



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 355 620**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07820581 .2**

(96) Fecha de presentación : **26.09.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2073791**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

(54) Título: **Comprimidos pediátricos de capecitabina.**

(30) Prioridad: **06.10.2006 US 850174 P**
24.07.2007 US 951557 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2011

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Bachynsky, Maria Oksana;**
Infeld, Martin Howard;
Rashed, Mohammad y
Shah, Navnit Hargovindas

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 355 620 T3

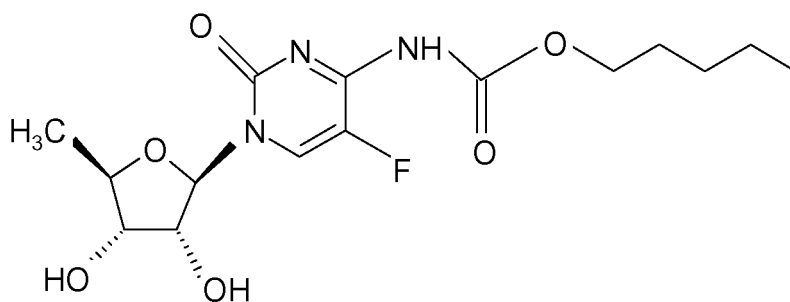
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 pediátricos de capecitabina.

La presente invención está relacionada con una nueva forma de dosificación farmacéutica de disgregación rápida, que tiene como ingrediente activo la 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)-carbonil]-citidina (capecitabina). La nueva forma de dosificación es adecuada para cualquier paciente y especialmente para pacientes que tienen dificultad para tragar las formas de dosificación sólidas orales, lo que incluye a las poblaciones pediátricas y geriátricas.

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina con actividad antineoplásica. Es un profármaco sistémico administrado por vía oral de la 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR), que es un agente antineoplásico. La capecitabina es comercializada en los Estados Unidos por Roche Laboratories bajo el nombre comercial de Xeloda®. El nombre químico de la capecitabina es 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)-carbonil]-citidina y posee la siguiente fórmula estructural:



La capecitabina está protegida por patentes Estadounidenses, lo que incluye la Patente Estadounidense N° 4.966.891, 5.472.949 y USSN 60/667.509, depositada el 1 de Abril de 2005. Métodos mejorados para la elaboración de capecitabina se exponen en las Patentes Estadounidenses N° 5.453.497 y 5.476.932, y en la solicitud USSN 60/532.266, depositada el 22 de diciembre de 2003. En la extensión necesaria, cualquiera de las patentes y solicitudes anteriores se incorporan aquí como referencia.

En los Estados Unidos, la Capecitabina está aprobada actualmente para el tratamiento del cáncer de colon y mama. La dosis aprobada/recomendada actualmente de capecitabina en esas indicaciones es de 1250 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (equivalente a 2500 mg/m² de dosis diaria total) durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días administrado en ciclos de tres semanas, tanto tiempo como sea necesario. Véase el prospecto aprobado. Normalmente la duración media del tratamiento es de 3 a 6 ciclos de tres semanas. Las formas de dosificación unitarias aprobadas actualmente son unos comprimidos recubiertos por una película de color melocotón claro que contienen 150 mg de capecitabina y unos comprimidos recubiertos por una película de color melocotón claro que contienen 500 mg de capecitabina.

El comprimido de capecitabina que actualmente está en el mercado (Xeloda® Roche) normalmente necesita aproximadamente unos 7-12 minutos para disgregarse en agua (Prueba de Disgregación, USP), dependiendo del tamaño del comprimido. Los excipientes tradicionales utilizados actualmente en estos comprimidos, como la lactosa y la croscarmelosa sódica, no superan por sí mismos la propiedad cohesiva de la capecitabina en el comprimido. El resultado final es que el comprimido comercializado se disgrega lentamente por erosión de la superficie y por lo tanto no es muy adecuado para la dispersión o disgregación rápida en agua antes de la administración oral en pacientes comprometidos para tragar.

Por lo tanto, los comprimidos de capecitabina actualmente comercializados pueden ser difíciles de tragar por las poblaciones pediátricas y geriátricas, así como por pacientes con dificultad y bloqueos al tragar.

Así es deseable un comprimido que se disgregue fácilmente, como uno que tenga una matriz rápidamente dispersable, y más preferiblemente un comprimido que se disgregue rápidamente y con sabor, para remediar la mencionada dificultad de la lenta erosión del comprimido en agua antes de su administración oral.

La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que se disgrega rápidamente para la administración oral de 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)-carbonil]-citidina (capecitabina) que es adecuada para la administración a pacientes que tienen dificultad en tragar formas de dosificación sólidas orales.

La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica de capecitabina recubierta por una película que se disgrega rápidamente para su administración oral. Preferiblemente, el comprimido se disgrega en agua a 37°C (Prueba de Disgregación, USP) en menos de 2 minutos, más preferiblemente en menos de 1 minuto,

y posee una dureza de alrededor de 8-13 unidades de fuerza de Cobb (scu). Mediante agitación manual en agua a temperatura ambiente, el comprimido se disgrega en menos o en alrededor de 3 minutos. En una realización preferida, la composición comprende, en base al peso total de la forma de dosificación unitaria final, entre alrededor del 10% y alrededor del 50%, más preferiblemente entre alrededor del 25% y alrededor del 35%, y más preferiblemente el 30%, de capecitabina y entre alrededor del 10% y alrededor del 50%, más preferiblemente entre alrededor del 20% y alrededor del 40%, y más preferiblemente el 30%, de al menos un disgregante por forma de dosificación unitaria.

Otra realización preferida de la presente invención está relacionada con una composición de comprimido libre de lactosa para individuos intolerantes a la lactosa en la que la lactosa está sustituida por manitol adicional.

Además, son esenciales un alcohol polihídrico directamente comprimible, como el manitol, y una celulosa microcristalina para mantener la fuerza del comprimido sin comprometer la disgregación del comprimido. La composición de manitol comprende entre alrededor del 2% y alrededor del 25%, más preferiblemente entre alrededor del 4% y alrededor del 20% y lo más preferible entre alrededor del 6% y alrededor del 16%, y la celulosa microcristalina comprende entre alrededor del 4% y alrededor del 30%, más preferiblemente entre alrededor del 8% y alrededor del 25% y lo más preferible entre alrededor del 12% y alrededor del 22% por forma de dosificación unitaria.

Preferiblemente, la composición comprende entre alrededor de 50 mg y alrededor de 1500 mg, preferiblemente entre 100 mg y alrededor de 750 mg, y más preferiblemente entre alrededor de 125 mg y alrededor de 500 mg de capecitabina. Más preferiblemente, la composición comprende, por forma de dosificación unitaria, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 250 mg, 350 mg o 500 mg de capecitabina.

Los disgregantes útiles incluyen, pero no están limitados a, crospovidona, con un tamaño de partícula inferior a 15 micras en el rango del 90% y hasta un tamaño de partícula inferior a 400 micras en el rango del 90%, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, o cualquier otro disgregante comercialmente disponible, como el Pharmaburst CTM, una combinación de manitol/sorbitol descrita y reivindicada en la Patente Estadounidense N° 7.118.765 incorporada aquí como referencia (disponible de SPI Pharma, New Castle, Delaware) o cualquier combinación de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir transportadores y excipientes adicionales, orgánicos o inorgánicos terapéuticamente inertes. Por ejemplo, tales composiciones pueden incluir aromatizantes como la vainillina, mezcla enmascarante del sabor amargo, sabor a fresa o cualquier otro aromatizante o combinaciones de aromatizantes que se añaden normalmente a las preparaciones farmacéuticas para hacerlas agradables al gusto para su administración oral.

Las composiciones pueden también incluir agentes endulzantes como la sacarina sódica, aspártamo, sucralosa, acesulfamo-K y sacarosa.

Las composiciones pueden también incluir aglutinantes como la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, almidón pregelatinizado o cualquier otro almidón de maíz de expansión en frío.

Las composiciones pueden también incluir material de relleno como la lactosa anhidra o celulosa microcristalina.

Las composiciones también pueden incluir agentes colorantes, agentes de recubrimiento, antioxidantes, estabilizantes, lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico), coadyuvantes de granulación, coadyuvantes del flujo, y cualquier otro agente y material conocido por los expertos en la materia de la fabricación de formas de dosificación farmacéutica para consumo oral humano.

En una realización, la forma de dosificación unitaria es un comprimido, preferiblemente un comprimido recubierto por una película. El recubrimiento puede contener excipientes como un formador de película (polímero), un plastificante, un agente oscurecedor, pigmentos, colorantes y similares. La elección de tales materiales y las cantidades a utilizar se considera que forman parte del conocimiento de la materia.

La composición del recubrimiento de película puede seleccionarse de entre, por ejemplo, hipromelosa, polivinil alcohol, dióxido de titanio, talco, color de óxido de hierro, con o sin plastificante, como el polietilenglicol, polisorbato 80 o triacetina.

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones de las formas de dosificación unitaria de acuerdo con la presente invención. En cada caso, la forma de dosificación unitaria es un comprimido recubierto por una película.

ES 2 355 620 T3

Ejemplos 1-6

Composición de la Formulación

5	Ejemplos	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6
10	Ingredientes	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp
	Capecitabina	125,00	150,00	175,00	250,00	350,00	500,00
15	Lactosa Anhidra	35,72	42,90	50,06	71,49	100,12	142,88
	Hipromelosa	3,57	4,28	5,00	7,14	10,00	14,28
20	Crospovidona	37,50	45,00	52,50	75,00	105,00	150,00
	Pharmaburst C	89,30	107,16	125,00	178,60	250,00	357,20
25	Manitol	23,21	27,85	32,50	46,43	65,00	92,84
30	Celulosa microcristalina	46,82	56,18	65,54	93,63	131,08	187,28
	Estearato Magnésico	8,22	9,86	11,50	16,43	23,00	32,88
35	Aspártamo	15,54	18,64	21,75	31,07	43,50	62,16
	Sacarina Sódica	3,22	3,86	4,50	6,43	9,00	12,88
40	Vainillina	7,86	9,43	11,00	15,71	22,00	31,44
	Mezcla Enmascarante de Amargo	1,47	1,76	2,06	2,94	4,12	5,88
45	Aroma de Fresa	2,97	3,56	4,15	5,93	8,30	11,88
50	N° 915.010						
	Agua Purificada ¹	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
55	Peso del Núcleo	400,40	480,48	560,56	800,80	1121,12	1601,60
		mg	mg	mg	mg	mg	mg
60	Película de recubrimiento rosa Opa-	8,00	9,61	11,00	16,00	22,00	32,03

ES 2 355 620 T3

dry						
Agua Purificada ¹	44,53	53,44	62,34	89,05	124,67	178,10
Peso Total del Com-primido	408,40	490,09	571,56	816,80	1143,12	1633,63
	mg	mg	mg	mg	mg	mg

¹ eliminado durante el proceso

Procedimiento:

1. Mezclar la capecitabina con la lactosa anhidra y una porción de crospovidona.
2. Disolver la hipromelosa en el agua purificada.
3. Granular la mezcla del paso 1 con la solución granuladora del paso 2.
4. Moler en húmedo la granulación del paso 3.
5. Secar y moler los gránulos del paso 4.
6. Mezclar los gránulos del paso 5 con Pharmaburst C, el resto de crospovidona, manitol, celulosa microcristalina, aspártamo, sacarina sódica, vainillina, mezcla enmascarante de amargo y el aroma de fresa.
7. Tamizar el estearato magnésico, añadirlo a la mezcla del paso 6 y mezclar.
8. Comprimir la mezcla para comprimidos del paso 7 en núcleos.
9. Preparar la suspensión de película recubridora dispersando la mezcla de película recubridora en agua purificada.
10. Recubrir con una película los núcleos del paso 8 utilizando la suspensión de película recubridora del paso 9.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 355 620 T3

Ejemplos 7-12

Las siguientes composiciones representan las formulaciones preferidas en base a un mg de peso por comprimido en la que la lactosa se sustituye con manitol.

Composición de la Formulación

Ejemplos	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Ingredientes	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp
Capecitabina	125,00	150,00	175,00	250,00	350,00	500,00
Manitol	58,93	70,75	82,56	117,92	165,12	235,72
Hipromelosa	3,57	4,28	5,00	7,14	10,00	14,28
Crospovidona	37,50	45,00	52,50	75,00	105,00	150,00
Pharmaburst C	89,30	107,16	125,00	178,60	250,00	357,20
Celulosa micro-cristalina	46,82	56,18	65,54	93,63	131,08	187,28
Estearato Magnésico	8,22	9,86	11,50	16,43	23,00	32,88
Aspártamo	15,54	18,64	21,75	31,07	43,50	62,16
Sacarina Sódica	3,22	3,86	4,50	6,43	9,00	12,88
Vainillina	7,86	9,43	11,00	15,71	22,00	31,44
Mezcla Enmascarante de Amargo	1,47	1,76	2,06	2,94	4,12	5,88
Aroma de Fresa N° 915.010	2,97	3,56	4,15	5,93	8,30	11,88
Agua Purificada ¹	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Peso del Núcleo	400,40 mg	480,48 mg	560,56 mg	800,80 mg	1121,12 mg	1601,60 mg
Película de recubrimiento rosa Opadry	8,00	9,61	11,00	16,00	22,00	32,03
Agua Purificada ¹	44,53	53,44	62,34	89,05	124,67	178,10
Peso Total del Comprimido	408,40 mg	490,09 mg	571,56 mg	816,80 mg	1143,12 mg	1633,63 mg

¹ eliminado durante el proceso

Procedimiento: Similar al de los Ejemplos 1-6, excepto que se sustituye la lactosa anhidra con manitol en el paso 1.

ES 2 355 620 T3

Ejemplos 13-18

Las siguientes composiciones representan las formulaciones preferibles en base a un mg de peso por comprimido en la que son sustituidos el Pharmaburst C y la lactosa.

Composición de la Formulación

Ejemplos	N° 13	N° 14	N° 15	N° 16	N° 17	N° 18
Ingredientes	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp	mg/comp
Capecitabina	125,00	150,00	175,00	250,00	350,00	500,00
Manitol	58,93	70,75	82,50	117,86	165,00	235,72
Hipromelosa	3,57	4,28	5,00	7,14	10,00	14,28
Crospovidona	62,50	75,01	87,50	125,00	175,00	250,00
Celulosa microcris- talina	82,26	98,71	115,16	164,52	230,32	329,04
Estearato Magnésico	7,41	8,90	10,37	14,82	20,74	29,64
Aspártamo	15,54	18,64	21,76	31,08	43,52	62,16
Sacarina Sódica	3,22	3,86	4,50	6,44	9,00	12,88
Vainillina	7,86	9,43	11,00	15,72	22,00	31,44
Mezcla Enmascarante de Amargo	1,47	1,76	2,06	2,94	4,12	5,88
Aroma de Fresa N° 915.010	2,97	3,56	4,15	5,94	8,30	11,88
Agua Purificada ¹	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Peso del Núcleo	370,73	444,90	519,00	741,46	1038,00	1482,92
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Película de recu- brimiento rosa Opa- dry	7,41	8,90	10,38	14,83	20,76	29,66
Agua Purificada ¹	41,99	50,43	58,82	84,04	117,64	168,07
Peso Total del Com- primido	378,14	453,80	529,38	756,29	1058,76	1512,58
	mg	mg	mg	mg	mg	mg

¹ eliminado durante el proceso

Procedimiento: Similar al de los Ejemplos 1-6, excepto que se sustituye la lactosa anhidra con manitol en el paso 1 y se elimina el Pharmaburst C en el paso 6.

ES 2 355 620 T3

Aspectos sobre la Disgregación de la Forma de Dosificación

A continuación se presenta una comparación de los tiempos de disgregación para el comprimido de disgregación rápida de la presente invención y el comprimido comercializado a fuerzas de compresión altas y bajas.

Los tiempos de disgregación se obtuvieron utilizando el aparato de Disgregación USP sin discos y agua a 37°C. El método de la prueba experimental y los tiempos de disgregación resultantes observados se realizaron de acuerdo con el método de prueba de la disgregación USP (USP 29, Capítulos Generales, Pruebas Físicas, <709> que se incorpora aquí como referencia.

Para los propósitos de este ensayo, la disgregación no implica una disolución completa de la unidad o incluso de su constituyente activo. La disgregación completa se define como el estado en el que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insolubles o cubierta de cápsula, que quedan en el filtro del aparato de prueba es una masa blanda sin un núcleo firme palpable.

Aparato de disgregación USP

El aparato consiste en un conjunto de cesta-rejilla, un vaso de precipitados bajo de 1000 mL, de 138 a 160 mm de altura y con un diámetro interno de 97 a 115 mm para el fluido de inmersión, un dispositivo termostático para calentar el fluido a entre 35 y 39°C y un dispositivo para subir y bajar la cesta al fluido de inmersión a una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto a lo largo de una distancia de no menos de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del fluido en el recipiente es tal que en el punto más alto del movimiento ascendente la malla metálica permanece al menos a 15 mm por debajo de la superficie del fluido y desciende a no menos de 25 mm del fondo del recipiente en el movimiento descendente. En ningún momento la parte superior del conjunto de cesta-rejilla permanecerá sumergida. El tiempo necesario para el movimiento ascendente es igual al tiempo necesario para el movimiento descendente, y el cambio en la dirección del movimiento es una transición suave, en lugar de un movimiento inverso abrupto. El conjunto de cesta-rejilla se desplaza verticalmente a lo largo de su eje. No existe un movimiento horizontal apreciable o movimiento del eje respecto a la vertical.

Conjunto de cesta-rejilla - El conjunto de cesta-rejilla consiste en seis tubos transparentes abiertos en los extremos, cada uno de $77,5 \pm 2,5$ mm de largo y con un diámetro interno de 20,7 a 23 mm y una pared de 1,0 a 2,8 mm de espesor; los tubos se mantienen en una posición vertical mediante dos placas, cada una de 88 a 92 mm de diámetro y de 5 a 8,5 mm de espesor, con seis agujeros, cada uno de 22 a 26 mm de diámetro, equidistantes del centro de la placa y equitativamente espaciados el uno del otro. Unido a la superficie interna de la placa inferior está una tela metálica tejida de acero inoxidable, que posee una trama cuadrada plana con aperturas de 1,8 a 2,2-mm y con un diámetro del hilo metálico de 0,57 a 0,66 mm. Las partes del aparato se ensamblan y se mantienen rígidas por medio de tres pernos que pasan a través de las dos placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el conjunto de cesta-rejilla del dispositivo de ascenso y descenso utilizando un punto en su eje.

El diseño del conjunto de cesta-rejilla puede tener cierta variación, excepto las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño del filtro.

Discos- No se utilizan discos.

Procedimiento

Comprimidos recubiertos o sin recubrimiento -Colocar una dosificación unitaria en cada uno de los seis tubos de la cesta. Utilizar el aparato con agua o el medio especificado como fluido de inmersión, que se mantiene a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Al final del tiempo límite especificado en la monografía, sacar la cesta del fluido, y observar los comprimidos para observar si todos los comprimidos se han disgregado completamente. Si uno o dos comprimidos no se disgregan completamente, repetir el ensayo con 12 comprimidos más. El requisito se logra si no menos de 16 de un total de 18 comprimidos probados se disgregan.

ES 2 355 620 T3

Tiempos de disgregación en agua a 37°C (Aparato de disgregación USP)

Forma de Dosificación Unitaria	Tiempo
<u>Capecitabina - Comprimidos de</u>	
<u>Disgregación Rápida</u>	
125 mg- Ejemplo 1	50 segundos (0,8 minutos)
500 mg- Ejemplo 6	55 segundos (0,9 minutos)
125 mg - Ejemplo 7	70 segundos (1,2 minutos)
500 mg- Ejemplo 12	110 segundos (1,8 minutos)
125 mg - Ejemplo 13	60 segundos (1 minuto)
500 mg - Ejemplo 18	75 segundos (1,3 minutos)
<u>Xeloda® Comprimidos Comercia-</u>	
<u>lizados (disponibles de Roche</u>	
<u>Laboratories)</u>	
150 mg	390 segundos (6,5 minu-
500 mg	tos)
	695 segundos (11,6 minu-
	tos)

Como se demuestra en la tabla anterior, los comprimidos de disgregación rápida de capecitabina de la invención muestran tiempos de disgregación en agua que son aproximadamente entre ocho y trece veces más cortos que los de los actuales comprimidos comercializados en su potencia de dosificación baja y alta, respectivamente.

Mientras que la invención ha sido ilustrada en referencia a realizaciones específicas y preferidas, los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer variaciones y modificaciones a través de la experimentación rutinaria y de la práctica de la invención. Así, la invención no pretende estar limitada por la descripción anterior, sino estar definida por las reivindicaciones anexadas y sus equivalentes.

ES 2 355 620 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica recubierta por una película que comprende capecitabina y al menos un disgregante, dicha composición se disgrega en agua a 37°C en un aparato de disgregación USP en menos de 2 minutos y tiene una dureza de alrededor de 56-91N (8-13 unidades de fuerza Cobb).
2. La composición de la reivindicación 1 en la que la capecitabina comprende entre alrededor del 10% y alrededor del 50% del peso total de la composición del núcleo.
- 10 3. La composición de la reivindicación 2 que comprende entre alrededor de 50 mg y alrededor de 1500 mg de capecitabina.
4. La composición de la reivindicación 3 que comprende entre alrededor de 100 mg y alrededor de 750 mg de capecitabina.
- 15 5. La composición de la reivindicación 3 que comprende 125 mg, 175 mg, 250 mg, 350 mg o 500 mg de capecitabina.
- 20 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que se selecciona al menos un disgregante del grupo que consiste en crospovidona con un tamaño de partícula inferior a 15 micras en el rango de un 90% a un tamaño de partícula inferior a 400 micras en el rango de un 90%, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Pharmaburst C o cualquier combinación de dichos disgregantes.
- 25 7. La composición de la reivindicación 5 en que el disgregante está entre alrededor del 10 y alrededor del 50% de cada forma de dosificación unitaria.
8. La composición de la reivindicación 6 en la que el disgregante está entre alrededor del 20% a alrededor del 40% de cada forma de dosificación unitaria.
- 30 9. La composición de la reivindicación 7 en la que el disgregante está entre alrededor del 30% de cada forma de dosificación unitaria.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que contiene además un alcohol polihídrico directamente comprimible.
- 35 11. La composición de la reivindicación 9 en la que el alcohol es manitol y comprende entre alrededor del 2% y alrededor del 25% de cada forma de dosificación unitaria.
- 40 12. La composición de la reivindicación 10 en la que el manitol comprende entre alrededor del 4% y alrededor del 20% de cada forma de dosificación unitaria.
13. La composición de la reivindicación 11 en la que el manitol comprende entre alrededor del 6% y alrededor del 16% de cada forma de dosificación unitaria.
- 45 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que contiene entre alrededor del 4% y alrededor del 30% de celulosa microcristalina de cada forma de dosificación unitaria.
15. La composición de la reivindicación 13 que contiene entre alrededor del 8% y alrededor del 25% de celulosa microcristalina de cada forma de dosificación unitaria.
- 50 16. La composición de la reivindicación 14 que contiene entre alrededor del 12% y alrededor del 22% de celulosa microcristalina de cada forma de dosificación unitaria.
- 55 17. La composición de la reivindicación 1 en la que la composición farmacéutica se disgrega en menos de 1 minuto.
18. La composición de la reivindicación 1 que contiene un aglutinante que se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, almidón pregelatinizado y almidón de maíz de expansión en frío.
- 60 19. La composición de la reivindicación 17 en la que la capecitabina comprende entre alrededor de 50 mg y alrededor de 1500 mg por forma de dosificación unitaria.
20. La composición de la reivindicación 19 en la que la capecitabina comprende entre alrededor de 100 mg y alrededor de 750 mg por forma de dosificación unitaria.
- 65 21. La composición de la reivindicación 18 en la que la capecitabina comprende 125 mg, 150 mg, 175 mg, 250 mg, 350 mg o 500 mg por forma de dosificación unitaria.

ES 2 355 620 T3

22. Una composición farmacéutica que se disgrega en agua a 37°C en un aparato de disgregación USP en menos de un minuto que comprende capecitabina, al menos un disgregante, un aglutinante, al menos un relleno, un lubricante, al menos un agente endulzante y al menos un aromatizante.

5 23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que se **caracteriza** porque está recubierta por una película.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 22, que se **caracteriza** porque está libre de lactosa.

10 25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende 125 mg de capecitabina, 35,72 mg de lactosa anhidra, 3,57 mg de hipromelosa, 37,50 mg de crospovidona, 89,30 mg de Pharmaburst C, 23,21 mg de manitol, 46,82 mg de celulosa microcristalina, 8,22 mg de estearato magnésico, 15,54 mg de aspártamo, 3,22 mg de sacarina sódica, 7,86 mg de vainillina, 1,47 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 2,97 mg de aroma de fresa.

15 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende 150 mg de capecitabina, 42,90 mg de lactosa anhidra, 4,28 mg de hipromelosa, 45,00 mg de crospovidona, 107,16 mg de Pharmaburst C, 27,85 mg de manitol, 56,18 mg de celulosa microcristalina, 9,86 mg de estearato magnésico, 18,64 mg de aspártamo, 3,86 mg de sacarina sódica, 9,43 mg de vainillina, 1,76 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 3,56 mg de aroma de fresa.

20 27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende 175 mg de capecitabina, 50,06 mg de lactosa anhidra, 5,00 mg de hipromelosa, 52,50 mg de crospovidona, 125,00 mg de Pharmaburst C, 32,50 mg de manitol, 65,54 mg de celulosa microcristalina, 11,50 mg de estearato magnésico, 21,75 mg de aspártamo, 4,50 mg de sacarina sódica, 11,00 mg de vainillina, 2,06 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 4,15 mg de aroma de fresa.

25 28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende 250 mg de capecitabina, 71,49 mg de lactosa anhidra, 7,14 mg de hipromelosa, 75,00 mg de crospovidona, 178,60 mg de Pharmaburst C, 46,43 mg de manitol, 93,63 mg de celulosa microcristalina, 16,43 mg de estearato magnésico, 31,07 mg de aspártamo, 6,43 mg de sacarina sódica, 15,71 mg de vainillina, 2,94 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 5,93 mg de aroma de fresa.

30 29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende 350 mg de capecitabina, 100,12 mg de lactosa anhidra, 10,00 mg de hipromelosa, 105,00 mg de crospovidona, 250,00 mg de Pharmaburst C, 65,00 mg de manitol, 131,08 mg de celulosa microcristalina, 23,00 mg de estearato magnésico, 43,50 mg de aspártamo, 9,00 mg de sacarina sódica, 22,00 mg de vainillina, 4,12 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 8,30 mg de aroma de fresa.

35 30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende 500 mg de capecitabina, 142,88 mg de lactosa anhidra, 14,28 mg de hipromelosa, 150,00 mg de crospovidona, 357,20 mg de Pharmaburst C, 92,84 mg de manitol, 187,28 mg de celulosa microcristalina, 32,88 mg de estearato magnésico, 62,16 mg de aspártamo, 12,88 mg de sacarina sódica, 31,44 mg de vainillina, 5,88 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 11,88 mg de aroma de fresa.

40 31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 125,00 mg de capecitabina, 3,57 mg de hipromelosa, 37,50 mg de crospovidona, 89,30 mg de Pharmaburst C, 58,93 mg de manitol, 46,82 mg de celulosa microcristalina, 8,22 mg de estearato magnésico, 15,54 mg de aspártamo, 3,22 mg de sacarina sódica, 7,86 mg de vainillina, 1,47 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 2,97 mg de aroma de fresa.

45 32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 150,00 mg de capecitabina, 4,28 mg de hipromelosa, 45,00 mg de crospovidona, 107,16 mg de Pharmaburst C, 70,75 mg de manitol, 56,18 mg de celulosa microcristalina, 9,86 mg de estearato magnésico, 18,64 mg de aspártamo, 3,86 mg de sacarina sódica, 9,43 mg de vainillina, 1,76 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 3,56 mg de aroma de fresa.

50 33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 175,00 mg de capecitabina, 5,00 mg de hipromelosa, 52,50 mg de crospovidona, 125,00 mg de Pharmaburst C, 82,56 mg de manitol, 65,54 mg de celulosa microcristalina, 11,50 mg de estearato magnésico, 21,75 mg de aspártamo, 4,50 mg de sacarina sódica, 11,00 mg de vainillina, 2,06 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 4,15 mg de aroma de fresa.

55 34. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 250,00 mg de capecitabina, 7,14 mg de hipromelosa, 75,00 mg de crospovidona, 178,60 mg de Pharmaburst C, 117,92 mg de manitol, 93,63 mg de celulosa microcristalina, 16,43 mg de estearato magnésico, 31,07 mg de aspártamo, 6,43 mg de sacarina sódica, 15,71 mg de vainillina, 2,94 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 5,93 mg de aroma de fresa.

35. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 350,00 mg de capecitabina, 10,00 mg de hipromelosa, 105,00 mg de crospovidona, 250,00 mg de Pharmaburst C, 165,12 mg de manitol, 131,08

ES 2 355 620 T3

mg de celulosa microcristalina, 23,00 mg de estearato magnésico, 43,50 mg de aspártamo, 9,00 mg de sacarina sódica, 22,00 mg de vainillina, 4,12 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 8,30 mg de aroma de fresa.

36. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 500,00 mg de capecitabina, 14,28 mg de hipromelosa, 150,00 mg de crospovidona, 357,20 mg de Pharmaburst C, 235,72 mg de manitol, 187,28 mg de celulosa microcristalina, 32,88 mg de estearato magnésico, 62,16 mg de aspártamo, 12,88 mg de sacarina sódica, 31,44 mg de vainillina, 5,88 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 11,88 mg de aroma de fresa.

37. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 125,00 mg de capecitabina, 3,57 mg de hipromelosa, 62,50 mg de crospovidona, 58,93 mg de manitol, 82,26 mg de celulosa microcristalina, 7,41 mg de estearato magnésico, 15,54 mg de aspártamo, 3,22 mg de sacarina sódica, 7,86 mg de vainillina, 1,47 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 2,97 mg de aroma de fresa.

38. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 150,00 mg de capecitabina, 4,28 mg de hipromelosa, 75,01 mg de crospovidona, 70,75 mg de manitol, 98,71 mg de celulosa microcristalina, 8,90 mg de estearato magnésico, 18,64 mg de aspártamo, 3,86 mg de sacarina sódica, 9,43 mg de vainillina, 1,76 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 3,56 mg de aroma de fresa.

39. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 175,00 mg de capecitabina, 5,00 mg de hipromelosa, 87,50 mg de crospovidona, 82,50 mg de manitol, 115,16 mg de celulosa microcristalina, 10,37 mg de estearato magnésico, 21,76 mg de aspártamo, 4,50 mg de sacarina sódica, 11,00 mg de vainillina, 2,06 mg de mezcla enmascarante de amargo y 4,15 mg de aroma de fresa.

40. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 250,00 mg de capecitabina, 7,14 mg de hipromelosa, 125,00 mg de crospovidona, 117,86 mg de manitol, 164,52 mg de celulosa microcristalina, 14,82 mg de estearato magnésico, 31,08 mg de aspártamo, 6,44 mg de sacarina sódica, 15,72 mg de vainillina, 2,94 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 5,94 mg de aroma de fresa.

41. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 350,00 mg de capecitabina, 10,00 mg de hipromelosa, 175,00 mg de crospovidona, 165,00 mg de manitol, 230,32 mg de celulosa microcristalina, 20,74 mg de estearato magnésico, 43,52 mg de aspártamo, 9,00 mg de sacarina sódica, 22,00 mg de vainillina, 4,12 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 8,30 mg de aroma de fresa.

42. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 500,00 mg de capecitabina, 14,28 mg de hipromelosa, 250,00 mg de crospovidona, 235,72 mg de manitol, 329,04 mg de celulosa microcristalina, 29,64 mg de estearato magnésico, 62,16 mg de aspártamo, 12,88 mg de sacarina sódica, 31,44 mg de vainillina, 5,88 mg de mezcla enmascarante del sabor amargo y 11,88 mg de aroma de fresa.

40

45

50

55

60

65