



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 234**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99306455 .9**

86 Fecha de presentación : **17.08.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **0997143**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2000**

54 Título: **Comprimidos masticables blandos.**

30 Prioridad: **18.08.1998 US 135723**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

73 Titular/es: **McNEIL-PPC, Inc.**  
**Grandview Road**  
**Skillman, New Jersey 08558-9418, US**

72 Inventor/es: **Robinson, Ronni L.;**  
**Damon, James R.;**  
**Mossop, James R. y**  
**Palmer, Michael D.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 299 234 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 masticables blandos.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a comprimidos masticables blandos de forma convexa, fabricados por compresión, y a un proceso para preparar tales comprimidos.

**10 Antecedentes de la invención**

Se usan mucho comprimidos masticables en la industria farmacéutica para pacientes, como los niños, que tienen dificultad para tragar comprimidos o cápsulas convencionales. Los comprimidos masticables TYLENOL® para niños son un ejemplo de un comprimido pediátrico masticable de acetaminofeno que se comercializa en Estados Unidos. Estos comprimidos se envasan en frascos y tienen una forma de caras planas y borde biselado. Las muestras de estos comprimidos, obtenidas en comercios de venta al público, tenían una dureza (promedio de 10 comprimidos) que variaba de 52-128 N (5,3-13,1 kp) o una dureza normalizada de 121-299 N/cm<sup>2</sup> (12,3-30,5 kp/cm<sup>2</sup>).

Muchos comprimidos pediátricos masticables disponibles en el mercado contienen ingredientes activos que están recubiertos con polímeros para enmascarar su sabor desagradable. Sin embargo, las fuerzas que se usan para comprimir estos comprimidos pueden fracturar los recubrimientos de polímero, reduciendo la eficacia del sistema de enmascaramiento del sabor.

También están disponibles formas de dosificación de disgregación rápida, tales como las descritas en la Patente de Estados Unidos N° 5.464.632, expedida el 7 de Noviembre de 1995, para pacientes, particularmente pacientes pediátricos y ancianos, que tienen dificultades para tragar comprimidos y comprimidos encapsulados. Sin embargo, las formas de dosificación de disgregación rápida disponibles actualmente son muy friables y requieren el uso de una manipulación especial y un envasado costoso, por ejemplo, envases tipo blíster especialmente diseñados para evitar la rotura o el desconchado de los comprimidos. Estas limitaciones aumentan significativamente el coste del producto.

El documento WO 91/00096 muestra la fabricación de comprimidos convexos masticables de aspirina.

La forma del comprimido también afecta a la friabilidad del comprimido. T. Chakrabarti *et al.* en The Indian Journal of Pharmacy, Vol. 38, N° 3, págs. 62-65 (1975) describen que se observó una friabilidad menor en comprimidos planos biselados, seguidos de comprimidos convexos convencionales y planos lisos. De manera similar, K. Sugimori *et al.* en Powder Technology, Vol. 58, págs. 259-264 (1989) describen que el decajado se produce más frecuentemente en comprimidos de forma convexa que en comprimidos de caras planas.

Existe, por lo tanto, la necesidad de comprimidos masticables, fabricados por compresión, que tengan un sabor mejorado pero que presenten una baja friabilidad, de tal modo que puedan procesarse con equipos convencionales de manipulación a granel y envasarse en frascos.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un comprimido masticable, fabricado por compresión, que contiene al menos un ingrediente activo, un carbohidrato comprimible disgregable en agua y un aglutinante. Estos componentes se mezclan en seco y se comprimen en un comprimido de forma convexa que tienen una dureza de 19 a 108 N/cm<sup>2</sup> (2 a 11 kp/cm<sup>2</sup>). Se recubre al menos un ingrediente activo con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor. El comprimido tiene una friabilidad de menos del 1%.

En una realización preferida de la presente invención, el comprimido masticable, fabricado por compresión, se prepara mediante la mezcla en seco del ingrediente activo, del carbohidrato comprimible disgregable en agua y del aglutinante, y después la compresión en un comprimido de forma convexa que tiene una dureza de 19 a 108 N/cm<sup>2</sup> (2 a 11 kp/cm<sup>2</sup>).

La compresión a una fuerza reducida disminuye la fractura del recubrimiento usado para enmascarar el sabor desagradable del ingrediente activo. Estos comprimidos masticables de forma convexa son más blandos que los comprimidos masticables convencionales, dando como resultado mejoras en el sabor del producto, la sensación en la boca y la facilidad de masticación.

La geometría convexa del comprimido reduce significativamente la friabilidad del comprimido a una fuerza de compresión dada. Esta reducción en la friabilidad del comprimido permite el uso de menores fuerzas de compresión y una menor dureza de comprimido, manteniendo la capacidad de procesar los comprimidos con equipos convencionales de manipulación a granel y su envasado en frascos convencionales.

**Breve descripción de los dibujos**

Las Figuras 1a y 1b son las vistas frontal y lateral, respectivamente, de un comprimido biconvexo de la presente invención.

La Figura 2 es un gráfico de la friabilidad (% de pérdida de peso) frente a la dureza (N/cm<sup>2</sup>) (kp/cm<sup>2</sup>) para un comprimido de caras planas y borde biselado (control) y un comprimido cóncavo de la presente invención.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Los comprimidos masticables, fabricados por compresión, de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, un carbohidrato comprimible disgregable en agua y un aglutinante. Estos ingredientes se mezclan en seco y después se comprimen en un comprimido de forma convexa que tiene una dureza de 19 a 108 N/cm<sup>2</sup> (2 a 11 kp/cm<sup>2</sup>), preferiblemente de 49 a 83 N/cm<sup>2</sup> (5 a 8,5 kp/cm<sup>2</sup>). La friabilidad del comprimido también es preferiblemente menor del 1%.

Se usan máquinas de fabricación de comprimidos, preferiblemente las capaces de aplicar fuerzas de precompresión y de compresión principal separadas, para comprimir los ingredientes en comprimidos. Puesto que los ingredientes se mezclan en seco, pueden usarse ingredientes activos solubles en agua, así como insolubles en agua, en el comprimido. Si los ingredientes activos tienen un sabor desagradable, pueden recubrirse con una composición de enmascaramiento del sabor.

El carbohidrato comprimible disgregable en agua usado en la presente invención incluye materiales de carbohidratos usados de manera convencional en comprimidos. Los carbohidratos facilitan que la forma de dosificación se deshaga después de la administración por vía oral y se describen en Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 2ª Ed., Vol. 1, págs. 205-209 (1990). Los carbohidratos comprimibles disgregables en agua preferidos incluyen manitol, sorbitol, maltitol, dextrosa, sacarosa, xilitol, lactosa y mezclas de los mismos.

El aglutinante, en la presente invención, se usa para añadir cohesividad a la formulación, proporcionando de este modo la unión necesaria para formar una masa cohesiva o compacta tras la compresión. Estos aglutinantes se usan convencionalmente en comprimidos fabricados por compresión directa y se describen en Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms, 2ª Ed., Vol. 1, págs. 209-214 (1990). Los aglutinantes preferidos incluyen celulosa, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado y mezclas de los mismos y, en particular, celulosa microcristalina disponible en FMC Corp., bajo la marca comercial AVICEL® PH 101.

Los comprimidos de la presente invención se usan para administrar por vía oral una gran diversidad de ingredientes activos. Los ingredientes activos adecuados incluyen agentes farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, descongestivos, expectorantes, antitusivos, antihistamínicos, agentes gastrointestinales, diuréticos, broncodilatadores, agentes inductores del sueño y mezclas de los mismos. Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen acetaminofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, aspirina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, maleato de clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, terfenadina, carboxilato de terfenadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El ingrediente o ingredientes activos están presentes en el comprimido en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración por vía oral y que puede determinarse fácilmente por un especialista en la técnica. Para determinar dichas cantidades, debe considerarse el compuesto en particular que se administra, las características de biodisponibilidad del ingrediente, el régimen de dosis, la edad y el peso del paciente y otros factores.

Si el ingrediente activo tiene un sabor desagradable, se emplea una partícula recubierta que contiene el ingrediente activo recubierto con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor. El ingrediente activo puede recubrirse con recubrimientos de enmascaramiento del sabor conocidos en la técnica, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 4.851.226, expedida el 25 Julio de 1989 a T. W. Julian, *et al.*; la Patente de Estados Unidos Nº 5.075.114, expedida el 24 de Diciembre de 1991 a E. J. Roche; y la Patente de Estados Unidos Nº 5.489.436, expedida el 6 de Febrero de 1996. Pueden emplearse también ingredientes activos de sabor enmascarado disponibles en el mercado. Por ejemplo, pueden usarse partículas de acetaminofeno que están encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación en la presente invención. El acetaminofeno encapsulado por coacervación puede adquirirse en el mercado en Eurand America, Inc. Vandalia, Ohio, o en Circa Inc., Dayton, Ohio.

Como se usa en la presente invención, la expresión "partícula recubierta" se refiere a un ingrediente activo sólido en forma de un cristal o de una partícula, un aglomerado de partículas individuales o una partícula granulada, que se ha encapsulado con una composición de enmascaramiento del sabor, mediante recubrimiento por película o mediante otro proceso como la coacervación. El comprimido puede proporcionar una liberación inmediata o sostenida del ingrediente activo.

## ES 2 299 234 T3

Las composiciones de enmascaramiento del sabor adecuadas para su uso como recubrimiento se proporcionan en la siguiente tabla:

5	<b>Sistema de Polímero</b>	<b>Nivel de Recubrimiento<sup>1</sup></b>	<b>Proporción de Polímero<sup>2</sup></b>
10	Acetato de celulosa/PVP	5-60%	90/10 a 60/40
15	Acetato butirato de celulosa/PVP	5-60%	90/10 a 60/40
20	Acetato de celulosa/HPC	5-60%	90/10 a 50/50
25	Acetato butirato de celulosa /HPC	5-60%	90/10 a 50/50
30	Acetato de celulosa/EUDRAGIT E100	8-60%	Todas las proporciones
35	Acetato butirato de celulosa/EUDRAGIT E100	8-60%	Todas las proporciones
40	Etilcelulosa/PVP	8-60%	90/10 a 60/40
45	Etilcelulosa/HPC	8-60%	90/10 a 50/50
50	Etilcelulosa/EUDRAGIT E100	8-60%	Todas las proporciones
55	HPC	10-60%	NA
60	HEC	10-60%	NA
65	EUDRAGIT E 100	10-60%	NA
	HPMC	10-60%	NA
	HEC/HPMC	10-60%	Todas las proporciones
	HPC/HPMC	10-60%	Todas las proporciones
	HEC/HPC	10-60%	Todas las proporciones
	Copolímero de 2-vinilpiridina y estireno	10-60%	NA

5	CA/2-vps	8-60%	Todas las proporciones
	CAB/2-vps	8-60%	Todas las proporciones
	Etilcelulosa/2-vps	8-60%	Todas las proporciones
10	Triacetato de celulosa/PVP	8-60%	90/10 a 60/40
	Triacetato de celulosa/HPC	8-60%	90/10 a 50/50
15	Triacetato de celulosa/EUDRAGIT E 100	8-60%	Todas las proporciones

<sup>1</sup> Porcentaje en peso de la partícula recubierta en un estado seco.

<sup>2</sup> En peso.

20 PVP - Polivinilpirrolidona

HPC - Hidroxipropilcelulosa

HEC - Hidroxietilcelulosa

25 HPMC - Hidroxipropilmetilcelulosa

CA - Acetato de celulosa

CAB - Acetato butirato de celulosa

30 2-VPS - 2-vinilpiridina y estireno

**EUDRAGIT™ E-100 - metilaminoetil-metacrilato y ésteres neutros de ácido metacrílico, disponible en Rohm Pharma GMBH, Alemania.**

35

40 Sustancialmente todos los ingredientes activos o ingredientes activos granulados deben recubrirse con una capa de una composición de enmascaramiento del sabor que tenga un grosor de 3 a 10 micrómetros. El recubrimiento debe estar sustancialmente libre de grietas, agujeros u otras imperfecciones cuando se examine con un microscopio electrónico de exploración a 100-500x.

45 Si es necesario enmascarar el sabor, el ingrediente activo se recubre preferiblemente con una mezcla de un primer polímero seleccionado del grupo constituido por acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa y un segundo polímero seleccionado del grupo constituido por polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa. La proporción en peso entre el primer polímero y el segundo polímero en esta mezcla está dentro del intervalo de 90:10 a 50:50 y, preferiblemente, de 90:10 a 70:30.

50 La mezcla del primer y del segundo polímero puede recubrirse directamente sobre el ingrediente activo puro o puede recubrirse sobre una partícula granulada que contenga el ingrediente activo. En el caso de una partícula granulada, tal como una partícula granulada en rotor, el ingrediente activo constituirá del 5 al 90 por ciento en peso de la partícula, siendo el resto el aglutinante o carga. Los aglutinantes adecuados para las partículas granuladas incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y otros polímeros farmacéuticamente aceptables. Las cargas adecuadas para su uso en dichas partículas granuladas incluyen lactosa, azúcar glas, manitol, dextrosa, fructosa, otros sacáridos farmacéuticamente aceptables y celulosa microcristalina.

60 Las partículas recubiertas pueden prepararse mediante la pulverización de una solución de un disolvente orgánico de la mezcla polimérica sobre el ingrediente activo o una partícula granulada que contenga el ingrediente activo, en un lecho fluidizado tal como un recubridor Wurster o un granulador rotativo. Pueden usarse una gran diversidad de disolventes orgánicos para preparar la solución de la mezcla polimérica. Por ejemplo, un disolvente preferido es una mezcla de acetona y metanol, aunque pueden emplearse otros sistemas disolventes, incluyendo cloruro de metileno, cloruro de metileno-metanol, acetona-etilacetato, tolueno-etanol y acetona-etanol. Generalmente, la proporción de la mezcla de polímero en la solución disolvente estará dentro del intervalo del 5 al 20, preferiblemente, del 8 al 15 por ciento en peso, dependiendo del disolvente y de otras consideraciones similares.

65 Cuando se usa una operación de recubrimiento en lecho fluidizado se hace pasar aire, que puede calentarse, a través de un lecho de los sólidos del ingrediente activo para fluidificarlos, y la solución de la mezcla polimérica se pulveriza

## ES 2 299 234 T3

sobre el lecho fluidizado y se recubre de este modo el ingrediente activo. El aire que pasa a través del lecho seca el recubrimiento sobre el ingrediente activo, de tal modo que se obtiene un gránulo recubierto seco.

En la presente invención, puede usarse un equipo convencional de recubrimiento en lecho fluidizado para recubrir el ingrediente activo o la partícula granulada en rotor que contiene el agente farmacéutico. Este equipo incluye recubridores de lecho fluido Wurster, en los que la solución de la mezcla de polímero se pulveriza desde el suelo de la cámara, y un granulador rotativo, en el que la solución de la mezcla de polímero se pulveriza tangencialmente. Estas operaciones de recubrimiento se describen adicionalmente en Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Vol. 3, págs. 138-150 (1990).

La partícula recubierta, en un estado seco, contiene generalmente del 5 al 60, preferiblemente del 10 al 40 por ciento en peso de la mezcla del primer y del segundo polímero. Sin embargo, las proporciones exactas del recubrimiento del ingrediente activo pueden variar dependiendo del nivel de enmascaramiento del sabor que se requiere y de si se desea una liberación sostenida o inmediata del ingrediente activo. Mayores proporciones del recubrimiento tienden a proporcionar un efecto de liberación sostenida y a potenciar el enmascaramiento del sabor.

El comprimido también puede contener otros ingredientes aparte de las partículas recubiertas, el carbohidrato y el aglutinante. Los ingredientes adicionales incluyen edulcorantes, tales como aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa y sacarina; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras. La forma de dosificación también puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Tales adyuvantes incluyen, por ejemplo, conservantes, aromatizantes, antioxidantes, tensioactivos y/o colorantes.

Los comprimidos, en seco, comprenden generalmente del 0,1 al 60, preferiblemente del 12 al 25 por ciento en peso del ingrediente activo; del 30 al 90, preferiblemente del 40 al 65 por ciento en peso del material de carbohidrato comprimible disgregable en agua; de aproximadamente el 1 al 30, preferiblemente del 5 al 20 por ciento en peso del aglutinante; del 0,1 al 5, preferiblemente del 0,5 al 1,5 por ciento en peso del lubricante; del 0 al 5, preferiblemente del 0,1 al 3,0 por ciento en peso del edulcorante; del 0 al 5, preferiblemente del 0,2 al 2,0 por ciento en peso del aromatizante; y del 0 al 5, preferiblemente del 0,01 al 0,4 por ciento en peso del colorante.

El peso unitario del comprimido variará dependiendo de la dosificación del ingrediente activo. El peso unitario variará generalmente de 250 a 1000 mg. Una forma de dosificación típica puede contener:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso unitario (mg)</u>
<b>Ingrediente activo</b>	<b>0,5 - 600</b>
<b>Carbohidrato comprimible</b>	<b>80 - 900</b>
<b>Aglutinante</b>	<b>10 - 200</b>
<b>Lubricante</b>	<b>1 - 15</b>
<b>Edulcorante</b>	<b>0 - 30</b>
<b>Aromatizante</b>	<b>0 - 20</b>
<b>Colorante</b>	<b>0 - 10</b>

Si se requiere enmascarar el sabor, se preparan partículas recubiertas del ingrediente activo usando las técnicas mencionadas anteriormente. El tamaño de partícula de las partículas recubiertas, así como de los restantes componentes, es generalmente menor de 600 micrómetros. Después, los componentes del comprimido se mezclan en seco para formar una mezcla en polvo uniforme. Después, la mezcla se comprime en un comprimido de la dureza deseada usando técnicas convencionales de fabricación de comprimidos por compresión.

En una realización preferida de la invención, el comprimido masticable fabricado por compresión tiene una forma convexa o biconvexa y es relativamente blando, de tal modo que proporciona una buena sensación en la boca, un buen sabor y facilidad de masticación. Generalmente, el comprimido tendrá un diámetro de 7 a 19, preferiblemente de 9 a 13 mm y un grosor de 2 a 12, preferiblemente de 3 a 8 mm.

Las Figuras 1a y 1b son una vista superior y lateral, respectivamente, de un comprimido biconvexo 10 de la presente invención. El comprimido 10 tiene un par de superficies de caras opuestas 12 y una superficie lateral 14. La intersección de las superficies de las caras 12 con la superficie lateral 14 define los bordes 16. Las superficies de las caras 12 para el comprimido biconvexo 10 tienen dos radios de curvatura,  $R_1$  y  $R_2$ . El radio de curvatura  $R_1$  en la porción de la superficie de la cara 12 próxima al borde 16 (radio de curvatura del eje menor) es de 0,7 a 7,6, preferiblemente de aproximadamente 2,36 mm. El radio de curvatura  $R_2$  en el centro de la cara del comprimido 12 (radio de curvatura del eje mayor) es de 7 a 76, preferiblemente de aproximadamente 25,2 mm. Como alternativa, el radio de curvatura del

## ES 2 299 234 T3

eje menor  $R_1$  es del 10% al 40% del diámetro del comprimido, mientras que el radio de curvatura del eje mayor  $R_2$  es del 100% al 400% del diámetro del comprimido. El radio de curvatura de la superficie de la cara de un comprimido convexo simple de la presente invención (que no se muestra) es de 5 a 60 mm, que es del 75% al 300% del diámetro del comprimido. También pueden usarse comprimidos triconvexos.

5

La presión externa aplicada por la prensa de comprimidos durante la etapa de compresión se controla de tal modo que la dureza del comprimido esté dentro del intervalo de 19 a 108, preferiblemente de 49 a 83 N/cm<sup>2</sup> (de 2 a 11, preferiblemente de 5 a 8,5 kilopondios (kp) por centímetro cuadrado (cm<sup>2</sup>)). La fuerza de rotura, o dureza, del comprimido depende del área de la sección transversal en el punto de rotura del comprimido. Para comparar los valores entre comprimidos de tamaños diferentes, la fuerza de rotura debe normalizarse por el área del punto de rotura. Este valor normalizado, que se expresa en N/cm<sup>2</sup> (kp/cm<sup>2</sup>), se denomina frecuentemente en la técnica como fuerza de resistencia a tracción del comprimido. La dureza se mide mediante equipos de ensayo de dureza farmacéutica convencionales, tales como un Schleuniger Hardness Tester.

15 Durante la fabricación de comprimidos, es preferible aplicar las fuerzas de compresión en dos etapas. Se aplica una presión de precompresión de 2 a 17, preferiblemente de 5,5 a 11,5 kN/cm<sup>2</sup>. La presión de compresión principal de 3 a 18, más preferiblemente de 7 a 13 kN/cm<sup>2</sup>, se aplica después para completar la operación de compresión. Como alternativa, el comprimido puede fabricarse en una etapa de compresión usando una presión de compresión de 3 a 18, preferiblemente de 7 a 13 kN/cm<sup>2</sup>.

20

El comprimido masticable fabricado por compresión tiene una friabilidad de menos del 1%, preferiblemente menor del 0,5%. En la presente invención, la friabilidad del comprimido se determina de acuerdo con el USP Method <1216> Tablet Friability, USP 23 (1995) y se expresa como porcentaje de pérdida de peso. Como se muestra en la Figura 2, según se reduce la dureza de un comprimido de caras planas y borde biselado, la friabilidad aumenta. Sin embargo, cuando la dureza de un comprimido cóncavo de la presente invención disminuye, la friabilidad se mantiene sustancialmente constante.

25

Estos descubrimientos son inesperados en vista de la friabilidad descrita por Chakrabarti *et al.*, y Sugimori *et al.*, véase anteriormente, para comprimidos convexos.

30

Estos descubrimientos son significativos porque los comprimidos de la presente invención pueden comprimirse a fuerzas de compresión menores, manteniendo todavía una friabilidad aceptable. Esto da como resultado un comprimido más blando en el que se ha mejorado el sabor del producto, la sensación en la boca y la facilidad de masticación. La compresión a fuerzas reducidas también disminuye la probabilidad de fracturar el recubrimiento usado para enmascarar el sabor desagradable del ingrediente activo.

35

Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran a modo de los siguientes ejemplos.

40

A menos que se indique otra cosa, los porcentajes y las proporciones que se proporcionan a continuación son en peso.

### Ejemplo I

45

Este Ejemplo proporciona una formulación para preparar un comprimido biconvexo masticable, fabricado por compresión, que contiene acetaminofeno recubierto con una mezcla de acetato de celulosa y polivinilpirrolidona. Los pesos que se proporcionan en lo sucesivo se basan en un peso unitario de comprimido de 385 mg.

50

Se preparó una solución de recubrimiento que contenía una mezcla de acetato de celulosa y polivinilpirrolidona de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 4.851.226 y se aplicó al acetaminofeno hasta que se obtuvieron partículas de acetaminofeno recubiertas que contenían aproximadamente el 11% en peso de recubrimiento. La proporción entre el acetato de celulosa y la polivinilpirrolidona era de 85:15.

55

Las partículas de acetaminofeno recubiertas se combinaron con los siguientes ingredientes para producir los comprimidos:

60

65

ES 2 299 234 T3

	<b>Ingredientes</b>	<b>Peso Unitario (mg)</b>
5	<b>Partículas de acetaminofeno</b>	
	<b>recubiertas con CA/PVP</b>	<b>89,9</b>
	<b>Manitol (granular), USP</b>	<b>246,03</b>
10	<b>Celulosa microcristalina, NF</b>	<b>30,0</b>
	<b>Aspartamo, NF</b>	<b>9,0</b>
	<b>Colorante</b>	<b>1,27</b>
15	<b>Acido cítrico, USP</b>	<b>2,1</b>
	<b>Aromatizante</b>	<b>2,3</b>
	<b>Estearato de magnesio, NF</b>	<b>4,4</b>
20	<b>Peso del comprimido</b>	<b>385,0</b>

*Procedimiento*

25 1. El ácido cítrico, el aspartamo y el colorante se combinaron con una porción de celulosa microcristalina y se mezclaron hasta que se obtuvo una distribución uniforme del color. Después, se hizo pasar esta mezcla a través de un triturador adecuado.

30 2. Se combinaron el estearato de magnesio y una porción del manitol y se hicieron pasar a través de un triturador adecuado.

3. El manitol restante se hizo pasar a través de un triturador adecuado y después se vertió en un mezclador.

35 4. Las mezclas de 1 y 2 anteriores, el aromatizante, el acetaminofeno recubierto y el resto de la celulosa microcristalina se añadieron al mezclador y se mezclaron hasta que se consiguió una distribución uniforme del ingrediente activo.

40 5. La mezcla se comprimió en comprimidos bicóncavos en una prensa de comprimidos rotatoria Fette Model 3090, según las siguientes especificaciones:

Troqueles: 10,3 mm de diámetro, bicóncavos, que tienen un radio de curvatura del eje menor de la concavidad de 2,36 mm y un radio de curvatura del eje mayor de la concavidad de 25,2 mm

45 Fuerza de precompresión: 7,4-8,1 kN (8,5-9,4 kN/cm<sup>2</sup>)

Fuerza de compresión principal: 8,4-9,1 kN (9,7-10,6 kN/cm<sup>2</sup>)

Grosor: Objetivo 4,5 mm

50 Peso: Objetivo 385 mg

Friabilidad\*: Objetivo 0,14.

55 Se realizaron las siguientes mediciones de los comprimidos:

	<b>Propiedad física</b>	<b>Promedio de 5</b>	<b>Individuales</b>
60	<b>Peso (mg)</b>	<b>382-389</b>	<b>379-391</b>
	<b>Dureza (kp/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>6,0-7,4</b>	<b>5,2-8,3</b>
	<b>Grosor (mm)</b>	<b>4,44-4,49</b>	<b>4,43-4,52</b>
65	<b>Friabilidad*</b>	<b>---</b>	<b>0,11-0,18</b>
<b>* (% de pérdida de peso, 20 comprimidos)</b>			

## ES 2 299 234 T3

Los comprimidos a granel se transportaron con éxito entre Puerto Rico y Nueva Jersey en 721 (19 galones) tambores de fibra que contenían aproximadamente 30 kg de comprimidos por tambor.

### Ejemplo II

Este Ejemplo describe el ensayo de friabilidad descrito en la Figura 2 para el comprimido de cara plana y borde biselado (FFBE) (control) y para el comprimido cóncavo de la presente invención. El acetaminofeno se recubrió con el recubrimiento de enmascaramiento del sabor descrito en el Ejemplo I.

Las partículas de acetaminofeno recubiertas se combinaron con los siguientes ingredientes para producir los comprimidos FFBE y cóncavo:

Ingredientes	Peso Unitario (mg)	
	Cóncavo	FFBE
<b>Acetaminofeno recubierto con</b>		
<b>CA/PVP</b>	90,7	90,7
<b>Manitol (granular), USP</b>	241,55	226,55
<b>Celulosa microcristalina, NF</b>	30,0	30,0
<b>Aspartamo, NF</b>	5,0	11,0
<b>Acesulfamo de potasio</b>	6,0	----
<b>Colorante</b>	0,35	0,35
<b>Aromatizante</b>	22,5	22,5
<b>Estearato de magnesio, NF</b>	3,9	3,9
<b>Peso del comprimido</b>	<b>400,0</b>	<b>385,0</b>

Los ingredientes se mezclaron y se comprimieron en comprimidos en una Manesty Betapress a diferentes niveles de dureza, cambiando las fuerzas de compresión. Se usaron las siguientes especificaciones:

#### *Cóncavo*

Troqueles: Redondos, sin bordes, cóncavos convencionales, 10,3 mm x 0,97 mm (13/32 pulgadas por 0,038 pulgadas) de profundidad de la concavidad.

Intervalo de dureza: 14-59 N (1,5-6,0 kp)

Peso (10 comprimidos): 4,0 g (Intervalo 3,85-4,15 g).

#### *FFBE*

Troqueles: 10 mm redondos, de caras planas y borde biselado.

Intervalo de dureza: 14-59 N (1,5-6,0 kp)

Peso (10 comprimidos): 3,85 g (Intervalo 3,75-3,95 g).

La friabilidad de los comprimidos se midió de acuerdo con Tablet Friability <126>, USP 23 (1995). Después, la friabilidad en porcentaje en peso se representó frente a la dureza normalizada o la fuerza de resistencia a la tracción del comprimido en la Figura 2.

### Ejemplo III

Las partículas de acetaminofeno de sabor enmascarado, preparadas de la manera que se describe en el Ejemplo 1, se combinaron con los siguientes ingredientes para producir comprimidos masticables fabricados por compresión, usando el proceso que se describe a continuación:

## ES 2 299 234 T3

	Ingredientes	Peso Unitario (mg)
5	<b>Partículas de acetaminofeno</b>	
	<b>recubiertas con CAPVP</b>	<b>90,7</b>
	<b>Manitol (granular), USP</b>	<b>243,96</b>
10	<b>Celulosa microcristalina, NF</b>	<b>30,0</b>
	<b>Aspartamo, NF</b>	<b>11,0</b>
	<b>Colorante</b>	<b>0,04</b>
15	<b>Acido cítrico, USP</b>	<b>2,1</b>
	<b>Aromatizante</b>	<b>3,3</b>
	<b>Estearato de magnesio, NF</b>	<b>3,9</b>
20	<b>Peso del comprimido</b>	<b>385,0</b>

### 25 *Procedimiento*

1. Se combinaron todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio en un mezclador PK y se mezclaron durante 10 minutos. El estearato de magnesio se añadió al mezclador y se continuó con la mezcla durante 5 minutos adicionales.

30 2. Los comprimidos se comprimieron en una Manesty Betapress, usando herramientas redondas bicóncavas de 10,3 mm (13/32 pulgadas) de diámetro, que tienen 2,36 mm de radio de curvatura del eje menor y 25,2 mm de radio de curvatura del eje mayor, según las siguientes especificaciones:

### 35 *Objetivo*

Fuerza de precompresión: 0-0,1 kN (0-0,12 kN/cm<sup>2</sup>)

Fuerza de compresión principal: 6,5-6,9 kN (7,5-8,0 kN/cm<sup>2</sup>)

40 Peso (promedio de 10): 385 mg

Grosor (promedio de 5): 4,63 mm

45 Dureza (promedio de 5): 29N (64 N/cm<sup>2</sup>) (3,0 kp (6,5 kp/cm<sup>2</sup>)).

Se realizaron las siguientes mediciones de los comprimidos:

	Propiedad física	Intervalo
50	Peso (promedio de 10)	383,5-386,7 mg
	Dureza (promedio de 5)	28,4-30,0 N (61,4-64,8 N/cm <sup>2</sup> )(2,90-3,06 kp (6,27-6,61 kp/cm <sup>2</sup> ))
55	Grosor (promedio de 5)	4,62-4,66 mm.

60 Se llevó a cabo un ensayo de preferencia sensorial con 130 adultos que probaron estos comprimidos en comparación con los comprimidos masticables de acetaminofeno **TYLENOL® 80 mg** para niños (que tienen un promedio de dureza de 54 N (5,5 kp) o de 31 N/cm<sup>2</sup> (13,4 kp/cm<sup>2</sup>)), obtenidos en comercios de venta al público. Un 77% de los participantes prefirieron los comprimidos de este ejemplo sobre el producto comercial, mientras que el 22% prefirió el producto comercial. Los comprimidos de este ejemplo se percibieron como menos amargos, más dulces y que tenían un sabor y una sensación en la boca más agradables que el producto comercial.

65

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido masticable, fabricado por compresión, que tiene superficies de caras opuestas, que comprende:
- 5 al menos un ingrediente activo;
- un carbohidrato comprimible disgregable en agua; y
- 10 un aglutinante, teniendo dichas superficies de caras una forma convexa y dicho comprimido una dureza de 19 a 108 N/cm<sup>2</sup> (2 a 11 kp/cm<sup>2</sup>), y
- en el que dicho al menos un ingrediente activo está recubierto por un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.
- 15 2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dichas superficie de caras tienen una forma biconvexa o triconvexa.
3. El comprimido de la reivindicación 2, que tiene superficies de caras de forma biconvexa y un radio de curvatura del eje menor del 10 al 40% del diámetro del comprimido y un radio de curvatura del eje mayor del 100 al 400% del diámetro del comprimido.
- 20 4. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una dureza de 49 a 83 N/cm<sup>2</sup> (de 5 a 8,5 kp/cm<sup>2</sup>).
- 25 5. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene una friabilidad de menos de aproximadamente el 1%, preferiblemente de menos de aproximadamente el 0,5%.
6. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene un diámetro de 7 a 19 mm y un grosor de 2 a 12 mm.
- 30 7. El comprimido de la reivindicación 6, que tiene un diámetro de 9 a 13 mm y un grosor de 3 a 8 mm.
8. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende al menos una partícula recubierta, que comprende dicho al menos un ingrediente activo recubierto con dicho recubrimiento de enmascaramiento del sabor.
- 35 9. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho ingrediente activo recubierto comprende al menos un ingrediente activo recubierto con una mezcla de un primer polímero seleccionado del grupo constituido por acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa, y un segundo polímero seleccionado del grupo constituido por polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa, en el que la proporción en peso entre el primer polímero y el segundo polímero está dentro del intervalo de 90:10 a 50:50.
- 40 10. El comprimido de la reivindicación 9, en el que ingrediente activo recubierto comprende del 5 al 60% en peso de la mezcla del primer y del segundo polímero.
- 45 11. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el carbohidrato comprimible es manitol, sorbitol, maltitol, dextrosa, sacarosa, xilitol, lactosa o una mezcla de los mismos.
12. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que aglutinante es celulosa, un derivado celulósico, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado o una mezcla de los mismos.
- 50 13. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el ingrediente activo es acetaminofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, aspirina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, maleato de clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, terfenadina, carboxilato de terfenadina, cetirizina, o una mezcla de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 14. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:
- del 0,1 al 60% de ingrediente activo recubierto;
- 60 del 30 al 90% de dicho carbohidrato;
- del 1 al 30% de dicho aglutinante;
- 65 del 0,1 al 5% de un lubricante;
- del 0 al 5% de un edulcorante;

## ES 2 299 234 T3

del 0 al 5% de aromatizante;

del 0 al 5% de colorante, en peso de dicho comprimido

5 15. Un proceso para preparar un comprimido masticable fabricado por compresión, que comprende las etapas de:

mezclar en seco al menos un ingrediente activo, un carbohidrato comprimible disgregable en agua y un aglutinante;  
y comprimir la mezcla en un comprimido que tiene superficies de caras opuestas de forma convexa y una dureza de 2  
a 11 kp/cm<sup>2</sup> (19 a 108 N/cm<sup>2</sup>).

10 y que comprende además la etapa de recubrir dicho ingrediente activo con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.

15 16. El proceso de la reivindicación 15, en el que se aplica una fuerza de precompresión a dicha mezcla antes de la aplicación de una fuerza de compresión principal.

17. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en el que se produce un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

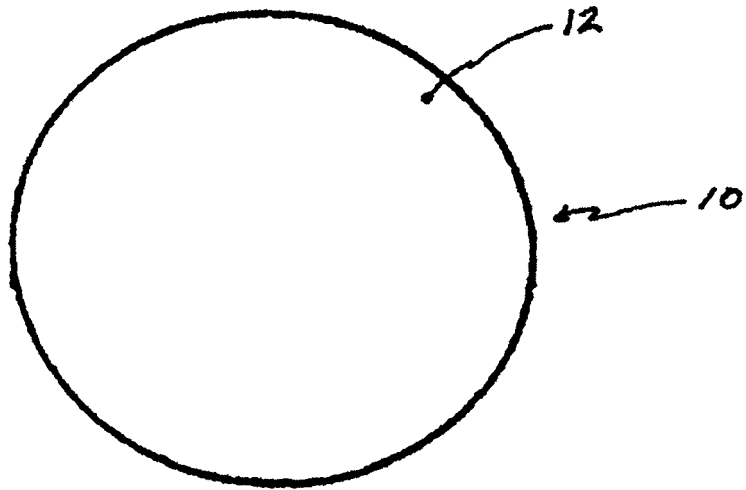


FIG 1a

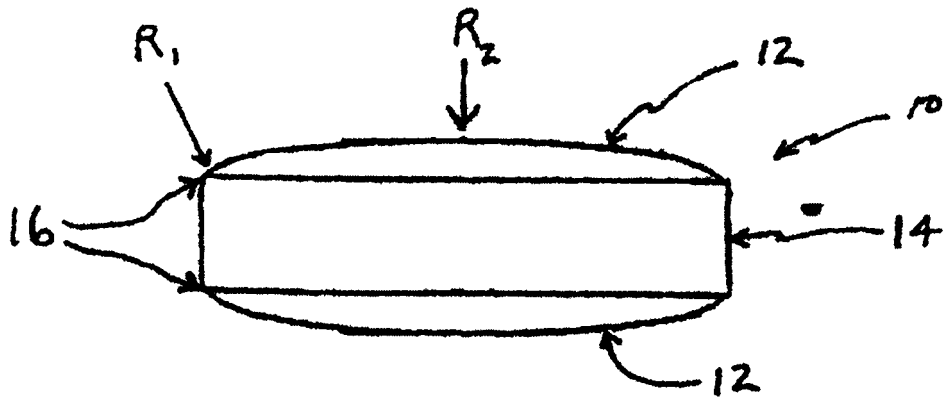


FIG 1b

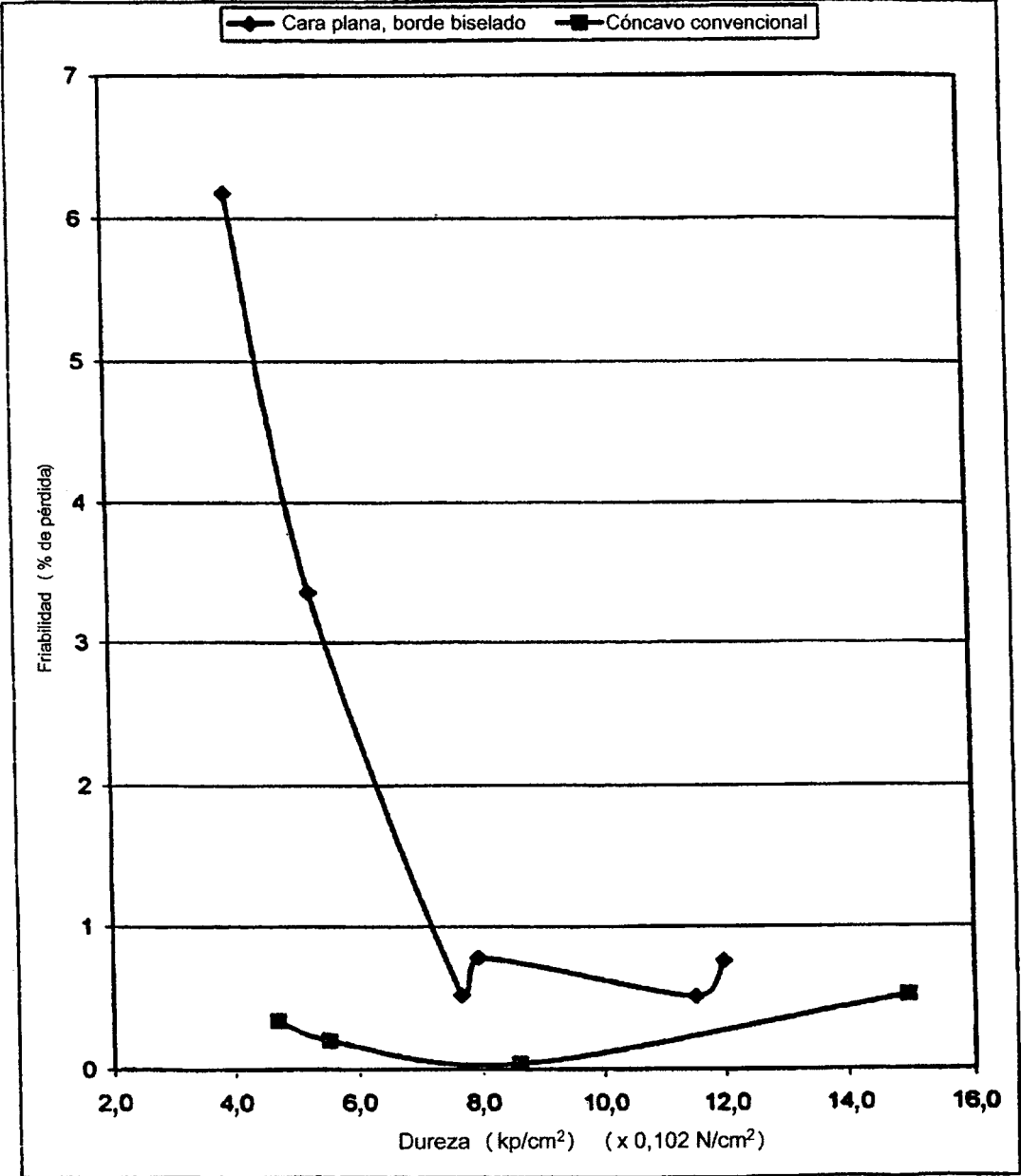


FIG 2