Colorcon GmbH, Idstein, Alemania)

o

Aqua Polish® Clear (n.º de artículo: MY6128, fabricante: BIOGRUND GmbH, Hünstetten, Alemania).

10 El recubrimiento de base a continuación se agita hasta que se ha producido un recubrimiento homogéneo flexible (en el intervalo de aproximadamente 30-45 minutos). En el recubrimiento de base final se incorporan los pigmentos con agitación lenta. En el caso de la presencia de una distribución uniforme de los pigmentos en el recubrimiento ha finalizado la producción del recubrimiento.

D. Producción de los comprimidos con cubierta pelicular

15 El recubrimiento de los núcleos de comprimido se lleva a cabo en el O'Hara Labcoat con el tambor de 38,1 cm (15") (tambor pequeño) y una tobera (tobera para dos sustancias Schlick, inserto de tobera 0,7 mm). Se realiza el pesaje inicial de la cantidad predefinida de núcleos de comprimido en el tambor y antes del comienzo de la pulverización se desempolva y precalienta. Después de la fase de calentamiento se pulveriza la correspondiente cantidad de recubrimiento sobre los comprimidos. Durante todo el recubrimiento se agita de forma continua la suspensión de recubrimiento para evitar una sedimentación de los pigmentos. Además, en cada caso después de una cantidad de aplicación de recubrimiento de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 % se toman muestras para la posterior evaluación visual y valoración de las propiedades físicas. Después de la pulverización, los comprimidos con cubierta pelicular se secan en el tambor hasta una temperatura de aire de salida determinada y después se envasan en bolsas dobles de PE y en una lata de hojalata.

Durante el proceso de producción se controlan y protocolizan los siguientes parámetros:

- 25 1. Temperatura de aire de entrada y de salida en °C durante el calentamiento
2. Tamaño de preparación (cantidad de empleo de NCOMCP y cantidad de aplicación de recubrimiento en g)
3. Temperatura de aire de entrada y de salida en °C durante el proceso de pulverización
4. Velocidad de pulverización en g/min
5. Presión de pulverización en bar
- 30 6. Diámetro de tobera en mm
7. Temperatura de aire de entrada y de salida en °C durante el secado

E. Parámetros de proceso para la producción y el recubrimiento de los núcleos de comprimido

Parámetro	Ajuste/valor
Preparación de la mezcla terminada	
Ancho de malla tamiz manual para lubricante	250 µm (estearato de magnesio)
Tiempo de mezcla	10 min para formulaciones de placebo 2 x 10 min para formulaciones de sustancia activa
Velocidad de mezcla	7 rpm
Formación de comprimido	
Potencia de máquina	50 rpm
Fuerza de prensado	5,1-14,5 kN*
Profundidad de llenado	5,6-6,5 mm*
Altura de borde	1,7-2,6 mm*

ES 2 784 134 T3

Dureza de comprimido durante el proceso	40-55 N
	*en función del sistema de ODT y formulación
Recubrimiento (recubrimiento de película)	
Diámetro de tobera	0,7 mm
Distancia tobera-lecho de núcleo	aproximadamente 15 cm
Aire de chorro plano	0,5 bar
Aire de pulverizador	1 bar
Diámetro interno tubo flexible de pulverización	3,2 mm
Cantidad de aire de entrada	580-600 m ³ /h
Velocidad de giro de tambor calentamiento	funcionamiento por pulsador
Velocidad de giro del tambor pulverización	19-20 rpm
Velocidad de giro del tambor secado	3- 5 rpm
Temperatura de aire de entrada calentamiento (teórica)	55 °C (+/- 3 K)
Temperatura de aire de entrada pulverización (real)	54-63 °C
Temperatura de aire de entrada secado (teórica)	65 C (+/- 3 K)
Temperatura de aire de salida comienzo de pulverización (real)	50-58 °C
Temperatura de aire de salida pulverización (real)	46-51 °C
Secado hasta temperatura de aire de salida (real)	59-60 °C
Tiempo de pulverización	50 min
Velocidad de pulverización	11-14 g/min
Tiempo de secado	10 min

Composiciones de la mezcla terminada y de los núcleos de comprimido con cubierta pelicular

a. Formulación de placebo que contiene Parateck® ODT (empresa Merck):

Formulación que contiene Parateck® DOT y el 1 % de Parateck® LUB MST:

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en %	Preparación en g	DIN* en mg
1	1.00490.9050	Parateck® ODT	99	11.880	396
2	1.00663.9020	Parateck® LUB MST (estearato de Mg)	1	120	4
			100	12.000	400

Pos. = Posición; ** DIN = dosis individual núcleo de comprimido con cubierta pelicular

Formulación de placebo que contiene Ludiflash®:

Formulación que contiene Ludiflash® + 1 % de Parateck® LUB MST

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en %	Preparación en g	DIN en mg
1	56513304	Ludiflash® (BASF)	99	4.950	396

ES 2 784 134 T3

2	1.00663.9020	Pardeck® LUB MST (estearato de Mg)	1	50	4
			100	5.000	400

Formulación de sustancia activa de Pardeck® ODT (empresa Merck)

Formulación de núcleos de comprimido que contienen Pardeck® ODT + 20 % de ácido ascórbico + 1 % de Pardeck® LUB MST

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en %	Preparación en g	DIN en mg
1	1.00490.9050	Pardeck® ODT	79	5.135	316
2	83568.290	L (+) ácido ascórbico	20	1.300	80
3	1.00663.9020	Pardeck® LUB MST (estearato de Mg)	1	65	4
		100		6.500	400

5

b. Formulación de sustancia activa de Ludiflash® (empresa BASF)

Formulación de núcleos de comprimido que contienen Ludiflash® + 20 % de ácido ascórbico + 1 % de Pardeck® LUB MST

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en %	Preparación en g	DIN en mg
1	56513304	Ludiflash® (BASF)	79	3.950	316
2	83568.290	L (+) ácido ascórbico	20	1.000	80
3	1.00663.9020	Pardeck® LUB MST (estearato de Mg)	1	50	4
		100		5.000	400

10

En la **figura 17** están comparados entre sí las durezas y los tiempos de disgregación y, de hecho, de núcleos de comprimido y comprimidos con cubierta pelicular que se han producido mediante el uso de distintas premezclas disponibles en el mercado que contienen diferentes calidades de manitol de diferentes proveedores.

Composición de recubrimiento y comprimidos con cubierta pelicular – visión general

a) Ingredientes de los productos de recubrimiento terminado empleados de la empresa Colcorcon y de la empresa Biogrund

15

Visión general de los ingredientes Opardy™ 200 White (empresa Colorcon)

Opardy™ 200 White (empresa Colorcon)
Alcohol polivinílico (PVA)
Dióxido de titanio
Talco
Polietilenglicol (Macrogol)
Copolímero de ácido metacrílico
Bicarbonato sódico

Visión general de los ingredientes Aqua Polish® Clear (empresa Biogrund)

Aqua Polish® Clear (empresa Biogrund)
--

Hidroxiopropilmetilcelulosa
Hidroxiopropilcelulosa
Talco
Almidón modificado
Miglyol

La cantidad de agua no se tuvo en cuenta al calcular la dosis individual del comprimido con cubierta pelicular.

b) Base Opadry 200 White (empresa Colorcon) + Colorona Majestic Green (empresa Merck)

Formulación de placebo de comprimidos con cubierta pelicular para los ejemplos de procesamiento n.º 1 y el ejemplo comparativo n.º 1

5

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en g	Preparación en g + 10 %	DIN en mg
1	X	Núcleos de COMCP Placebo	2.000	X	400,0
2	200F280000	Opadry™ 200 White	44	48,40	8,8
3	1.17190.1000	Colorona® Majestic Green	6	6,60	1,2
4	2.00001.0000	Aqua Purificata	550	605	110,0
			2.600	660	410,0

c) Base Aqua Polish® (empresa Biogrund) + Candurin® Brown Amber (empresa Merck)

Formulación de placebo de comprimidos con cubierta pelicular para el ejemplo de procesamiento n.º 2 y el ejemplo comparativo n.º 2

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en g	Preparación en g + 10 %	DIN en mg
1	X	Núcleos de COMCP Placebo	2.000	X	400,0
2	MY6128	Aqua Polish® Clear	44	48,40	8,8
3	1.20617.1000	Candurin® Brown Amber	6	6,60	1,2
4	2.00001.0000	Aqua Purificata	550	605	110,0
			2.600	660	410,0

10 d) Base Opadry 200 White (empresa Colorcon) + Candurin Red Lustre (empresa Merck)

Formulación de sustancia activa de comprimidos con cubierta pelicular para los ejemplos de procesamiento n.º 3 y el ejemplo comparativo n.º 3

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en g	Preparación en g + 10 %	DIN en mg
1	X	Núcleos de COMCP Sustancia activa	2.000	X	400,0
2	200F280000	Opadry™ 200 White	44	48,40	8,8
3	1.20619.1000	Candurin® Red Lustre	6	6,60	1,2

4	2.00001.0000	Aqua Purificata	550	605	110,0
			2.600	660	410,0

e) Base Aqua Polish® (empresa Biogrand) + Candurin® Brown Amber (empresa Merck)

Formulación de sustancia activa de comprimidos con cubierta pelicular para los ejemplos de procesamiento n.º 4 y el ejemplo comparativo n.º 4

Pos.	n.º de material	Denominación de material	Proporción en g	Preparación en g + 10 %	DIN en mg
1	X	Núcleos de COMCP Sustancia activa	2.000	X	400,0
2	MY6128	Aqua Polish® Clear	44	48,40	8,8
3	1.20617.1000	Candurin® Brown Amber	6	6,60	1,2
4	2.00001.0000	Aqua Purificata	550	605	110,0
			2.600	660	410,0

5

La cantidad de aplicación en teoría en todos los ensayos de recubrimiento por preparación se encontraba en aproximadamente 600 g y esto se corresponde a aproximadamente el 2,4 % con respecto a la DIN. En este cálculo, a su vez, no se tuvo en cuenta la cantidad de agua.

Composición y parámetros de preparación de los ejemplos de procesamiento individuales

10 a. Tamaño de preparación de los ejemplos de procesamiento n.º 1 a n.º 4

Para los ejemplos de procesamiento indicados a continuación se dispuso en cada caso una cantidad de uso de 2000 g de núcleos de comprimido con cubierta pelicular en el tambor de recubrimiento y se pulverizó una cantidad de recubrimiento de 595 g.

b. Formulación de ejemplo de procesamiento n.º 1

15 Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck ODT) con un recubrimiento terminado habitual Opadry 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin Majestic Green (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

Visión general de la formulación para el ejemplo de procesamiento n.º 1

Pos.	Denominación de material	Proporción en %	DIN en mg
1	Pardeck® ODT	96,6	396
2	Pardeck® LUB MST (estearato de Mg)	1,0	4
3	Opadry™ 200 White	2,1	8,8
4	Colorona® Majestic Green	0,3	1,2
5	Aqua Purificata	X	110,0
		100	410

20 A partir de las series de ensayo a continuación se comparan entre sí los resultados de ensayo de comprimidos producidos en las mismas condiciones a partir de las mezclas terminadas Pardeck® ODT y Ludiflash® y su comportamiento en el caso del recubrimiento con diferentes sistemas de recubrimiento. Estos resultados de ensayo son ilustrativos y muestran el comportamiento ventajoso sorprendente de comprimidos con cubierta pelicular que se obtienen con el uso de Pardeck® ODT para la producción de los núcleos de comprimido.

25 **Tabla 1: Visión general de los ejemplos de trabajo**

ES 2 784 134 T3

n.º Ej.	Composición
Ejemplos de procesamiento	
n.º 1	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con un recubrimiento terminado habitual Opadry® 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Majestic Green (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 2	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish® Clear (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Brown Amber (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 3	Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (Pardeck® ODT) con un recubrimiento terminado habitual Opadry® 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 4	Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (Pardeck® ODT) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish® Clear (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 5	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)
n.º 6	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más el 4 % de pigmento colorante Candurin® Silver Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 7	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más el 0,015 % de colorante Azul E133
n.º 8	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más el 1 % de pigmento colorante Candurin® Silver Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania) y el 0,015 % de colorante Azul E133
n.º 9	Revestimiento de un comprimido de placebo (Pardeck® ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más el 4 % de pigmento colorante Candurin® Silver Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania) y el 0,015 % de colorante Azul E133
n.º 10	De forma análoga el ejemplo de procesamiento n.º 5
n.º 11	Revestimiento de un comprimido de sustancia activa (Pardeck® ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)

Ejemplos comparativos

n.º Ej.	Composición
Ejemplos de procesamiento	
n.º 1	Revestimiento de un comprimido de placebo (producto de la competencia, Ludiflash®, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Opadry® 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Majestic Green (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 2	Revestimiento de un comprimido de placebo (producto de la competencia, Ludiflash®, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish® Clear (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Brown Amber (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 3	Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (producto de la competencia, Ludiflash®, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Opadry® 200 White

	(fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 4	Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (producto de la competencia, Ludiflash®, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish® Clear (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)
n.º 5	Revestimiento de un comprimido de placebo (producto de la competencia, Ludiflash®, BASF) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)
n.º 6	Revestimiento de un comprimido de sustancia activa (producto de la competencia, Ludiflash®, BASF) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado Readilycoat® (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)

Comparación de los datos Parateck® ODT (empresa Merck) / Ludiflash® (empresa BASF) - recubrimiento con base acuosa

Explicación de las abreviaturas:

COMCP = comprimido con cubierta pelicular

5 NCOMPR = núcleo de comprimido (núcleo de comprimido con cubierta pelicular)

Comparación de las formulaciones de placebo - recubrimiento con Opadry® 200:

Ejemplos de procesamiento n.º 1 y ejemplo comparativo n.º 1

Ejemplo de procesamiento n.º 1:

10 Revestimiento de un comprimido de placebo (Parateck® ODT) con un recubrimiento terminado habitual Opadry® 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Majestic Green (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

Ejemplo comparativo n.º 1:

15 Revestimiento de un comprimido de placebo (Ludiflash®, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Opadry® 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin® Majestic Green (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

Tabla 2: Comparación ejemplo de procesamiento n.º 1 y ejemplo comparativo n.º 1

	Ejemplo de procesamiento n.º 1	Ejemplo comparativo n.º 1
Parámetro	Parateck® ODT + 1 % de Parateck® LUB MST + Opadry™ 200 + Colorona® Majestic Green	Ludiflash® + 1 % de Parateck® LUB MST + Opadry™ 200 + Colorona® Majestic Green
NCOMPR dureza tras 1 día [N]	51	44
S _{rel} en %	7,89	7,31
COMCP dureza tras 1 día [N]	108 (+112 %)	93 (+111 %)
S _{rel} en %	11,58	10,45
Peso de comprimido [mg]	399,95	407,83
S _{rel} en %	0,65	0,55
Peso de comprimido con cubierta pelicular [mg]	405,40	412,90
S _{rel} en %	2,37	11,16

Cantidad de aplicación de recubrimiento [mg]	5,45	5,07
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	56	40
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	53 (-5 %)	501 (+1153 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,37	0,36
Friabilidad COMCP [%]	0,00	0,00

1.1.1. Comparación del aspecto de los comprimidos con cubierta pelicular del ejemplo de procesamiento n.º 1 con el ejemplo comparativo n.º 1

5 1.1.2. Comparación de las propiedades dureza y tiempo de disgregación del ejemplo de procesamiento n.º 1 con el ejemplo comparativo n.º 1

Figura 1: representación de la evaluación de la comparación de las durezas y de los tiempos de disgregación antes y después de la producción de la cubierta del ejemplo de procesamiento n.º 1 y del ejemplo comparativo n.º 1

10 Los núcleos de comprimido de placebo de Parateck® ODT tienen, con una dureza de 51 N, un tiempo de disgregación de 56 segundos, muestran propiedades similares también los núcleos de comprimido de placebo de Ludiflash® con un tiempo de disgregación de 40 segundos con una dureza de comprimido de 44 N. Después del recubrimiento con Opadry™ 200 White se han de constatar no obstante considerables diferencias. De este modo aumenta la dureza de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Parateck® ODT a 108 N y el tiempo de disgregación asciende aun así solo a 53 segundos. Por el contrario aumenta el tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Ludiflash® a 501 segundos con una dureza de 93 N.

15 1.2. Comparación de las formulaciones de placebo - recubrimiento con Aqua Polish® Clear: ejemplos de procesamiento n.º 2 y ejemplo comparativo n.º 2

Ejemplo de procesamiento n.º 2:

20 Revestimiento de un comprimido de placebo (Parateck ODT) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish Clear (fabricante Biogrand GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin Brown Amber (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

Ejemplo comparativo n.º 2:

Revestimiento de un comprimido de placebo (producto de la competencia, Ludiflash, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish Clear (fabricante Biogrand GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin Brown Amber (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

25 **Tabla 3: comparación de ejemplos de procesamiento n.º 2 y ejemplo comparativo n.º 2**

Parámetro	Parateck® ODT + 1 % de Parateck® LUB MST + Aqua Polish® Clear + Candurin® Brown Amber	Ludiflash® + 1 % de Parateck® LUB MST + Aqua Polish® Clear + Candurin® Brown Amber
NCOMPR dureza tras 1 día [N]	51	44
S _{rel} en %	7,89	7,31
COMCP dureza tras 1 día [N]	90 (+77 %)	93 (+111 %)
S _{rel} en %	9,09	8,05
Peso de comprimido [mg]	399,95	407,83
S _{rel} en %	0,65	0,55
Peso de comprimido con cubierta pelicular [mg]	407,50	416,40

S _{rel} en %	3,30	1,68
Cantidad de aplicación de recubrimiento [mg]	7,55	8,75
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	56	40
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	79 (+41 %)	400 (+900 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,37	0,36
Friabilidad COMCP [%]	0,00	0,00

Comparación del aspecto de los comprimidos con cubierta pelicular del ejemplo de procesamiento n.º 2 con el ejemplo comparativo n.º 2

5 **Figura 2:** comparación del aspecto de COMCP de Parteck® ODT de placebo y Ludiflash® de placebo recubierto con Aqua Polish® Clear

1.2.1. Conclusión de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 2 con el ejemplo comparativo n.º 2

Figura 3: representación de la evaluación de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 2 y el ejemplo comparativo n.º 2

10 Los núcleos de comprimido de placebo de Parteck® ODT tienen, con una dureza de 51 N, un tiempo de disgregación de 56 segundos, muestran propiedades similares también los núcleos de comprimido de placebo de Ludiflash® con un tiempo de disgregación de 40 segundos con una dureza de comprimido de 44 N.

15 Después del recubrimiento con Opadry™ 200 White se pueden constatar no obstante diferencias significativas. De este modo aumenta la dureza de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Parteck® ODT a 90 N (+77 %) y el tiempo de disgregación asciende solo a 79 segundos (+41 %). Por el contrario aumenta el tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Ludiflash® a 400 segundos (+900 %) con una dureza de 93 N (+111 %).

1.3. Comparación de las formulaciones que contienen principio activo - recubrimiento con Opadry™ 200: ejemplos de procesamiento n.º 3 y ejemplo comparativo n.º 3

Ejemplo de procesamiento n.º 3:

20 Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (Parteck ODT) con un recubrimiento terminado habitual Opadry 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

Ejemplo comparativo n.º 3:

25 Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (producto de la competencia, Ludiflash, BASF) con un recubrimiento terminado habitual Opadry 200 White (fabricante Colorcon GmbH, D-65510 Idstein, Alemania) más pigmento colorante Candurin Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

Tabla 4: comparación de los ejemplos de procesamiento n.º 3 y el ejemplo comparativo n.º 3

Parámetro	Parteck® ODT + 20 % de ácido ascórbico + 1 % de Parteck® LUB MST + Opadry™ 200 + Candurin® Red Lustre	Ludiflash® + 20 % de ácido ascórbico + 1 % de Parteck® LUB MST + Opadry™ 200 + Candurin® Red Lustre
NCOMPR dureza tras 1 día [N]	54	45
S _{rel} en %	7,14	10,24
COMCP dureza tras 1 día [N]	117 (+117 %)	62 (+38 %)
S _{rel} en %	10,55	10,26

Peso de comprimido [mg]	408,60	403,58
S _{rel} en %	0,58	0,60
Peso de comprimido con cubierta pelicular [mg]	417,10	408,00
S _{rel} en %	3,55	3,17
Cantidad de aplicación de recubrimiento [mg]	8,50	4,42
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	28	22
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	55 (+96 %)	309 (+1305 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,45	14,71
Friabilidad COMCP [%]	0,00	0,00

1.3.1 Comparación del aspecto de los comprimidos con cubierta pelicular del ejemplo de procesamiento n.º 3 con el ejemplo comparativo n.º 3

5 **Figura 4:** comparación del aspecto de COMCP de Parateck® ODT de sustancia activa y Ludiflash® de sustancia activa recubierto con Opadry™ 200

Mientras que el comprimido con cubierta pelicular producido a partir de Parateck® ODT presenta un borde relativamente uniforme, el comprimido con cubierta pelicular producido a partir de Ludiflash muestra roturas considerables en el borde.

1.3.2 Conclusión de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 2 con el ejemplo comparativo n.º 2

10 **Figura 5:** representación de la evaluación de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 3 y el ejemplo comparativo n.º 3

Los núcleos de comprimido de placebo de Parateck® ODT tienen, con una dureza de 54 N, un tiempo de disgregación de 28 segundos, muestran propiedades similares también los núcleos de comprimido de placebo de Ludiflash® con un tiempo de disgregación de 22 segundos con una dureza de comprimido de 45 N.

15 Después del recubrimiento con Opadry™ 200 White se pueden constatar no obstante diferencias significativas. De este modo aumenta la dureza de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Parateck® ODT a 117 N (+117 %) y el tiempo de disgregación asciende aun así solo a 55 segundos (+96 %). A diferencia de esto aumenta el tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Ludiflash® a 309 segundos (+1305 %) con una dureza de 62 N (+38 %).

20 1.4. Comparación de las formulaciones de sustancia activa - recubrimiento con Aqua Polish® Clear: ejemplos de procesamiento n.º 4 y ejemplo comparativo n.º 4

Ejemplo de procesamiento n.º 4:

Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (Parateck ODT) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish Clear (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

25 Ejemplo comparativo n.º 4:

Revestimiento de un comprimido de sustancia activa con ácido ascórbico como principio activo modelo (producto de la competencia, Ludiflash) con un recubrimiento terminado habitual Aqua Polish Clear (fabricante Bioground GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania) más pigmento colorante Candurin Red Lustre (fabricante Merck KGaA, D-64293 Darmstadt, Alemania)

30 **Tabla 5:** comparación de los ejemplos de procesamiento n.º 4 y el ejemplo comparativo n.º 4

Parámetro	Parteck® ODT + 20 % de ácido ascórbico + 1 % de Parteck® LUB MST + Aqua Polish® Clear + Candurin® Red Lustre	Ludiflash® + 20 % de ácido ascórbico + 1 % de Parteck® LUB MST + Aqua Polish® Clear + Candurin® Red Lustre
NCOMPR dureza tras 1 día [N]	54	45
S _{rel} en %	7,14	10,24
COMCP dureza tras 1 día [N]	93 (+72 %)	59 (+31 %)
S _{rel} en %	4,70	10,88
Peso de comprimido [mg]	408,60	403,58
S _{rel} en %	0,58	0,60
Peso de comprimido con cubierta pelicular [mg]	417,3	403,00
S _{rel} en %	2,56	8,41
Cantidad de aplicación de recubrimiento [mg]	8,70	N.D.*
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	28	22
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	74 (+164 %)	175 (+696 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,45	14,71
Friabilidad COMCP [%]	0,00	0,00

* No se pudo determinar la cantidad de aplicación de recubrimiento, dado que los núcleos de los comprimidos se desmenuzaron durante el recubrimiento a causa del esfuerzo mecánico y su estabilidad solo reducida

1.4.1. Comparación del aspecto de los comprimidos con cubierta pelicular del ejemplo de procesamiento n.º 4 con el ejemplo comparativo n.º 4

- 5 **Figura 6:** comparación del aspecto de COMCP de Parteck® ODT de sustancia activa y Ludiflash® de sustancia activa recubierto con Aqua Polish® Clear

Mientras que el comprimido con cubierta pelicular producido a partir de Parteck® ODT presenta un borde relativamente uniforme, el comprimido con cubierta pelicular producido a partir de Ludiflash muestra roturas considerables en el borde.

1.4.2. Conclusión de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 2 con el ejemplo comparativo n.º 2

- 10 **Figura 7:** representación de la evaluación de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 4 y el ejemplo comparativo n.º 4

Los núcleos de comprimido de placebo de Parteck® ODT tienen, con una dureza de 54 N, un tiempo de disgregación de 28 segundos, muestran propiedades similares también los núcleos de comprimido de placebo de Ludiflash® con un tiempo de disgregación de 22 segundos con una dureza de comprimido de 45 N.

- 15 Después del recubrimiento con Opadry™ 200 White se pueden constatar no obstante diferencias significativas. De este modo aumenta la dureza de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Parteck® ODT a 93 N (+72 %) y el tiempo de disgregación asciende aun así solo a 74 segundos (+164 %). A diferencia de esto aumenta el tiempo de disgregación de los comprimidos con cubierta pelicular de placebo de Ludiflash® a 175 segundos (+696 %) con una dureza de 59 N (+31 %).

1.5. Efecto del recubrimiento sobre el tiempo de disgregación y la dureza de los ejemplos de procesamiento y comparativos

1.5.1. Efectos del recubrimiento sobre el tiempo de disgregación y la dureza de los ejemplos de procesamiento y comparativos de placebo

5 **Figura 8:** efectos de las formulaciones de placebo en la comparación

Mientras que con la aplicación de la película de recubrimiento sobre los comprimidos de Parateck® ODT los tiempos de disgregación cambian solo de forma no esencial, en el caso de los comprimidos de Ludiflash® aumenta el tiempo de disgregación a más de 300 segundos, de tal manera que ya no se trata de un comprimido que se disgrega rápidamente.

Figura 9: observación del tiempo de disgregación de las formulaciones de placebo en la comparación

10 Aquí se aplica lo mismo que en la figura 9

Figura 10: efecto de las formulaciones de sustancia activa en la comparación

Figura 11: observación del tiempo de disgregación de las formulaciones de sustancia activa en la comparación

15 **2. Comparación de los ensayos de recubrimiento con núcleos de comprimido producidos a partir de las mezclas terminadas Parateck®ODT (empresa Merck) y Ludiflash® (empresa BASF) con composiciones de recubrimiento a base de agua-etanol**

2.1. Comparación de las formulaciones de placebo - recubrimiento con Readi Lycoat D transparente 590.03 G:

Ejemplos de procesamiento n.º 10 y ejemplo comparativo n.º 5

Ejemplo de procesamiento n.º 10:

20 Revestimiento de un comprimido de placebo (Parateck ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado ReadiLycoat (fabricante Biogrand GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)

Ejemplo comparativo n.º 5:

Revestimiento de un comprimido de placebo (producto de la competencia, Ludiflash, BASF) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado ReadiLycoat (fabricante Biogrand GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)

Tabla 6: comparación del ejemplo de procesamiento n.º 10 con el ejemplo comparativo n.º 5

Parámetro	Parateck® ODT + 1 % de Parateck® LUB MST + 5 % Readi Lycoat	Ludiflash® + 1 % de Parateck® LUB MST + 5 % Readi Lycoat
NCOMPR dureza tras 1 día [N]	51	44
S _{rel} en %	7,89	7,31
COMCP dureza tras 1 día [N]	91 (+78 %)	72 (+64 %)
S _{rel} en %	6,76	9,94
Peso de comprimido [mg]	399,95	407,83
S _{rel} en %	0,65	0,55
Peso de comprimido con cubierta pelicular [mg]	399,70	408,10
S _{rel} en %	0,50	0,48
Cantidad de aplicación de recubrimiento [mg]	-0,25	+0,27
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	56	40
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	49 (-13 %)	61 (+53 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,37	0,36

Friabilidad COMCP [%]	0,21	0,23
-----------------------	------	------

Comparación del aspecto externo de los comprimidos con cubierta pelicular del ejemplo de procesamiento n.º 10 y del ejemplo comparativo n.º 5

5 **Figura 12:** comparación del aspecto de COMCP de Parateck® ODT de placebo y Ludiflash® de placebo recubierto con Readi Lycoat

2.1.1. Conclusión de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 10 con el ejemplo comparativo n.º 5

Figura 13: representación de la evaluación de la comparación del ejemplo de procesamiento n.º 10 y el ejemplo comparativo n.º 5

10 2.2. Comparación de comprimidos con contenido en principio activo - recubrimiento con Readi Lycoat D transparente 590.03 G: ejemplos de procesamiento n.º 11 y ejemplo comparativo n.º 6

Ejemplo de procesamiento n.º 11

Revestimiento de un comprimido de sustancia activa (Parateck ODT) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado ReadiLycoat (fabricante Biogrund GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)

Ejemplo comparativo n.º 6:

15 Revestimiento de un comprimido de sustancia activa (producto de la competencia, Ludiflash, BASF) con una proporción del 5 % de recubrimiento terminado ReadiLycoat (fabricante Biogrund GmbH, D-65510 Hünstetten, Alemania)

Tabla 7: comparación de los ejemplos de procesamiento n.º 11 y el ejemplo comparativo n.º 6

Parámetro	Parateck® ODT + 1 % de Parateck® LUB MST + 20 % de ácido ascórbico + 5 % de Readi Lycoat	Ludiflash® + 1 % de Parateck® LUB MST + 20 % de ácido ascórbico + 5 % de Readi Lycoat
NCOMPR dureza tras 1 día [N]	54	45
S _{rel} en %	7,14	10,24
COMCP dureza tras 1 día [N]	98 (+82 %)	46 (+2 %)
S _{rel} en %	7,06	14,36
Peso de comprimido [mg]	408,60	403,58
S _{rel} en %	0,58	0,60
Peso de comprimido con cubierta pelicular [mg]	409,30	402,40
S _{rel} en %	0,84	0,48
Cantidad de aplicación de recubrimiento [mg]	+0,70	N.D.*
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	28	22
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	27 (-4 %)	36 (+64 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,45	14,71
Friabilidad COMCP [%]	0,35	6,33

* No se pudo determinar la cantidad de aplicación de recubrimiento, dado que los núcleos de los comprimidos se desmenuzaron durante el recubrimiento a causa del esfuerzo mecánico y su estabilidad solo reducida

2.2.2. Comparación del aspecto de los comprimidos con cubierta pelicular del ejemplo de procesamiento n.º 11 con el ejemplo comparativo n.º 6

Figura 14: comparación del aspecto de COMCP de Parateck® ODT de sustancia activa y Ludiflash® de sustancia activa recubierto con Readi Lycoat

- 5 Mientras que el comprimido con cubierta pelicular de Parateck® ODT que contiene ácido ascórbico presenta solo irregularidades extremadamente pequeñas en el borde, el correspondiente de Ludiflash® muestra bordes muy irregulares y claras irregularidades en la superficie.

Tabla 8: comparación de las propiedades físicas del producto para la caracterización de los sistemas “listos para usar” usados

Parámetro	Parateck® ODT Merck KGaA	Ludiflash® BASF SE	Pearlitol® Flash Roquette
Composición	90-95 % de manitol, 3-7 % de croscarmelosa de sodio	84-92 % manitol, 4-6 % de crospovidona, 3,5-6 % de poli(acetato de vinilo), 0,25-0,6 % de povidona	80 % de manitol, 20 % almidón
Procedimiento de producción	Aglomeración/granulación por pulverización y tecnología de homogeneización	Co-secado por pulverización	Co-aglomeración por pulverización o secado por pulverización
Densidad aparente DIN EN ISO 60	0,59 g/ml	0,53 g/ml	0,49 g/ml
Densidad de masa apisonada DIN EN ISO 787-11	0,75 g/ml	0,68 g/ml	0,57 g/ml
Ángulo de reposo DIN ISO 4324	35°	35°	30°
Método de superficie BET	3,4654 m ² /g	0,3049 m ² /g	0,2798 m ² /g
Método de volumen de poro BET	0,024368 cm ³ /g	0,000783 cm ³ /g	0,001275 cm ³ /g

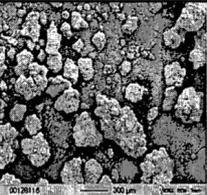
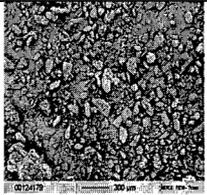
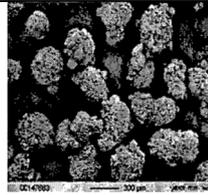
10

Continuación Tabla 8:

Parámetro	PROSOLV® ODT JRS Pharma	F-Melt® Type C Fuji Chemical	F-Melt® Type M Fuji Chemical
Composición	30-40 % de manitol, 30-40 % de fructosa, 15-30 % de celulosa microcristalina, 4-6 % de crospovidona,	65 % de manitol, xilitol, celulosa microcristalina, crospovidona, metasilicato de magnesio-aluminio (Neusilin®)	65 % de manitol, xilitol, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio dihidrato (Fujicalin®)

	1,5 – 2,5 % de dióxido de silicio de alta dispersión		
Procedimiento de producción	Tecnología de co-procesamiento	Co-secado por pulverización	Co-secado por pulverización
Densidad aparente DIN EN ISO 60	0,63 g/ml	0,57 g/ml	0,61 g/ml
Densidad de masa apisonada DIN EN ISO 787-11	0,80 g/ml	0,68 g/ml	0,71 g/ml
Ángulo de reposo DIN ISO 4324	34°	31°	28°
Método de superficie BET	1,7920 m ² /g	0,6351 m ² /g	3,2952 m ² /g
Método de volumen de poro BET	0,010844 cm ³ /g	0,003622 cm ³ /g	0,017061 cm ³ /g

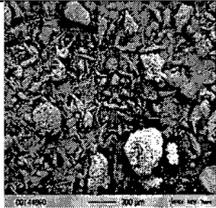
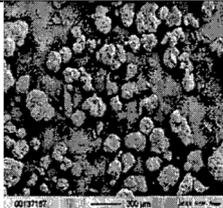
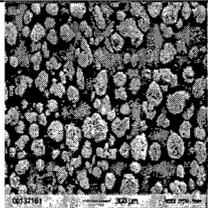
Continuación Tabla 8:

Parámetro	Pardeck® ODT Merck KGaA	Ludiflash® BASF SE	Pearlitol® Flash Roquette
Toma de MEB, 50x (300 µm)			
Contenido de agua de acuerdo con titulación de Karl-Fischer	0,12 % (valor espec. ≤2,0 %)	0,92 % (valor espec. máx. 4,0 %)	¡Determinación no posible! → reacción almidón-yodo
Pérdida por secado a 105 °C después de 3 horas	0,15 %	0,70-0,78 %	1,34 % (1,0 % según CoA)
Distribución de tamaño de grano con el tamizado en torre (medición en seco)	entre 32 – 300 µm: 78 %	entre 32-300 µm: 88 %	entre 32-300 µm: 84 %
Distribución de tamaño de grano con difracción láser (medición en seco)	D_{v50}, 1 bar: 109 µm D_{v50}, 2 bar: 79 µm D_{v50}, 3 bar: 73 µm	D_{v50}, 1 bar: 76 µm D_{v50}, 2 bar: 27 µm D_{v50}, 3 bar: 21 µm	D_{v50}, 1 bar: 23 µm D_{v50}, 2 bar: 11 µm D_{v50}, 3 bar: 10 µm
Solicitudes de patente (¡Enumeración incompleta!)	WO2009152922 A1	WO2008148734 A1 WO2007071581 A2 US20100184785 A1	WO2010/001063 A1

¡Las diferencias esenciales o significativas con respecto a Pardeck® ODT están resaltadas en **negrita!**

Continuación Tabla 8:

Parámetro	PROSOLV® ODT JRS Pharma	F-Melt® Type C Fuji Chemical	F-Melt® Type M Fuji Chemical
-----------	----------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Toma de MEB, 50x (300 µm)			
Contenido de agua de acuerdo con titulación de Karl-Fischer	1,4-2,0 % según CoA (valor espec. máx. 2,5 %)	1,01 %	1,90 %
Pérdida por secado a 105 °C después de 3 horas	0,91 % (2,0 % según CoA; valor espec. máx. 2,5 %)	0,8-0,9 % (1,0 % según CoA; valor espec. máx. 0,7-1,5 %)	1,63 % (1,7 % según CoA; valor espec. máx. 0,7-2,0 %)
Distribución de tamaño de grano con el tamizado en torre (medición en seco)	entre 32-300 µm: 66 %	entre 32-300 µm: 94 %	entre 32-300 µm: 96 %
Distribución de tamaño de grano con difracción láser (medición en seco)	D _{v50} , 1 bar: 88 µm D _{v50} , 2 bar: 37 µm D _{v50} , 3 bar: 49 µm	D _{v50} , 1 bar: 125 µm D _{v50} , 2 bar: 92 µm D _{v50} , 3 bar: 90 µm	D _{v50} , 1 bar: 121 µm D _{v50} , 2 bar: 100 µm D _{v50} , 3 bar: 88 µm
Solicitudes de patente (¡Enumeración incompleta!)	???	JP n.º 3841804 ¡Patentes internacionales en trámite! EP 1 523 974 A1 EP 1 674 083 A1	JP n.º 3841804 ¡Patentes internacionales en trámite! EP 1 523 974 A1 EP 1 674 083 A1

¡Las diferencias esenciales o significativas con respecto a Parteck® ODT están resaltadas en **negrita**!

Tabla 9: propiedades galénicas de los comprimidos o comprimidos con cubierta pelicular de los sistemas ODT empleados

Parámetro	Parteck® ODT (Merck) +1 % de Parteck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	Ludiflash® (BASF) +1 % de Parteck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	Pearlitol® Flash (Roquette) +1 % de Parteck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green
Dureza de NCOMPR en proceso [N] (teórica = 50 N)	50	50	54
Desviación típica relativa [%]	7,93	7,90	6,67
Dureza de NCOMPR tras 1 día [N]	51	44	46
Desviación típica relativa [%]	7,89	7,31	8,36
Dureza COMCP tras 1 día [N]	108 (+112 %)	93 (+111 %)	106 (+130 %)
Desviación típica relativa [%]	11,58	10,45	8,36

NCOMPR = núcleo de comprimido (núcleo de comprimido antes del recubrimiento), COMCP = comprimido con cubierta pelicular (núcleo de comprimido después del recubrimiento → comprimido con cubierta pelicular recubierto)

Continuación Tabla 9:

Parámetro	PROSOLV® ODT (JRS Pharma) +1 % de Parteck® LUB MST	F-Melt® Type C (Fuji Chemical) +1 % de Parteck® LUB MST	F-Melt® Type M (Fuji Chemical) +1 % de Parteck® LUB MST
-----------	--	---	---

	+ 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	+ 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	+ 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green
Dureza de NCOMPR en proceso [N] (teórica = 50 N)	51	50	55
Desviación típica relativa [%]	7,65	7,42	7,59
Dureza de NCOMPR tras 1 día [N]	44	45	53
Desviación típica relativa [%]	11,05	8,90	7,45
Dureza COMCP tras 1 día [N]	112 (+155 %)	113 (+151 %)	139 (+162 %)
Desviación típica relativa [%]	11,05	8,90	7,45

NCOMPR = núcleo de comprimido (núcleo de comprimido antes del recubrimiento), COMCP = comprimido con cubierta pelicular (núcleo de comprimido después del recubrimiento → comprimido con cubierta pelicular recubierto)

Continuación Tabla 9:

Parámetro	Parteck® ODT (Merck) +1 % de Parateck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	Ludiflash® (BASF) +1 % de Parateck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	Pearlitol® Flash (Roquette) +1 % de Parateck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green
Masa de NCOMPR [mg] (teórica = 400 mg)	400,0	407,8	401,0
Desviación típica relativa [%]	0,65	0,55	0,48
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	56	40	54
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	53 (-5 %)	501 (+1153 %)	80 (+48 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,37	0,36	0,33
Friabilidad COMCP [%]	0,00	0,00	0,00
Aspecto de COMCP	liso, ligeros daños en el borde, con moteado verde menta/blanco, brillante	liso, ligeros daños en el borde, con moteado verde menta/blanco, ligeramente brillante	liso, ocasionalmente abrasión en los cantos, con moteado verde menta/blanco, ligeramente brillante

¡Las diferencias esenciales o significativas con respecto a Parateck® ODT están resaltadas en negra!

Continuación Tabla 9

Parámetro	PROSOLV® ODT (JRS Pharma) + 1 % de Parateck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona® Majestic Green	F-Melt® Type C (Fuji Chemical) + 1 % de Parateck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona®	F-Melt® Type M (Fuji Chemical) + 1 % de Parateck® LUB MST + 2,15 % de Opadry™ 200 + 0,3 % de Colorona®
-----------	---	---	---

ES 2 784 134 T3

	Majestic Green		Majestic Green
Masa de NCOMPR [mg] (teórica = 400 mg)	402,4	407,5	404,0
Desviación típica relativa [%]	0,64	0,74	0,52
Tiempo de disgregación, 37 °C NCOMPR [s]	115	17	66
Tiempo de disgregación, 37 °C COMCP [s]	201 (+75 %)	79 (+365 %)	138 (+109 %)
Friabilidad NCOMPR [%]	0,67	0,30	1,34
Friabilidad COMCP [%]	0,00	0,00	0,00
Aspecto COMCP	algo rugoso, con moteado verde menta/blanco, ligeramente brillante	liso, con moteado verde menta/blanco, ligeramente brillante	liso, con moteado verde menta/blanco, ligeramente brillante

¡Las diferencias esenciales o significativas con respecto a Parateck® ODT están resaltadas en negrita!

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica en forma de un comprimido con cubierta, caracterizada porque est3 compuesta por
 - a) un n3cleo de comprimido que se puede obtener a partir de una co-mezcla homogeneizada, que se puede prensar directamente, de manitol granulado por pulverizaci3n y croscarmelosa de sodio reticulada como disgregante de comprimido y al menos un principio activo farmac3utico o suplemento alimenticio y aditivos y
 - b) una cubierta que se aplica en forma de una soluci3n acuosa o que contiene agua y alcohol,
 y porque se trata de un comprimido que se disgrega r3pidamente en presencia de humedad.
2. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque la co-mezcla usada para la producci3n del n3cleo de comprimido contiene del 90 al 95 % en peso de manitol y del 3 al 7 % en peso de croscarmelosa de sodio como disgregante de comprimido y, dado el caso, hasta el 1 % en peso de estearato de magnesio.
3. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 1 y 2, caracterizada porque la co-mezcla usada para la producci3n del n3cleo de comprimido presenta un 3ngulo de flujo en el intervalo de 33 a 38°, tamaños de part3cula en el intervalo de 70 a 120 µm (D₅₀; l3ser), una densidad aparente en el intervalo de 0,55 a 0,65 g/ml y una densidad de masa apisonada en el intervalo de 0,70 a 0,80 g/ml.
4. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 1 y 2, caracterizada porque la co-mezcla usada para la producci3n del n3cleo de comprimido presenta una superficie BET en el intervalo de 2,4 a 3,5 m²/g.
5. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el n3cleo de comprimido contiene un principio activo farmac3utico o suplemento alimenticio en una cantidad del 0,1 a 50 % en peso con respecto al peso del n3cleo de comprimido.
6. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el n3cleo de comprimido contiene deslizante o lubricante en forma de estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, 3cido estear3ico, polietilenglicol (PEG 6000) en una cantidad de hasta el 0,1 al 5 % en peso con respecto al peso del n3cleo de comprimido.
7. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cubierta se aplica en forma de una soluci3n que contiene agua o agua-etanol.
8. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cubierta contiene formadores de pel3cula solubles del grupo polivinilpirrolidona, cop3lmero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa, cop3lmero de metacril3ster o sus mezclas.
9. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cubierta se prepara a partir de una soluci3n que, adem3s de uno o varios formadores de pel3cula, contiene uno o varios az3cares del grupo glucosa, dextrosa, fructosa, lactosa, maltosa, xilosa, sacarosa, jarabe de ma3z, sorbitol, hexitol, maltitol, xilitol y manitol, dado el caso al menos un polialcohol seleccionado del grupo glicerina, polietilenglicol y propilenglicol, as3 como dado el caso al menos un 3cido comestible adecuado para alimentos del grupo 3cido c3trico, 3cido m3lico, 3cido tart3rico, 3cido fum3rico, 3cido fosf3rico, 3cido ox3lico y 3cido asc3rbico, y aceites arom3ticos y/o sapor3feros que ya durante la disoluci3n de la cubierta exterior del comprimido en la boca tienen un efecto agradable.
10. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el n3cleo de comprimido contiene un principio activo seleccionado del grupo antipsic3ticos at3picos, antipsic3ticos, antidepresivos, antihistam3nicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, analg3sicos, antipir3ticos, anticonvulsionantes, anticolin3rgicos, antiem3ticos, benzodiacepinas, corticoesteroides, inhibidores de DDC [carbidopa], antagonistas del receptor de dopamina, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), hipn3ticos no benzodiacep3nicos, analg3sicos opioides [tramadol], inhibidores de la bomba de protones, triptanes/agonistas de serotonina, AINES e ISRS.
11. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el n3cleo de comprimido presenta una abracci3n reducida de menos del 0,50 % con respecto al peso.
12. Procedimiento para la preparaci3n de una formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque los n3cleos de comprimido producidos, que se disgregan r3pidamente en presencia de agua, se calientan en un tambor de recubrimiento con entremezclado a una temperatura elevada y se genera la cubierta mediante pulverizaci3n de la soluci3n de cubierta de baja viscosidad y secado a temperatura elevada sobre los n3cleos de comprimido.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicaci3n 12, caracterizado porque los n3cleos de comprimido antes de la pulverizaci3n de la soluci3n de cubierta se calientan a una temperatura en el intervalo de 35 a 60 °C, preferentemente en el intervalo de 40 a 55 °C.

14. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque los comprimidos se secan posteriormente después de la pulverización de la solución de cubierta durante 10 a 20 minutos.

Fig. 1

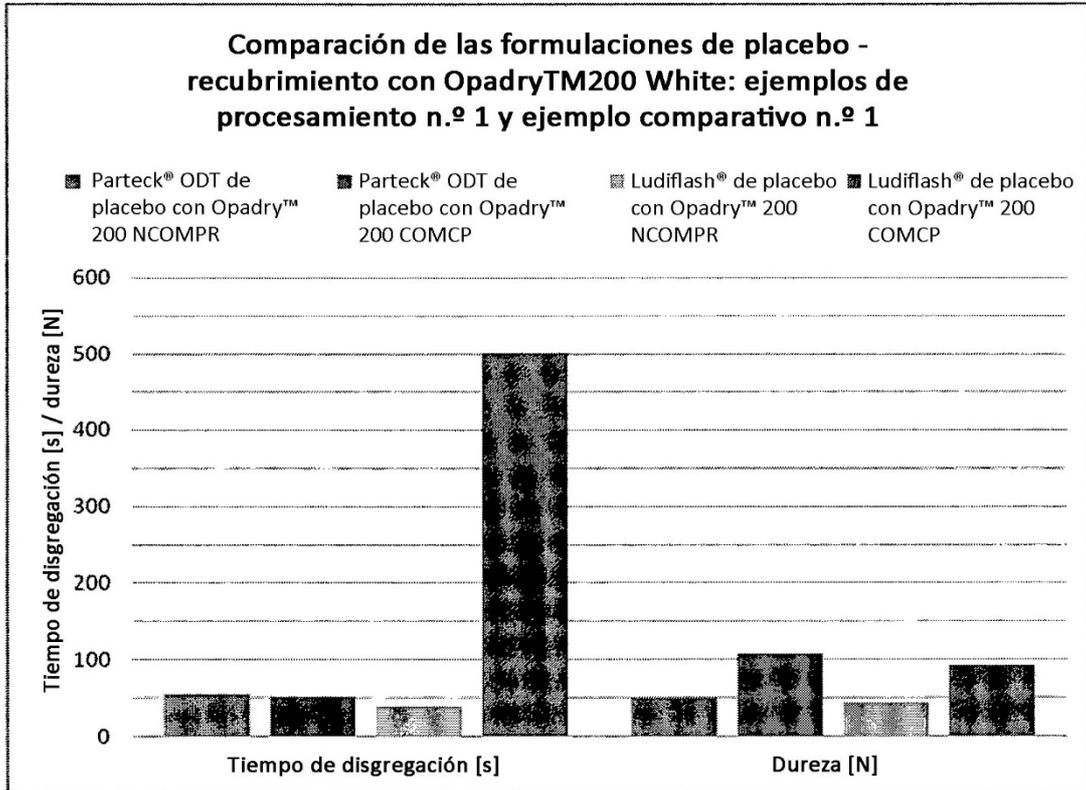


Fig. 2

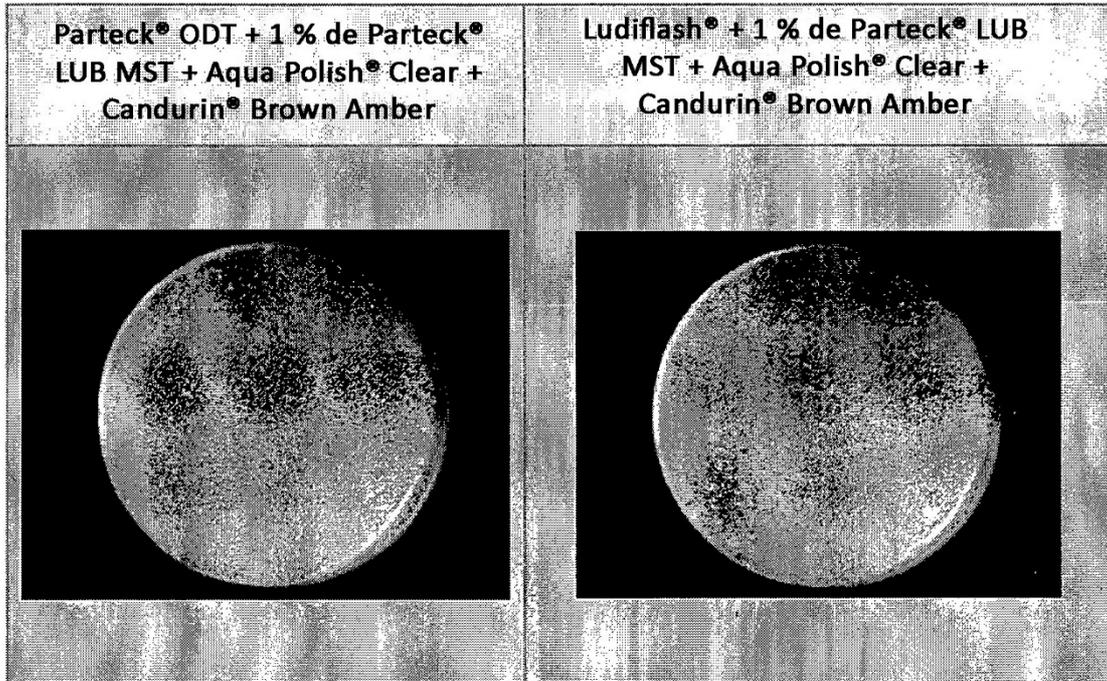


Fig. 3

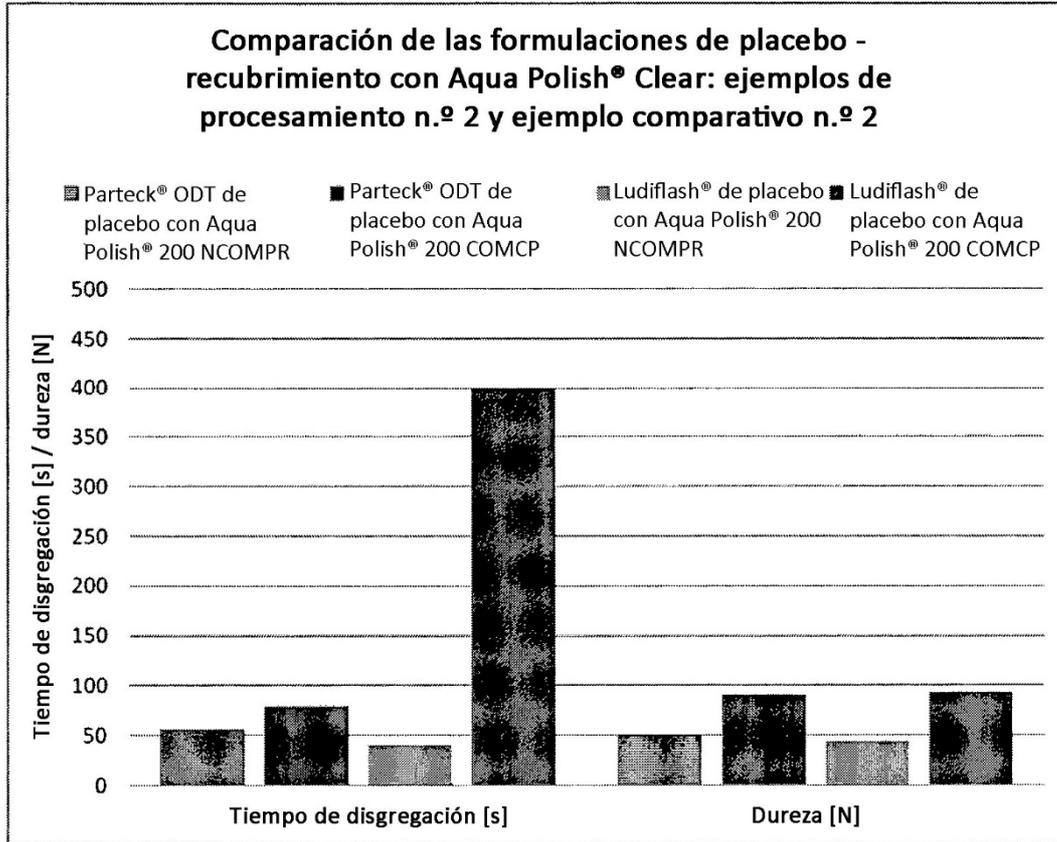


Fig. 4

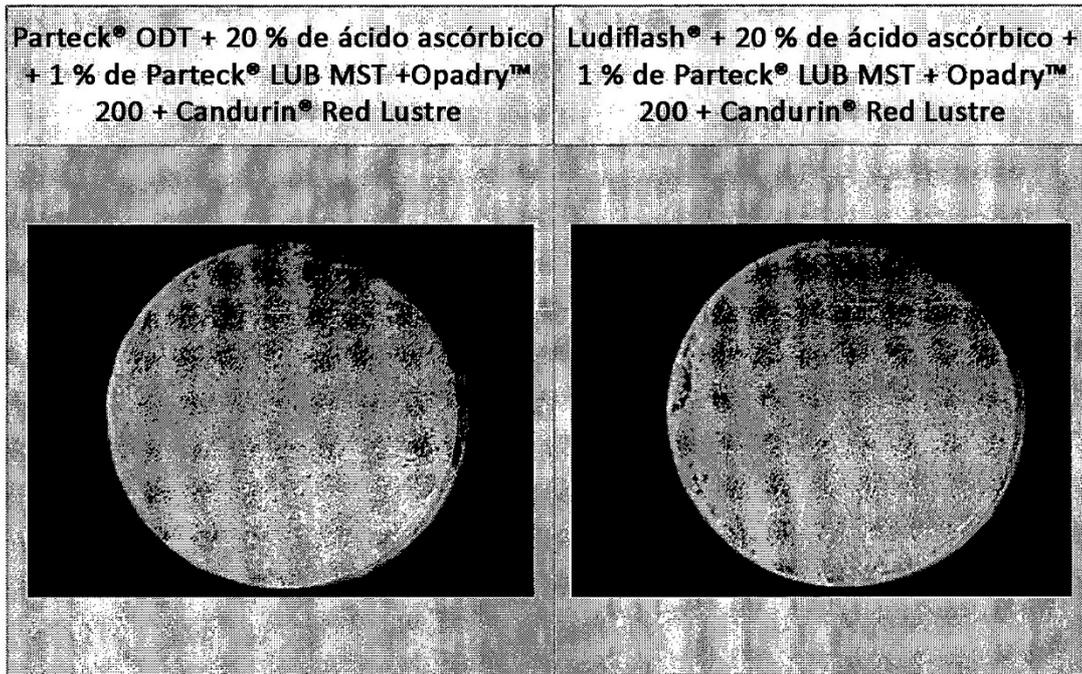


Fig. 5

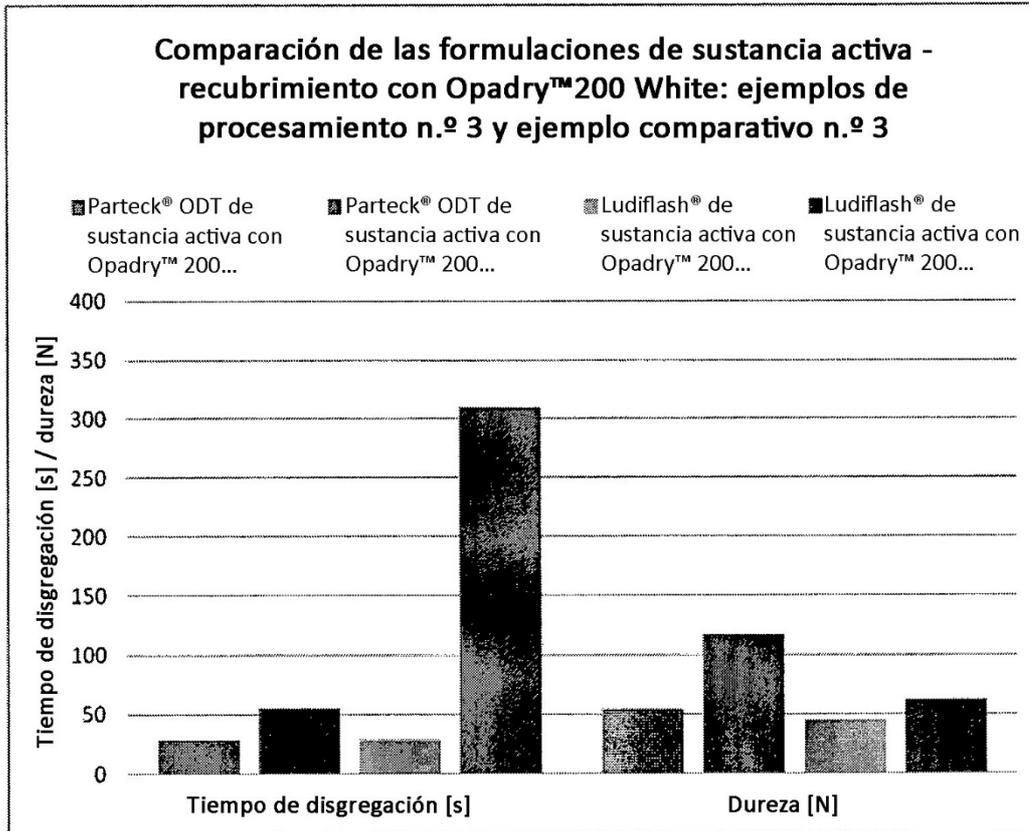


Fig. 6

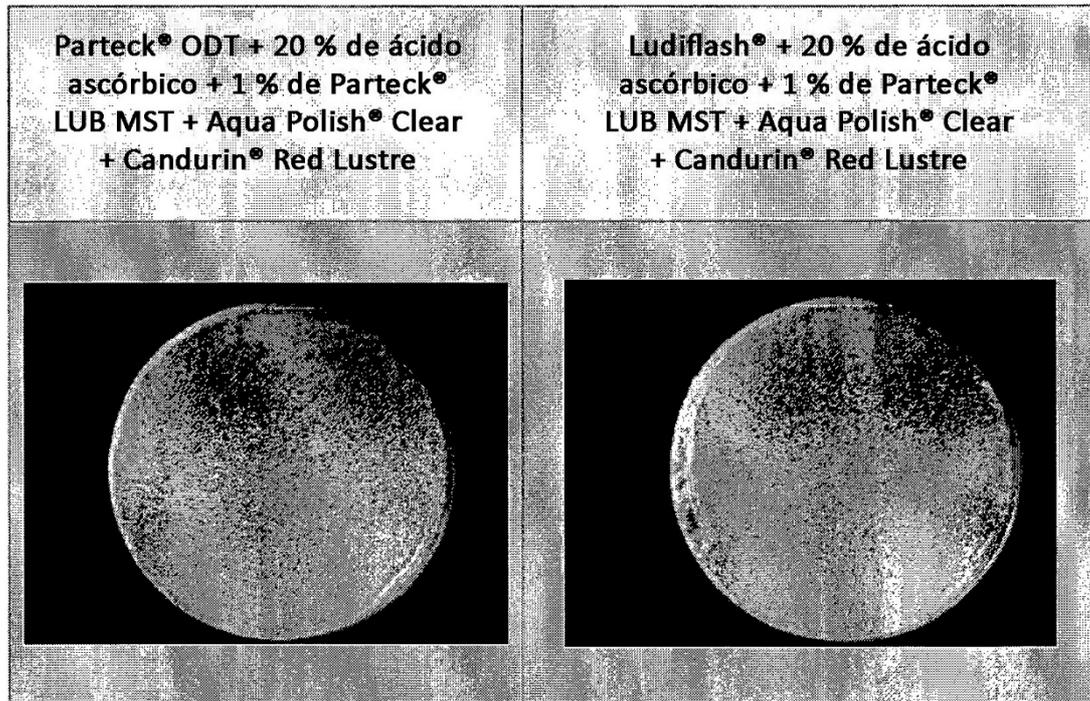


Fig. 7

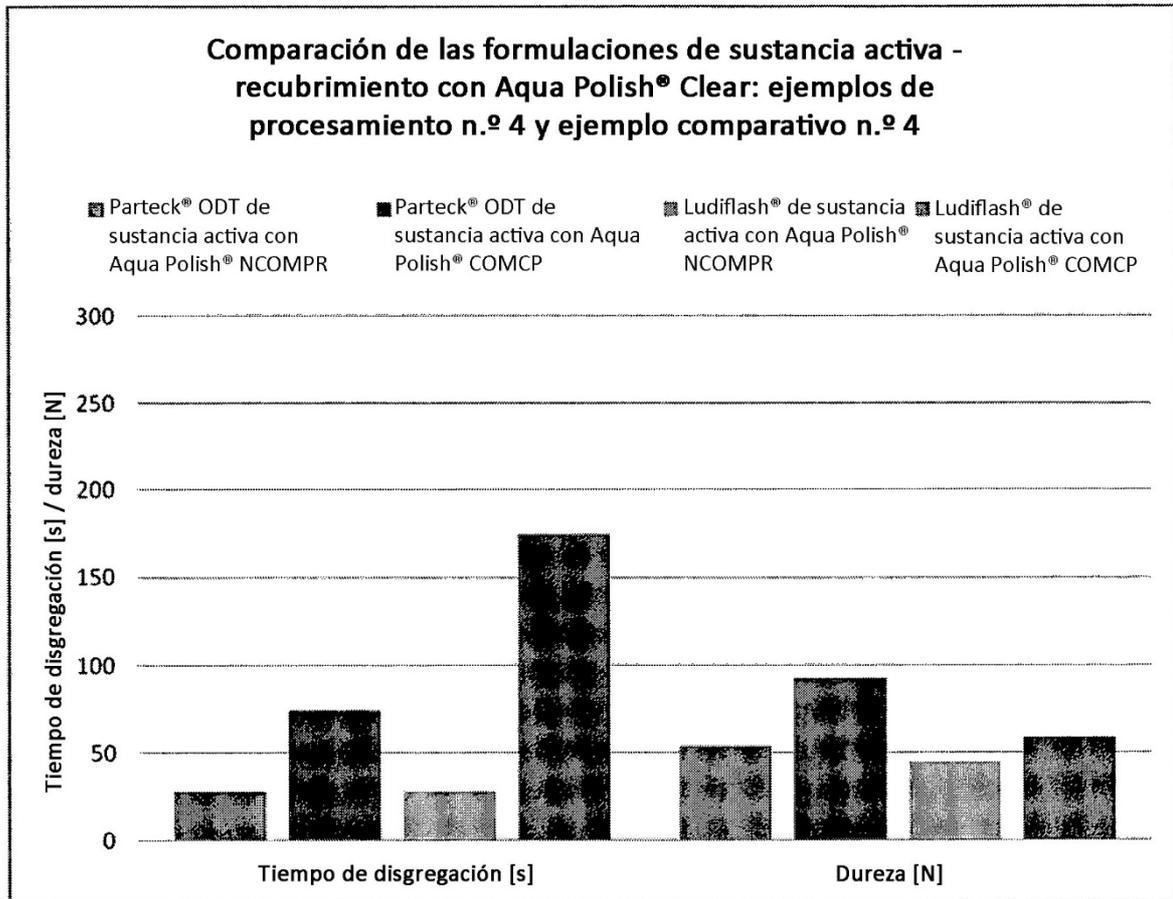


Fig. 8

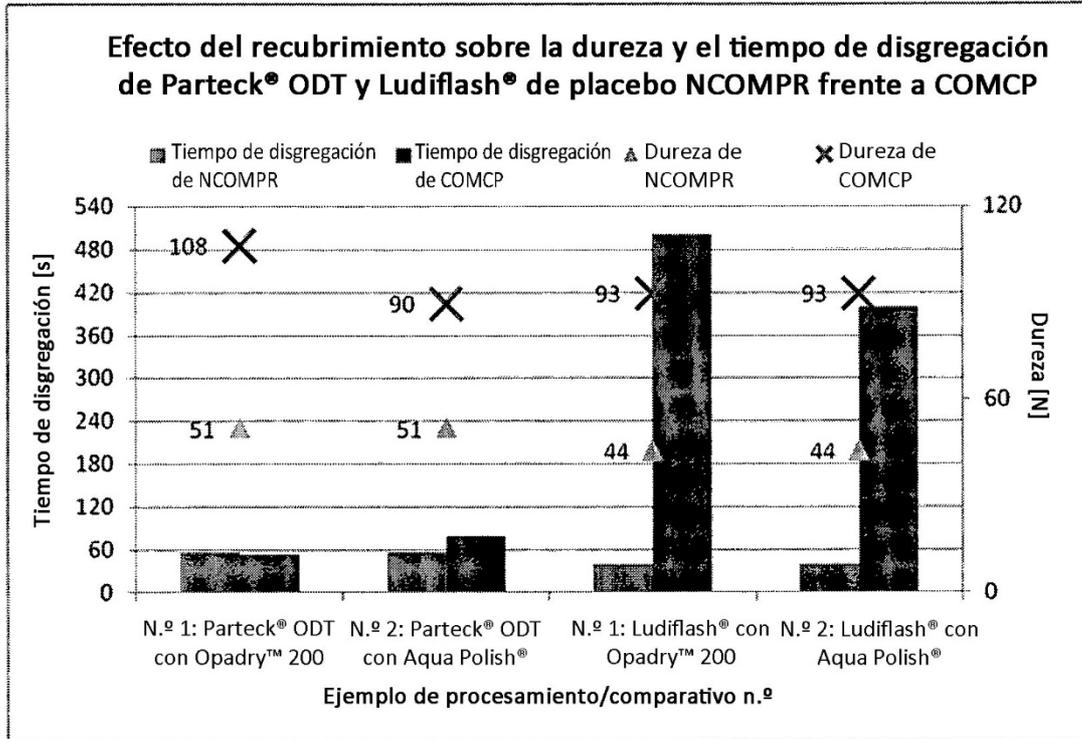


Fig. 9

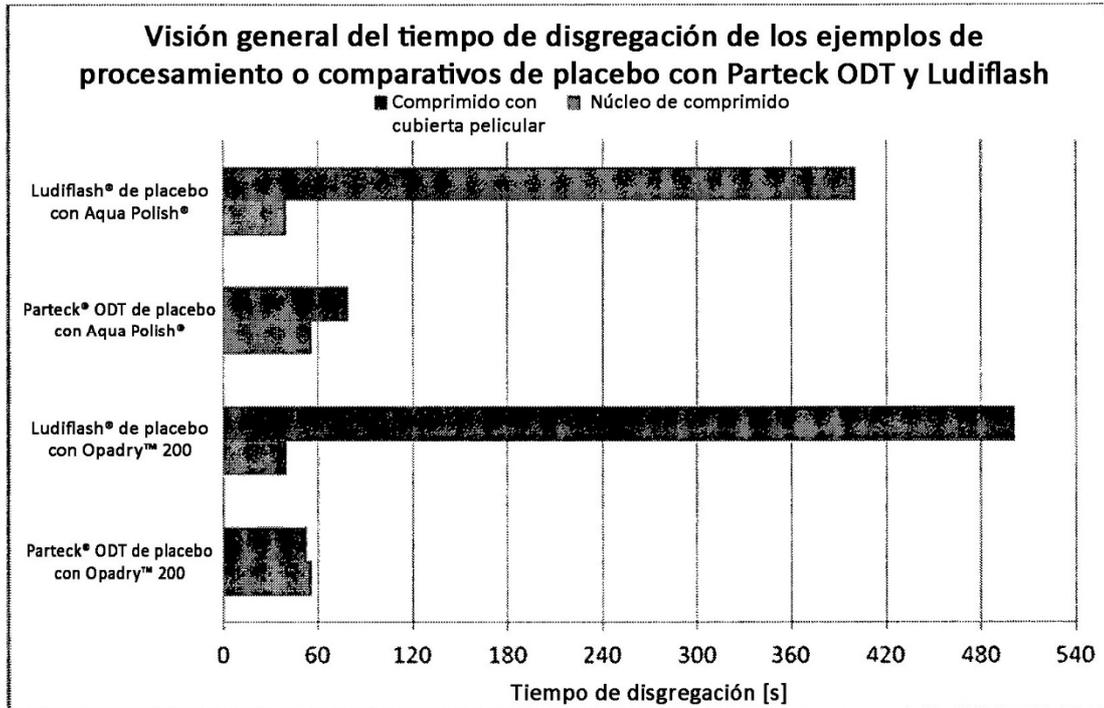


Fig. 10

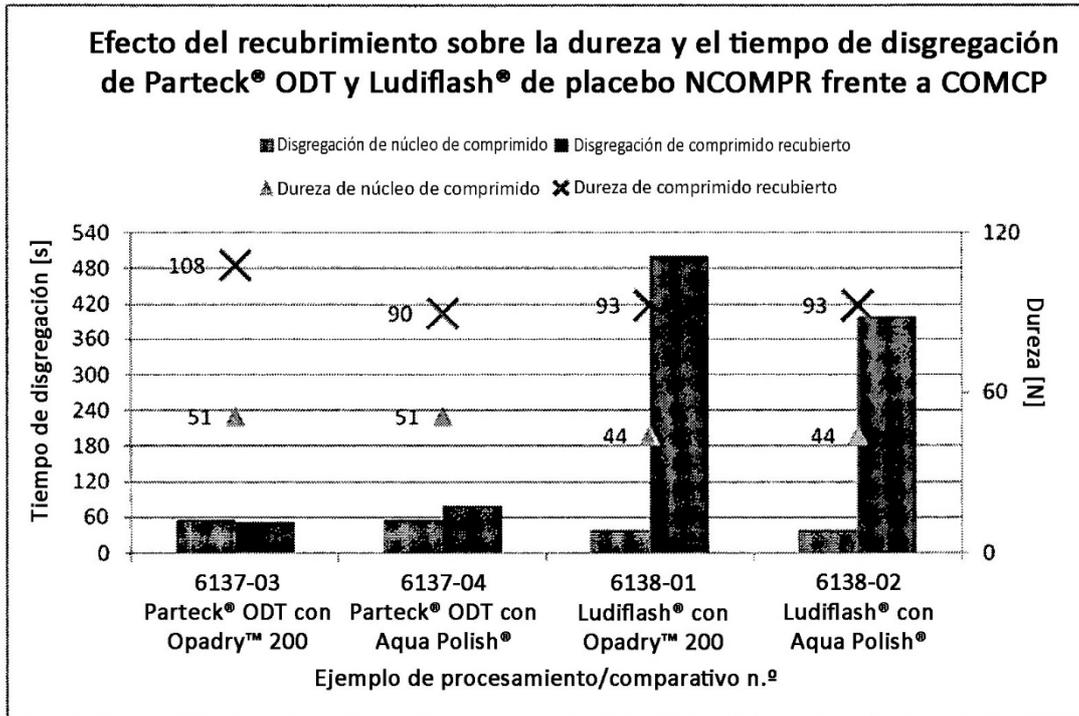


Fig. 11

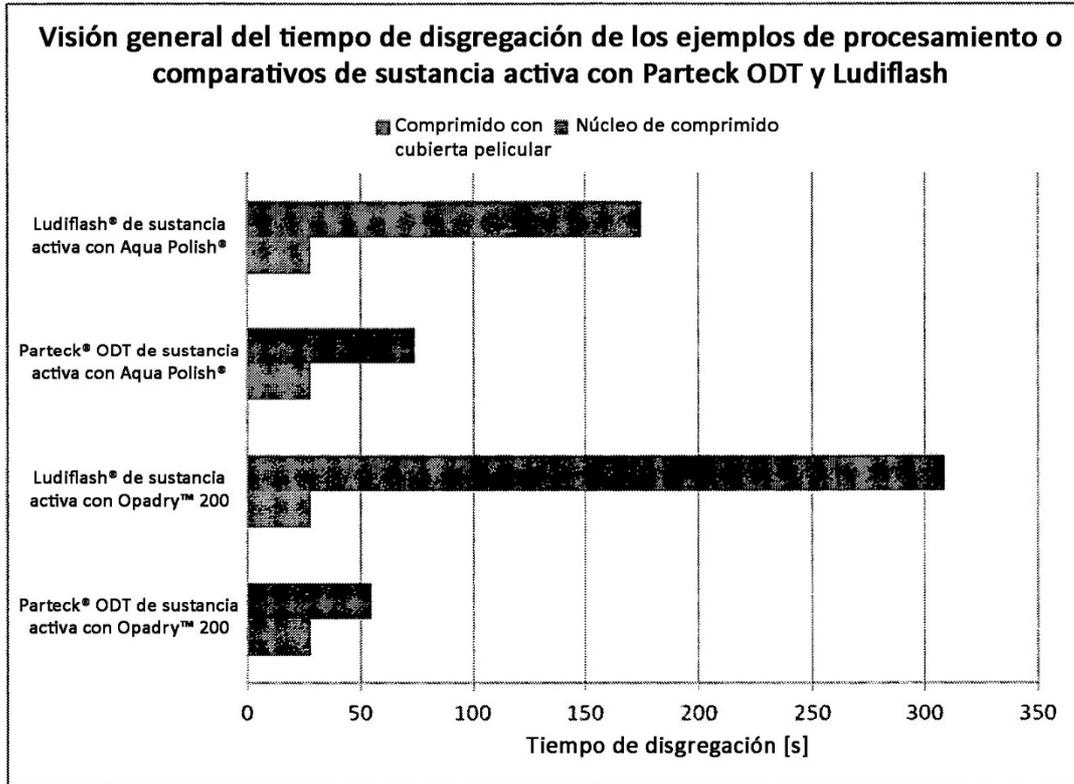


Fig. 12

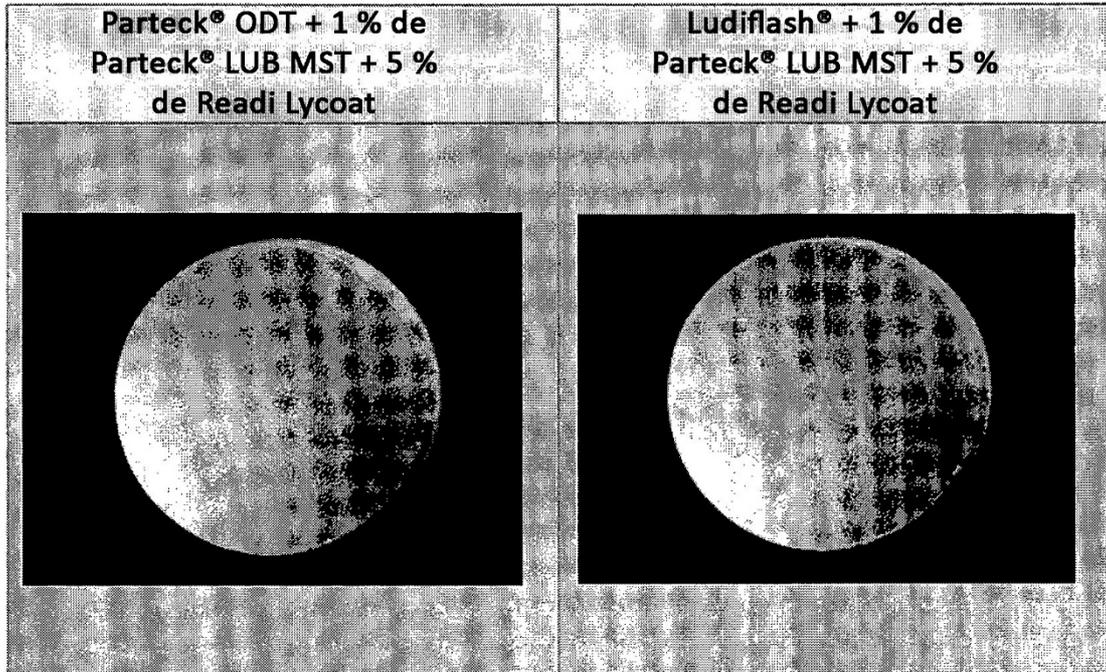


Fig. 13

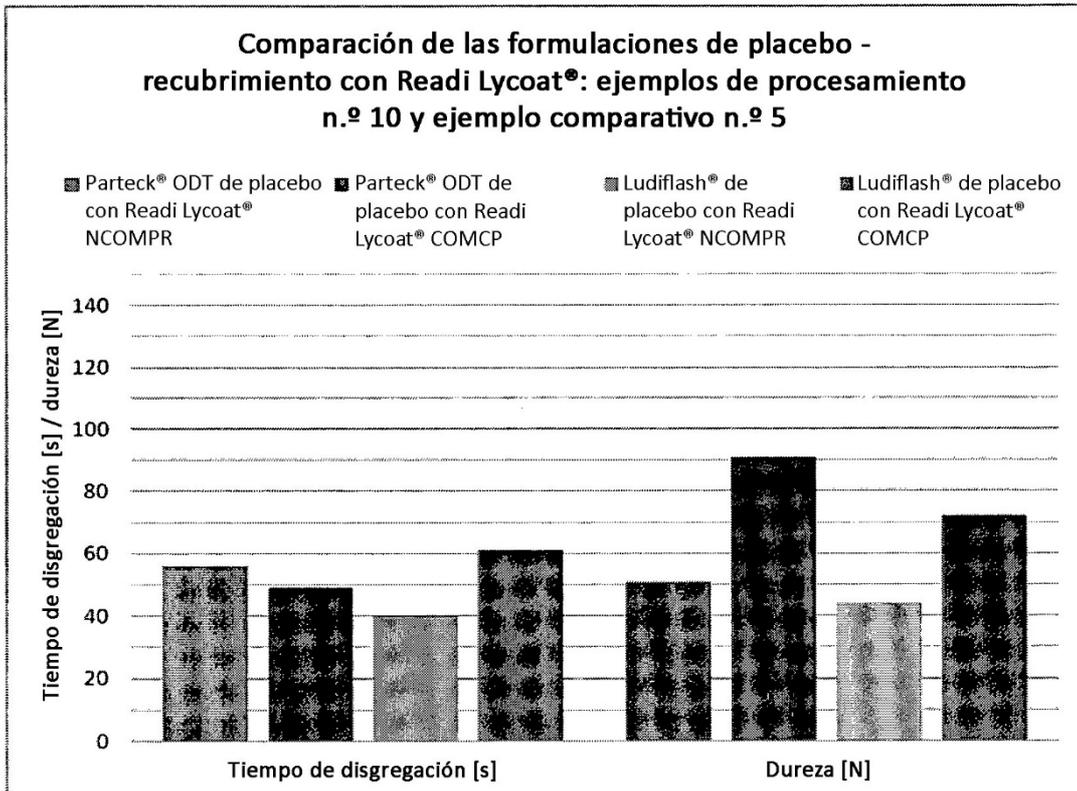


Fig. 14

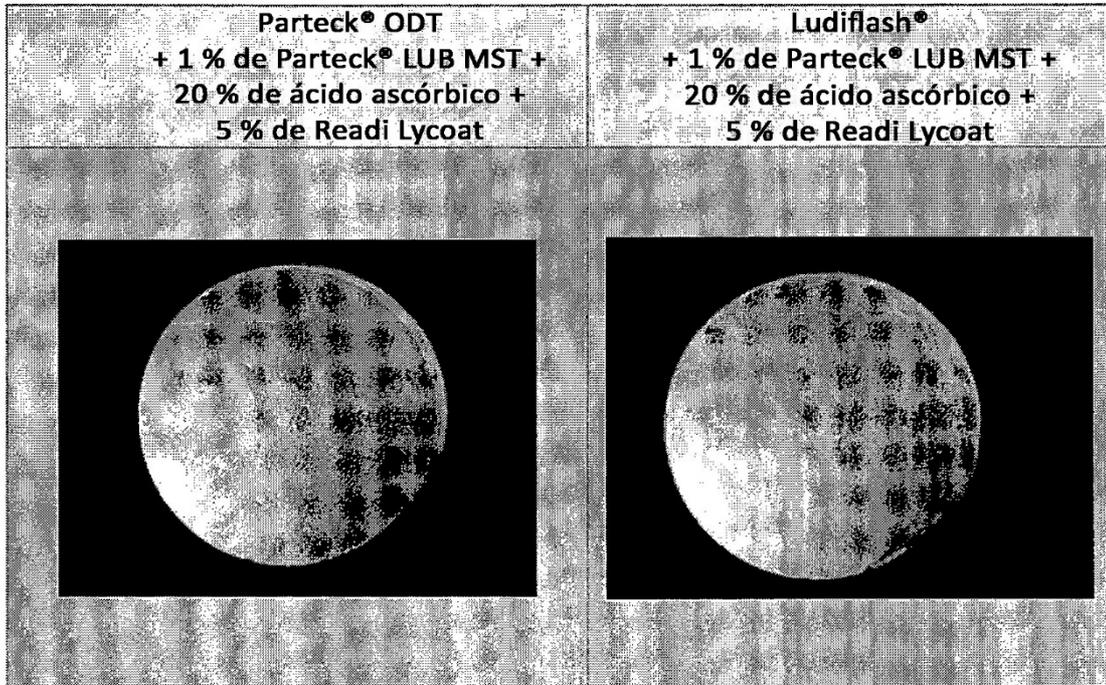


Fig. 15

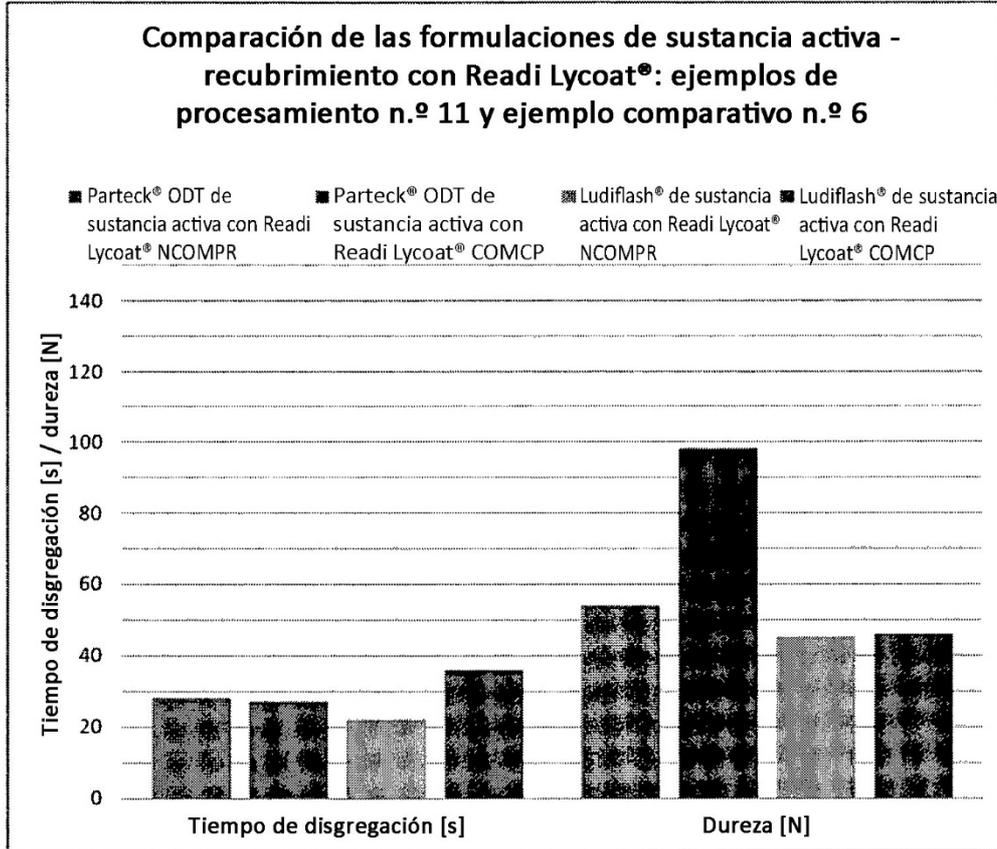


Fig. 16

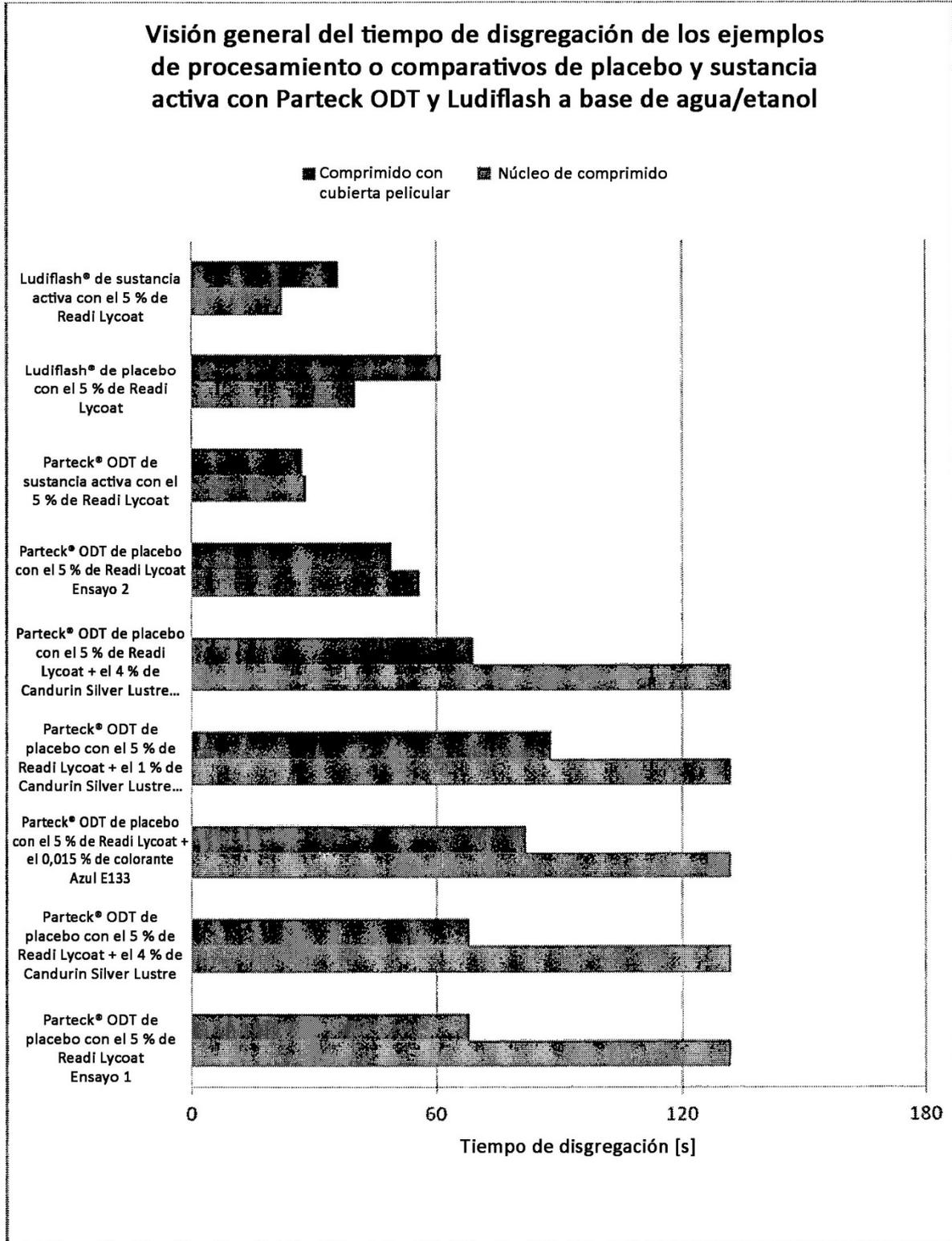


Fig. 17

