



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 604**

51 Int. Cl.:
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03706749 .3**

86 Fecha de presentación : **28.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1478350**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Formas de administración farmacéuticas que comprenden un núcleo de comprimido cuya resistencia a la rotura es inferior a 38 N/SQCM y un recubrimiento para proteger el núcleo desmenuzable.**

30 Prioridad: **28.02.2002 GB 0204772**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Phoqus Pharmaceuticals Limited**
10 Kings Hill Avenue, Kings Hill
West Malling, Kent ME19 4PQ, GB

72 Inventor/es: **Tian, Wei;**
Langridge, John y
Whiteman, Marshall

74 Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

ES 2 282 604 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).

ES 2 282 604 T3

DESCRIPCIÓN

Formas de administración farmacéuticas que comprenden un núcleo de comprimido cuya resistencia a la rotura es inferior a 38 N/SQCM y un recubrimiento para proteger el núcleo desmenuzable.

5 Esta invención se refiere a formas de administración farmacéuticas y en particular a formas de administración farmacéuticas sólidas como comprimidos con una integridad estructural mejorada.

10 Los comprimidos se suelen fabricar comprimiendo una mezcla de polvo bajo presión elevada para formar un comprimido que posee la resistencia a la compresión necesaria para la manipulación que se requiere durante su embalaje y distribución. La mezcla de polvo comprende generalmente un principio farmacéuticamente activo y uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, como por ej., aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, deslizantes, tensioactivos, ayudas a la liberación, colorantes, etc.

15 Existen ciertos tipos de formulaciones farmacéuticas que pueden administrarse convenientemente en forma de comprimido, pero que no son fácilmente susceptibles a las técnicas de elaboración de comprimidos convencionales. Por ejemplo, las formulaciones que se disuelven o desintegran rápidamente, que se destinan a desintegrarse o disolverse en pocos segundos, deberían tener idealmente una estructura porosa de baja densidad la cual no es compatible con las técnicas de elaboración de comprimidos mediante el empleo alta presión. De forma similar, las perlas o microcápsulas de principio activo pueden administrarse convenientemente en forma de comprimido pero son susceptibles de sufrir daños bajo las elevadas presiones que implican las técnicas de elaboración de comprimidos convencionales. Cuando con las formulaciones se elaboran los comprimidos usando presiones reducidas puede producirse una reducción significativa de la resistencia del comprimido resultante, lo cual resulta un inconveniente y puede ser totalmente inaceptable. Por ejemplo, los comprimidos pueden desintegrarse durante la posterior manipulación, almacenamiento, transporte y embalaje, especialmente si están sueltos en un contenedor. Asimismo, los comprimidos pueden desintegrarse durante la manipulación que ejerce el paciente, como por ej., cuando se extraen de un blíster o envase similar.

20 El documento US-A-6207199 describe un proceso para elaborar una forma posológica de disolución rápida mediante el cual se produce una matriz de polvo de partículas porosas que comprende al menos dos componentes poliméricos que sirven como matriz de la forma posológica. Los componentes poliméricos poseen diferentes solubilidades. Se combina un compuesto farmacéutico con el polvo y pueden añadirse otros aditivos y la mezcla se forma en una forma posológica, como por ej., comprimido por compresión suave. Debido a la naturaleza porosa del comprimido, este tiende a ser bastante frágil y quebradizo y generalmente se beneficia de la protección añadida que le proporciona un recubrimiento. El recubrimiento puede comprender un polímero, tal como un alcohol polivinílico o una polivinilpirrolidona, que, al ser aplicado, forma una red polimérica sobre y en los comprimidos. Esta red mantiene al comprimido intacto y no inhibe la absorción capilar del comprimido una vez colocado en un entorno acuoso. El polímero se aplica al comprimido en solución, por ej. mediante goteo, pulverización o pasando el comprimido a través de un entorno saturado con el agente de recubrimiento. Alternativamente, el comprimido puede formarse mediante un proceso de sinterización mediante el cual se mezcla uno o más polietilenglicoles con la mezcla de la matriz del fármaco de soporte. Tras formar el comprimido, este se calienta brevemente, por ej., a 90°C durante diez minutos. El polietilenglicol de la mezcla se funde formando un recubrimiento fino sobre el comprimido.

30 El documento W001/10418 describe un comprimido que se desintegra rápidamente que comprende al menos una sustancia activa y una mezcla de excipientes que incluye al menos un polímero de unión, sinterizándose el comprimido durante un tiempo y a una temperatura suficiente para permitir que cambie el estado del polímero de unión o que se funda y permitir que el polímero vuelva a solidificarse cuando la temperatura se reduce a la temperatura ambiental, proporcionando unas excelentes características de unión del comprimido. El polímero de unión preferido es polietilenglicol.

35 Con frecuencia se incorporan perlas o microcápsulas recubiertas de membrana en cápsulas duras para proporcionar formas posológicas de liberación inmediata o controlada. Los comprimidos que contienen estas perlas o microcápsulas poseen diversas ventajas respecto a las cápsulas en cuanto a la velocidad y coste de fabricación, y también en cuanto a la capacidad de incorporar una gran cantidad de principios activos. Además, los comprimidos que contienen perlas no se basan en el uso de gelatina, lo que es cuestionable para ciertos grupos de pacientes. Sin embargo, la compactación de perlas en comprimidos puede ser problemática frecuentemente debido a la fractura del núcleo y al agrietamiento del recubrimiento, lo cual puede tener como resultado la liberación prematura del material activo de las formas posológicas.

40 El documento US5780055 describe un comprimido que incorpora un principio biológicamente activo - perlas cargadas y perlas amortiguadoras que comprenden celulosa microcristalina, en donde la perla amortiguadora se prepara por extrusión-esferonización, siguiendo luego un secado por congelación, y la perla amortiguadora posee un diámetro de alrededor de 0,2 a 2,0 mm. Las perlas amortiguadoras presentan fracturas por fragilidad y deformación plástica. Son deseables tanto la fractura por fragilidad como por deformación plástica porque cuando se compactan las perlas amortiguadoras, mezcladas con perlas cargadas biológicamente, la fragmentación inicial en partículas primarias no solo llena los huecos entre el principio activo - perlas cargadas, sino que también las envuelve. La deformación plástica mejoraría entonces las interacciones partícula-partícula, produciéndose así comprimidos más fuertes.

ES 2 282 604 T3

Los documentos EP 0824344 y EP 1075838 comprenden un método para recubrir un sustrato farmacéutico, especialmente un núcleo de comprimido, en donde un material de recubrimiento en polvo farmacéuticamente aceptable que comprende el material activo se aplica electrostáticamente a una superficie del sustrato, en donde el sustrato recubierto constituye una unidad posológica; y un material de recubrimiento en polvo adecuado para su uso en el recubrimiento electrostático en polvo de un sustrato farmacéutico, en donde el material, que es farmacéuticamente aceptable, puede tratarse para formar un recubrimiento en película e incluye partículas compuestas, comprendiendo las partículas compuestas dos o más componentes con diferentes propiedades químicas y/o físicas, comprendiendo el material el material activo.

Se afirma que cuando el material en polvo se deposita por primera vez en el núcleo del comprimido, en la mayoría de los casos solo se adhiere débilmente a la superficie del sustrato y se desprende fácilmente. El tratamiento para formar un recubrimiento en película resulta especialmente ventajoso para recubrir un núcleo de comprimido farmacéutico porque es probable que el propio núcleo tenga una baja resistencia mecánica y puede usarse el recubrimiento de película para impartir resistencia y hacer que los comprimidos recubiertos sean más resistentes al procesamiento posterior tal como embalaje y apertura del embalaje.

Se afirma además, que en el proceso de recubrimiento descrito, el núcleo del comprimido se manipula con delicadeza durante todo el proceso de recubrimiento de modo que incluso un frágil núcleo de comprimido no resulta dañado y el método puede emplearse para recubrir núcleos de comprimido que son demasiado frágiles para soportar los procesos convencionales de recubrimiento de comprimidos. De este modo, el método permite la producción de comprimidos de forma convencional pero con una gama más amplia de composiciones; asimismo, pueden producirse mediante la invención comprimidos de formas no convencionales, por ejemplo con caras planas opuestas en lugar de caras convexas convencionales. Dichos comprimidos de cara plana son, por lo general, demasiado frágiles para ser recubiertos usando métodos convencionales.

La presente invención proporciona un método alternativo para elaborar una forma de administración farmacéutica de la que se obtienen comprimidos con una buena integridad estructural a partir de un núcleo que se forma bajo compresión ligera. La integridad estructural de los comprimidos puede medirse mediante resistencia a la tracción radial. Esta se determina mediante la medición de la compresión diamétrica. El ensayo puede realizarse usando un medidor Schleuniger basado en un principio de contrapeso. El comprimido se coloca entre dos bocas, una boca móvil accionada por un motor eléctrico de velocidad controlada presiona el comprimido contra una boca fija. Se anota la fuerza maximal que hace que el comprimido se fracture y a continuación se calcula la resistencia a la tracción radial del siguiente modo:

$$\sigma = 2F/D t \pi$$

en donde:

σ es la resistencia a la tracción

F es la fuerza maximal que provoca la fractura durante la compresión diamétrica

D diámetro

t espesor del comprimido.

Según la presente invención, se proporciona un método para elaborar una forma de administración farmacéutica sólida, que comprende los pasos para:

- (i) formar un núcleo de comprimido que comprende un principio farmacéuticamente activo y uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, teniendo el núcleo del comprimido una resistencia a la tracción inferior a 38 N/cm².
- (ii) depositar electrostáticamente un polvo que contiene partículas que se funden sobre al menos el 25% del área superficial del núcleo del comprimido y
- (iii) calentar el polvo depositado para fundir las partículas para formar una película de recubrimiento, aumentando así la resistencia a la tracción de la forma posológica, en donde el núcleo del comprimido comprende dos superficies principales opuestas separadas por una pared lateral y el polvo se deposita sobre al menos las superficies principales y al menos una porción de la(s) pared(es) lateral(es) no está cubierta por el polvo depositado.

La invención proporciona un medio para obtener comprimidos con una buena integridad estructural que se forman a partir de núcleos con una resistencia a la tracción inferior a 38 N/cm² (2,5 kP), es decir, núcleos que son tan débiles que previamente hubieran sido considerados como demasiado débiles para su uso práctico. Los núcleos pueden tener una resistencia a la tracción inferior a 30 N/cm² (2, 0, kP), preferiblemente inferior a 22 N/cm² (1,5 kP). Los núcleos pueden formarse por compresión ligera y permiten el uso de componentes recubiertos y componentes frágiles, tales como cápsulas, dentro de la mezcla de compresión produciéndose pocos daños, o ninguno.

ES 2 282 604 T3

Aunque los documentos EP 0824344 y EP 1075838 describen que la fortaleza de los comprimidos puede mejorarse mediante recubrimiento electrostático de polvo y fusión, las referencias no sugieren que dichos núcleos de comprimidos débiles usados en la presente invención puedan usarse para formar formas de administración farmacéuticas viables.

5 La invención proporciona un medio simple y efectivo para mejorar la integridad estructural de los núcleos de comprimido recubriendo parcial o totalmente el núcleo del comprimido con un polvo fundible y fundir el polvo para formar una película. Además de mejorar la dureza, se mejora significativamente la pérdida de peso de la friabilidad. El material de recubrimiento puede seleccionarse para que sea directamente soluble, gradualmente soluble o sustancialmente insoluble en fluidos corporales, como por ej., jugos gástricos, saliva, etc., y de este modo puede construirse una forma posológica que proporcione un producto de desintegración rápida o bien un producto de liberación sostenida mediante la selección adecuada de los materiales de recubrimiento.

15 El recubrimiento que se extiende sobre el núcleo del comprimido es el resultado de la deposición de un polvo que comprende partículas fundibles. Esta técnica permite la formación de una película continua y delgada sobre las áreas superficiales del núcleo del comprimido. Por lo general, la película cubrirá del 25 al 100%, preferiblemente del 50 al 100% del área superficial del núcleo del comprimido. El comprimido resultante posee preferiblemente una resistencia a la tracción de al menos 50 N/cm², 60 N/cm² y más preferiblemente al menos 70 N/cm².

20 La forma del núcleo del comprimido no es crítica, puesto que la deposición del polvo puede conseguirse sobre una variedad de formas. El núcleo del comprimido puede formarse mediante técnicas de elaboración de comprimidos, como por ej., compresión de polvo y/o gránulos bajo presión ligera, aunque pueden emplearse otras técnicas tales como el moldeo. Un núcleo de comprimido conveniente posee una sección transversal circular y dos superficies opuestas principales que pueden ser planas, por ejemplo, planas con borde biselado, cóncavas, convexas, etc. El recubrimiento puede extenderse convenientemente sobre las superficies principales dejando expuestas la(s) pared(es) lateral(es). Opcionalmente las paredes laterales pueden estar parcialmente recubiertas con el recubrimiento.

30 El núcleo del recubrimiento comprende un coadyuvante y un principio farmacéuticamente activo. El núcleo del comprimido posee una resistencia a la tracción inferior a 38 N/cm², preferiblemente inferior a 30 N/cm², más preferiblemente inferior a 22 N/cm².

Generalmente el coadyuvante comprenderá un aglutinante. Los aglutinantes adecuados son bien conocidos e incluyen acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,

35 hidroxipropilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, caltodextrina, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, alginato sódico y aceites vegetales hidrogenados.

40 El núcleo del comprimido puede comprender un aditivo de control de la velocidad de liberación. Por ejemplo, el fármaco puede estar dentro de una matriz de polímero hidrofóbico de modo que se lixivia gradualmente de la matriz tras entrar en contacto con fluidos corporales. Alternativamente, el fármaco puede estar dentro de una matriz hidrofílica que se disuelve gradual o rápidamente en presencia de un fluido corporal. El núcleo del comprimido puede comprender dos o más capas con diferentes propiedades de liberación. Las capas pueden ser hidrofílicas, hidrofóbicas o una mezcla de capas hidrofílicas e hidrofóbicas. Las capas adyacentes pueden separarse de un núcleo de comprimido multicapa mediante una capa de barrera insoluble o una capa de separación hidrofílica. Puede formarse una capa de barrera insoluble a partir de materiales usados para formar la envoltura insoluble. Puede formarse una capa de separación hidrofílica a partir de un material más soluble que el resto de capas del núcleo de comprimido, de modo que a medida que se disuelve la capa de separación, quedan expuestas las capas de liberación del núcleo de comprimido.

50 Los polímeros de control de la velocidad de liberación adecuados incluyen polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, 55 carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polímero de ácido acrílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, carragenano, acetato de celulosa, zein, etc.

60 Los materiales adecuados que se hinchan en contacto con líquidos acuosos incluyen los materiales poliméricos, que comprenden desde carboximetilcelulosa sódica,

hidroxipropilcelulosa reticulada, alto peso molecular

hidroxipropilcelulosa, carboximetilamida,

65 copolímero de divinilbenceno y metacrilato de potasio,

polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona reticulada y alcoholes polivinílicos de alto peso molecular.

ES 2 282 604 T3

El núcleo del comprimido puede comprender otros ingredientes convencionales en la elaboración de comprimidos, que incluyen diluyentes, desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, deslizantes, tensioactivos, ayudas para la liberación, colorantes, generadores de gas, etc.

5 Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, celulosa, fosfato dicálcico, sacarosa, dextrosa, fructosa, xilitol, manitol, sorbitol, sulfato de calcio, almidones, carbonato de calcio, carbonato sódico, acetato de celulosa, dextratos, dextrina, caolín, lactitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina y maltosa.

Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio y fumarato de estearilo sódico.

10

Los deslizantes adecuados incluyen sílice coloidal y talco.

Los agentes humectantes adecuados incluyen laurilsulfato de sodio y docusato de sodio.

15 Un generador de gas adecuado es una mezcla de bicarbonato sódico y ácido cítrico.

El principio farmacéuticamente activo puede seleccionarse de una amplia gama de sustancias que pueden administrarse oralmente. Los principios adecuados incluyen ácido péptico y agentes que influyen en la motilidad, anti-diarréicos laxativos, agentes colorrectales, enzimas pancreáticas y ácidos bilícos, antiarrítmicos, antianginales, diuréticos, antihipertensivos, anticoagulantes, antitrombóticos, fibrinolíticos, hemostáticos, agentes hipolipidémicos, agentes antianémicos y antineutropénicos, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos, anticonvulsivos, estimulantes del SNC, analgésicos, antipiréticos, agentes antimigraña, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antigota, relajantes musculares, agentes neuromusculares, esteroides, agentes hipoglicémicos, agentes hiperglicémicos, agentes de diagnóstico, antibióticos, antifúngicos, antimalariales, antivirales, inmunosupresores, agentes nutricionales, vitaminas, electrolitos, agentes anoréxicos, supresores del apetito, broncodilatadores, expectorantes, antitusivos, mucolíticos, descongestivos, agentes antiglaucoma, agentes contraceptivos orales, agentes diagnósticos y neoplásticos.

El principio farmacéuticamente activo puede estar presente en perlas, perlas o microcápsulas recubiertas de membrana. La membrana puede proporcionar una función de liberación retardada cuando está en contacto con fluidos fisiológicos, que permite el enmascaramiento de sabores no deseados; una liberación sostenida o lenta del activo; protección contra los fluidos gástricos; liberación objetivo de los activos a lo largo del tracto gastrointestinal tal como el estómago, yeyuno, duodeno y el colón. La membrana puede comprender cualquier material farmacéuticamente aceptable. Los principios formadores de membrana adecuados pueden incluir acacia, albúmina, celulosa nativa modificada y almidones modificados, azúcares, cera, polímeros acrílicos y metacrílicos.

El polvo que forma el recubrimiento puede aplicarse mediante cualquier técnica adecuada, como por ej., pulverización, lecho fluido, cortina y pulverización electrostática. Se prefiere la aplicación electrostática.

40 Se conoce la aplicación electrostática del material en polvo a un sustrato. Ya se han desarrollado métodos en los campos de la electrofotografía y la electrografía y se describen ejemplos de métodos adecuados, por ejemplo en el documento *Electrophotography and Development Physics*, segunda edición revisada por L.B.Schein, publicado por Laplacian Pulsar, Morgan Hill California. Se conoce la aplicación electrostática del material en polvo en una forma de administración sólida y sus técnicas se describen, por ejemplo, en los documentos GB9929946.3, WO92/14451, 45 WO96/35413, WO96/35516 y PCT/GB01/00425, y en la solicitud de patente británica núm. 9929946.3.

Por ejemplo, el documento WO92/14451 describe un proceso en el que los núcleos de comprimidos farmacéuticos se transportan en una cinta transportadora con toma a tierra y el polvo cargado electrostáticamente se deposita en los núcleos para formar un recubrimiento en polvo en la superficie de los núcleos.

50

Un material en polvo para su aplicación electrostática a un sustrato debería tener determinadas propiedades. Por ejemplo, las propiedades eléctricas del material en polvo deben ser tales como para que este material sea adecuado para su aplicación electrostática, y otras propiedades de este material en polvo deben ser tales como para sujetarse al sustrato una vez se ha producido la aplicación electrostática.

55

El documento WO96/35413 describe un material en polvo que resulta especialmente adecuado para su aplicación electrostática sobre un sustrato de conducción deficiente (no metálico) tal como un comprimido farmacéutico. Como puede ser difícil encontrar un solo componente capaz de proporcionar el material con todas las propiedades deseadas, el material en polvo comprende una serie de diferentes componentes que juntos pueden proporcionar al material 60 todas las propiedades deseadas, o al menos tantas como sea posible, coprocesando los componentes para formar "partículas compuestas". Por ejemplo, el material en polvo puede comprender partículas compuestas que incluyen un componente que es fundible para formar una película continua sobre la superficie del sustrato, y otro componente que posee propiedades eléctricas deseables.

65 Sin embargo, una desventaja potencial de los materiales en polvo mencionados anteriormente es que no se adaptan rápidamente a los cambios en la formulación. La formulación de un material en polvo puede cambiarse por una serie de diversos motivos. Por ejemplo, si el material es un material coloreado, puede producirse un cambio en el colorante, o si el material es un material activo, por ejemplo un material fisiológicamente activo, puede producirse un cambio en el

ES 2 282 604 T3

tipo de material activo, o en la concentración de ese material activo. Debido a que todos los componentes del material en polvo se mezclan íntimamente, cualquier cambio en los componentes alterará las propiedades eléctricas del material y, por ende, su rendimiento en aplicación electrostática. Siempre que se produce un cambio en la formulación, puede ser necesario, para conseguir un rendimiento óptimo, ajustar el contenido del componente(s) que forma el material adecuado para la aplicación electrostática, o tal vez incluso usar un componente diferentes.

El documento PCT/GB01/00425 describe un método para aplicar electrostáticamente un material en polvo a un sustrato, en donde al menos algunas de las partículas del material comprenden un núcleo y una cubierta que envuelve el núcleo, teniendo el núcleo y la cubierta diferentes propiedades químicas y/o físicas.

Cuando las partículas del material en polvo comprenden un núcleo y una cubierta que envuelve el núcleo, es posible colocar dichos componentes que es probable que vayan a alterarse, por ejemplo, colorante en el núcleo, y proporcionar una composición de cubierta más universal que sea adecuada para su uso con diversas composiciones de núcleo, de modo que pueden realizarse alteraciones en los componentes que se encuentran en el núcleo sin que ello afecte a la idoneidad general del material en polvo. de este modo, la cubierta garantiza que el cambio en la composición del núcleo no afecte al rendimiento del material en la aplicación electrostática. En consecuencia, pueden aplicarse alteraciones en un componente del material en polvo con una alteración mínima de las cantidades de otros componentes.

Por lo general, el material en polvo incluye un componente que es fundible, y dicho componente puede estar presente en la cubierta o en el núcleo o en la cubierta y en el núcleo. Ventajosamente, el componente fundible puede tratarse para formar un recubrimiento de película continua. Los ejemplos de componentes adecuados son los siguientes: poliácridatos, por ejemplo polimetacrilatos; poliésteres; poliuretanos; poliamidas, por ejemplo, nilones; poliureas; polisulfonas; poliéteres; poliestireno; polivinilpirrolidona; polímeros biodegradables, por ejemplo policaprolactonas, polianhídridos, poliláctidos, poliglicólidos, polihidroxibutiratos y polidroxivaleratos; polioles, por ejemplo, lactitol, sorbitol, xilitol, galactitol y maltitol; azúcares, por ejemplo sacarosa, dextrosa, fructosa, xilosa y galactosa; ceras y aceites hidrofóbicos, por ejemplo aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados (ácidos grasos saturados e insaturados) como por ej., aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba y cera de abejas; ceras hidrofílicas; polialquenos y óxidos de polialqueno; polietilenglicol. Claramente, puede haber otros materiales adecuados, y los anteriores se citan meramente a modo de ejemplo. Pueden estar presentes uno o más materiales fundibles. Los materiales fundibles preferidos funcionan generalmente como aglutinantes por otros componentes del polvo.

Por lo general, el material en polvo debe contener al menos un 30%, normalmente al menos un 35%, convenientemente al menos un 80%, en peso de material fundible y, por ejemplo, el material fundible puede constituir hasta un 95%, por ej., hasta un 85% en peso del polvo. La cera, de estar presente, lo estará normalmente en una cantidad no superior al 6%, especialmente no superior al 3% en peso, y especialmente en una cantidad de al menos un 1% en peso, por ejemplo del 1 al 6%, especialmente del 1 al 3%, en peso del material en polvo.

De los materiales mencionados anteriormente, deben mencionarse especialmente los aglutinantes poliméricos (también referidos como resinas). Los ejemplos incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, polímeros de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y metacrilato, por ejemplo, un copolímero de amonio-metacrilato, por ejemplo los que se venden con el nombre Eudragit.

Frecuentemente, en el núcleo estará presente resina con una cera como un componente fundible opcional adicional; la presencia de una cera puede, por ejemplo, resultar útil cuando la fusión deba producirse mediante un sistema de contacto, por ejemplo usando un rodillo calentado, o cuando sea deseable proporcionar un aspecto brillante a la película fundida. El componente fundible puede comprender un polímero que se cura durante el tratamiento, por ejemplo por irradiación con energía en las bandas gama, ultravioleta o de radiofrecuencia. Por ejemplo, el núcleo puede comprender material termoestable que es líquido a temperatura ambiente y que se endurece tras su aplicación al sustrato.

Preferiblemente, el material en polvo incluye un material con una función de control de carga. Esa funcionalidad puede incorporarse en una estructura de polímero, como es el caso de la resina Eudragit mencionada anteriormente, y/o, puede conseguirse una velocidad de carga más rápida mediante un aditivo de control de carga separado. El material con función de control de carga puede estar presente en la cubierta o en el núcleo o en la cubierta y en el núcleo. Los ejemplos de agentes de control de carga adecuados son los siguientes: salicilatos de metal, por ejemplo salicilato de zinc, salicilato de magnesio y salicilato de calcio; sales de amonio cuaternario; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; bromuro de tetracetiltrimetilamonio (cetrimida); y ciclodextrinas y sus aductos. Pueden usarse uno o más agentes de control de carga. El agente de control de carga puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de hasta un 10% en peso, especialmente al menos un 1% en peso, por ejemplo del 1 al 2% en peso, en base al peso total del material en polvo.

El material en polvo puede incluir también un diluyente. El diluyente reduce las fuerzas de cohesión y/o de otro tipo entre las partículas del material para mejorar la fluidez del polvo. Los diluyentes adecuados (conocidos también como "aditivos de superficie") son, por ejemplo, los siguientes: sílice coloidal; óxidos de metal, como por ej., dióxido de titanio ahumado, óxido de zinc o alúmina; estearatos de metal, como por ej., zinc, magnesio o estearato de calcio; talco; ceras funcionales y no funcionales, y perlas de polímero, como por ej. perlas de polimetilmetacrilato, perlas de fluoropolímero y otros similares. Tales materiales pueden contribuir también a la tribocarga. Debería mencionarse de forma especial una mezcla de diluyentes, como por ejemplo sílice y dióxido de titanio. El material en polvo puede

ES 2 282 604 T3

contener, por ejemplo, de 0 a 3% en peso, ventajosamente al menos un 0,1%, por ejemplo del 0,2 al 2,5%, de diluyente como aditivo de superficie.

5 Con frecuencia el material en polvo incluye un colorante y/o un opacificador. Cuando el polvo comprende un núcleo y cubierta, dichos componentes están presentes preferiblemente en el núcleo. Los ejemplos de colorantes y opacificadores adecuados son los siguientes. óxidos de metal, como por ej., dióxido de titanio, óxidos de hierro; lacas de aluminio, por ejemplo, carmín índigo, amarillo oca y tartacina; aprobados como colorantes alimenticios; pigmentos naturales. De desearse puede usarse una mezcla de dichos materiales. El opacificador constituye preferiblemente no más del 50%, especialmente no más del 40%, más especialmente no más del 30%, por ejemplo no más del 10%
10 en peso del material de polvo, y puede usarse, por ejemplo, en una cantidad de al menos un 5% en peso del polvo. El dióxido de titanio es un opacificador especialmente útil que proporciona color blanco y que posee un buen poder de ocultación y fuerza tintórea.

15 El colorante presente en el opacificador puede, por ejemplo constituir no más del 10% preferiblemente del 1 al 5% en peso del polvo. Si no hay ningún opacificador, el colorante puede ser, por ejemplo del 1 al 15%, por ej. del 2 al 15%, especialmente del 2 al 10%, en peso del polvo. Para conseguir un color óptimo pueden necesitarse cantidades de hasta un 40% en peso de colorante en algunos casos, por ejemplo, si se usan pigmentos inorgánicos, por ej. óxidos de hierro. Sin embargo, el material en polvo contiene normalmente, por ejemplo del 0 al 25% en peso en total de colorante y/o opacificador.

20 El material en polvo también puede incluir un agente dispersante, por ejemplo una lecitina. El agente dispersante está presente preferiblemente con el colorante/opacificador (es decir, preferiblemente en el núcleo), sirviendo para mejorar la dispersión del colorante y opacificador, más especialmente cuando se usa dióxido de titanio. El componente dispersante es preferiblemente un tensioactivo que puede ser aniónico, catiónico o no iónico, aunque puede ser otro compuesto al que normalmente no se haría referencia como "tensioactivo" pero que posee un efecto similar. El componente dispersante puede ser un codisolvente. El componente dispersante puede ser uno o más de, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, Tweens (ésteres de ácidos grasos de sorbitán), polioxámeros y alcohol ce-
25 toestearílico. Preferiblemente, el material en polvo incluye al menos 0,5%, por ej., al menos 1%, por ejemplo de 2% a 5% en peso de componente dispersante, en base al peso del material en polvo. Con frecuencia representa alrededor del 10% en peso del contenido de colorante y opacificador.

30 El material en polvo también puede incluir un plastificante, de ser necesario, para proporcionar las propiedades reológicas adecuadas. Puede estar presente un plastificante en el núcleo y/o la cubierta, pero normalmente, si está presente, se incluye con la resina que se ha utilizado en el núcleo para proporcionar las propiedades reológicas adecuadas, por ejemplo, para la preparación del núcleo por extrusión en una extrusora de colada. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen glicoles de polietileno, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dimetilo, sebacato de dibutilo y monoestearato de glicerilo.

35 Puede usarse un plastificante con una resina en una cantidad, por ejemplo, de hasta un 50% en peso del total de dicha resina y plastificante, dependiendo esta cantidad *inter alia* de los plastificantes específicos que se han utilizado. El polvo puede contener una cantidad de hasta un 50% en peso de plastificante.

40 El material de recubrimiento en polvo puede incluir además uno o más modificadores del sabor, por ejemplo, aspartano, acesulfamo K, ciclamatos, sacarina, azúcares y alcoholes de azúcar o aromatizantes. Preferiblemente no habrá más del 5%, más preferiblemente no más del 1% de aromatizantes en base al peso del material en polvo, pero serán adecuadas cantidades mayores y menores según el modificador del sabor determinado empleado.

45 Si se desea, el material en polvo puede incluir además un relleno o diluyente. Los rellenos y diluyentes adecuados son esencialmente materiales inertes de bajo coste con generalmente poco efecto sobre el color u otras propiedades del polvo. Los ejemplos son los siguientes: ácido algínico; bentonita; carbonato de calcio; caolín; talco; silicato de aluminio y magnesio y carbonato de magnesio.

50 El tamaño de las partículas del material en polvo posee un efecto importante en el comportamiento del material en aplicación electrostática. A pesar de que se reconoce que los materiales con un tamaño de partícula pequeño poseen ciertas desventajas tales como ser más difíciles de producir y de manipular en virtud de la cohesividad del material, dicho material posee unas ventajas especiales para la aplicación electrostática, pudiendo estas ventajas más que contrarrestar las desventajas. Por ejemplo, la elevada relación entre superficie y masa proporcionada por partículas pequeñas aumenta las fuerzas electrostáticas sobre las partículas en comparación con las fuerzas de inercia. Aumentar la fuerza sobre una partícula posee la ventaja de aumentar la fuerza que la empuja a entrar en contacto con el sustrato, mientras que una reducción de la inercia reduce la fuerza necesaria para acelerar una partícula y reduce la posibilidad de que una partícula que llegue al sustrato y rebote en él. Sin embargo, pueden no conseguirse tamaños muy pequeños de partículas cuando el material de recubrimiento comprende una elevada proporción de un ingrediente en particular, por ejemplo, una elevada proporción de material activo.

65 Preferiblemente, al menos un 50% en volumen de las partículas del material posee un tamaño de partícula no superior a 100 μm . Ventajosamente, al menos el 50% en volumen de las partículas del material poseen un tamaño de partículas en el intervalo de 5 μm a 40 μm . Más ventajosamente, al menos un 50% en volumen de las partículas del material posee un tamaño de partículas en el intervalo de 10 a 25 μm .

ES 2 282 604 T3

Debe mencionarse especialmente el polvo con un intervalo más estrecho de tamaño de partículas. Debe citarse la distribución del tamaño de partículas, por ejemplo, en lo relativo a las relaciones de desviación geométrica estándar ("GSD") d_{90}/d_{50} o d_{50}/d_{10} en donde d_{90} denota el tamaño de partículas en el cual el 90% en volumen de las partículas se encuentra por debajo de esa cifra (y el 10% por encima), d_{10} representa el tamaño de partículas en el cual el 10% en volumen de las partículas están por debajo de esta cifra (y el 90% por encima), y el d_{50} representa el tamaño de partículas medio. Ventajosamente, la media (d_{50}) está en el intervalo de 5 a 40 μm , por ejemplo de 10 a 25 μm . Preferiblemente, d_{90}/d_{50} no es más del 1,5, especialmente no más del 1,35, más especialmente no más del 1,32, por ejemplo comprendido en el intervalo de 1,2 a 1,5, especialmente de 1,25 a 1,35, más especialmente de 1,27 a 1,32, midiéndose los tamaños de las partículas, por ejemplo, mediante un contador Coulter o un analizador del tamaño de partículas por láser. De este modo, por ejemplo, el polvo puede tener $d_{50} = 10 \mu\text{m}$, $d_{90} = 13 \mu\text{m}$, $d_{10} = 7 \mu\text{m}$, de manera que $d_{90}/d_{50} = 1,3$ y $d_{50}/d_{10} = 1,4$.

El material en polvo es fundible de modo que puede tratarse para formar un recubrimiento en película continua.

Es importante que el polvo pueda fundirse o tratarse sin que se produzca la degradación del material activo del polvo y sin la degradación del núcleo del comprimido. Para algunos materiales ello puede conseguirse aplicando temperaturas de hasta 250°C y superiores en el proceso de tratamiento. Sin embargo, preferiblemente, el material en polvo es fundible a una presión inferior a 100 lb/pulgadas cuadradas, preferiblemente a presión atmosférica, a una temperatura inferior a 200°C, y más habitualmente por debajo de 150°C, y con frecuencia de al menos 80°C, por ejemplo en el intervalo de 100 a 140°C.

La fusión del material en polvo puede realizarse mediante cualquiera de una serie de diferentes métodos de fusión. El material en polvo se funde preferiblemente cambiando la temperatura del polvo, empleando radiación electromagnética, por ejemplo radiación de infrarrojos o radiación ultravioleta, o conducción o inducción, o mediante fusión en frío. Puede reducirse la cantidad de calor necesaria aplicando presión al material en polvo, por ejemplo mediante fusión por presión fría o fusión por rodillo caliente.

Preferiblemente, el material en polvo posee una temperatura de transición vítrea (T_g) en el intervalo de 40°C a 120°C. Ventajosamente, el material posee una T_g en el intervalo de 50°C a 100°C. Una T_g mínima preferida es 55°C, y una T_g máxima preferida es 70°C. En consecuencia, más ventajosamente, el material posee una T_g en el intervalo de 55°C a 70°C. Por lo general, el material en polvo debe calentarse hasta una temperatura por encima de su punto de ablandamiento, y a continuación debe dejarse enfriar hasta una temperatura inferior a su T_g .

Si la forma posológica es un comprimido de desintegración rápida, la película formada por el material en polvo debe ser soluble en agua.

La invención se describirá a continuación en referencia a los dibujos que la acompañan en donde:

Las Figuras 2 y 3 representan una sección transversal de los comprimidos realizados según la invención,

La Figura 4 representa un esquema de la pérdida de peso en relación con la revolución de los núcleos de comprimidos y comprimidos recubiertos analizados con un medidor de friabilidad y

La Figura 5 representa un esquema de la pérdida de peso en relación con el tiempo de los núcleos de comprimidos y comprimidos recubiertos analizados en un agitador.

La Figura 1 muestra un núcleo de comprimido 2 en la forma de un comprimido biconvexo circular. El núcleo está totalmente recubierto con una película fundida 4 [Ejemplo de referencia].

La Figura 2 ilustra un núcleo de comprimido 2 con la misma configuración que la de la Figura 1. Se aplica el recubrimiento 4 a las dos superficies principales 6 dejando sin cubrir la pared lateral 8. El recubrimiento proporciona una protección completa a las superficies principales y una protección limitada a los bordes del núcleo del comprimido.

La Figura 3 muestra una disposición similar a la de la Figura 2 con el recubrimiento 4 extendiéndose ligeramente a lo largo de la pared lateral 8 junto a las regiones 10 para proporcionar una protección adicional a los bordes del comprimido.

En las realizaciones de las Figuras 2 y 3 pueden aplicarse diferentes recubrimientos a las superficies principales del núcleo del comprimido.

La invención se describirá a continuación en referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se formó un núcleo de comprimido distribuyendo una solución acuosa de ácido cítrico de 20 g al 5% en peso sobre una mezcla de 360 g de manitol (Perlitol™) y 20 g de glicolato sódico de almidón (Explotab™) usando un mezclador planetario (Kenwood Magimix 4100) y secando el polvo seco resultante en un horno de aire forzado.

ES 2 282 604 T3

El polvo seco se mezcló con un 4% de PVP (polivinilpirrolidina) reticulada, Polyplasdone XL-10, un 1% de estearato de magnesio, un 0,5% de aspartano y un 0,1% de aroma de limón y se comprimió ligeramente usando punzones de 10 mm de diámetro para producir comprimidos biconvexos de aproximadamente 230 mg con una comprimidora Manestry F3.

5

Se preparó una formulación de recubrimiento mezclando un 68,6% de copolímero PVP-VA, un 10% de copolímero de ácido metacrílico un 4,4% de PEG3000, un 4,5% de xilitol, un 10% de dióxido de titanio y un 2,5% de laca Ponceau 4R, se extruyó por fusión la mezcla usando una extrusora EuroLab y se micronizó el producto de la extrusión.

10

Se aplicó el recubrimiento mediante deposición electroestática a cada cara del comprimido como se muestra en la Figura 2 y el polvo aplicado se fundió usando aire caliente a 160°C durante 90 segundos. El recubrimiento fundido tenía un espesor de aproximadamente 50 μm .

15

La integridad estructural de los comprimidos puede medirse mediante resistencia a la tracción radial. Esta se determina mediante la medición de la compresión diamétrica. El ensayo se realizó usando un medidor Schleuniger basado en un principio de contrapeso. El comprimido se colocó entre dos bocas, una boca móvil accionada por un motor eléctrico de velocidad controlada presiona el comprimido contra una boca fija. Se anotó La fuerza maximal que hizo que el comprimido se fracturara y a continuación se calculó la resistencia a la tracción radial según se ha descrito anteriormente.

20

Se determinó la friabilidad del comprimido según el método estándar de la farmacopea estadounidense usando un medidor de friabilidad Copley.

25

Se pesaron los comprimidos (6,5 g) colocándolos en un tambor con un diámetro interno comprendido entre 283 y 291 mm y una profundidad comprendida entre 36 y 40 mm. Un lado del tambor es extraíble. Los comprimidos se voltearon en cada giro del tambor con una proyección curvada y un radio interior comprendido entre 75,5 y 85,5 que se extiende desde el centro del tambor hasta la pared exterior. El tambor está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que gira a 25 ± 1 rpm. En cada giro, los comprimidos giran o se deslizan y caen sobre la pared del tambor o entre sí. Tras 100 revoluciones, es decir, 4 minutos, se recogieron los comprimidos intactos, se pesaron y se calculó el porcentaje de pérdida de peso (friabilidad).

30

Las propiedades de los núcleos de comprimidos y comprimidos recubiertos fueron las siguientes:

35

	Núcleos	Comprimidos recubiertos
resistencia a la tracción	18 N/cm ²	40 N/cm ²
pérdida de peso de friabilidad	0,6%	0,8%
desintegración oral	16 segundos	22 segundos

45

Este ejemplo demuestra un aumento significativo en la resistencia a la tracción tras la aplicación del recubrimiento fundible.

50

Durante la fabricación y embalaje de los comprimidos, la superficie de estos puede resultar erosionada a medida que se deslizan por la línea de producción. Este problema puede ser agudo si los comprimidos son frágiles o blandos. Se realizó un ensayo de friabilidad modificado inclinando el medidor de friabilidad a 30° sobre la horizontal para dar una indicación de la erosión del comprimido.

55

Se determinó la pérdida de peso tras 1000 revoluciones en los comprimidos recubiertos y sin recubrir y los resultados se muestran en la Figura 4.

60

De la Figura 4 resulta evidente que los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) se erosionan a medida que se procede con el ensayo, mientras que los comprimidos recubiertos aumentaron ligeramente de peso ya que absorbieron la humedad atmosférica.

65

En otro ensayo para comprobar su solidez, los comprimidos se colocaron en un recipiente de polipropileno y se agitaron con un agitador de criba Fritsch. Este ensayo pretende simular la agitación que experimentarán los comprimidos al ser almacenados en una botella o envase similar. La pérdida de peso de los comprimidos se midió en intervalos de 10 minutos y los resultados se muestran en la Figura 5. Una vez más, los resultados demuestran la solidez mejorada de los comprimidos de esta invención.

ES 2 282 604 T3

Ejemplo 2

[Ejemplo de referencia]

5 Se prepararon núcleos de comprimido mediante granulación húmeda de manitol Perlitol™ (612 g), celulosa micro-cristalina Vivapur™ (200 g), almidón de maíz Aci-di-sol™ (50 g), croscarmelosa sódica Explotab™ (50 g), glicolato sódico de almidón (50 g), laurilsulfato de sodio (2 g) con una solución acuosa de ácido cítrico (30 g), y la masa húmeda resultante se secó y se pasó a través de un tamiz de 1 mm. Se mezclaron estearato de magnesio (5 g) y dióxido de silicio coloidal (1 g) en los gránulos tamizados, y a continuación esta mezcla (194 g) se mezcló con talco (6 g). La
10 mezcla resultante se comprimió en una comprimidora Manesty F3 equipada con herramienta cóncava de 10 mm.

Se prepararon dos formulaciones de recubrimiento del siguiente modo.

15 La formulación de recubrimiento A se preparó mezclando un 64,5% de copolímero de PVP-VA, un 20% de copolímero de ácido metacrílico, un 3% de PEG3000, un 10% de dióxido de titanio y un 2,5% de laca Ponceau 4R, extruyendo por fusión la mezcla y micronizando el producto de la extrusión.

20 La formulación de recubrimiento B se preparó mezclando un 58,5% de copolímero de PVP-VA, un 20% de copolímero de ácido metacrílico, un 9% de PEG3000, un 10% de dióxido de titanio y un 2,5% de laca Ponceau 4R, extruyendo por fusión la mezcla y micronizando el producto de la extrusión.

25 Se recubrieron los comprimidos como se ilustra en la Figura 1 mediante deposición electrostática del recubrimiento A en un lado del comprimido y fundiéndolo con aire a 175°C durante 180 segundos seguido por deposición electrostática del recubrimiento B en la segunda cara del comprimido y fundiéndolo con aire a 135°C durante 270 segundos. Los recubrimientos tenían un espesor aproximado de 50 micras.

Las propiedades de los núcleos de comprimidos y comprimidos recubiertos fueron las siguientes:

	Núcleos	Comprimidos recubiertos
resistencia a la tracción	17 Ncm ²	70 N/cm ²
pérdida de peso de friabilidad	1,5%	0,8%

Ejemplo 3

40 Se preparó un comprimido blando combinando dos gránulos preparados previamente con otros ingredientes complementarios en un mezclador de cono en Y, a continuación se comprimió en una comprimidora Manesty F3 con herramienta cóncava redonda de 10 mm. La formulación del comprimido es la siguiente:

45 Gránulo A:	1114,5 g
Gránulo B:	360,0 g
50 Aspartamo:	7,5 g
Aroma de limón:	3,0 g
55 Estearato de magnesio:	15,0 g
La formación del gránulo A es:	
60 Manitol (Perlitol™)	2730 g
Glicolato sódico de almidón (Explotab™)	120,0 g
Ácido cítrico	75,0 g
65 Lactitol	75,0 g

ES 2 282 604 T3

Se disolvió ácido cítrico y lactitol en agua desmineralizada para obtener la solución de granulación, que a continuación se usó para granular manitol y glicolato sódico de almidón en un mezclador Diosna. A continuación se secó la masa húmeda en un secador de lecho fluido Niro a 60°C.

5 La formulación del gránulo B es:

10	Manitol en polvo	600,0 g
	Ácido cítrico	5,0 g
15	Lactitol	75,0 g
	Crospovidona (Polyplasdone™)	250,0 g

20 Se disolvió ácido cítrico y lactitol en agua desmineralizada para conseguir una solución de granulación. Se granularon el manitol en polvo y la crospovidona en un mezclador planetario y se secaron en un horno de aire forzado a 60°C.

25 Se preparó un recubrimiento mezclando un 68,6% de PVP-VA, 10% de Eudragit™ (copolímero de ácido metacrílico), un 4,4% de PEG, 10% de dióxido de titanio, un 4,5% de xilitol y un 2,5% de laca Ponceau 4R, extruyendo por fusión la mezcla y micronizando el producto de la extrusión.

30 Se aplicó el recubrimiento al núcleo mediante deposición electrostática del recubrimiento a la parte superior e inferior del comprimido como se muestra en la Figura 2. Se aplicó un peso variable de recubrimiento al núcleo.

Las propiedades de los comprimidos fueron las siguientes:

35	Espesor del recubrimiento	0 micras (ningún recubrimiento)	28 micras	69 micras
40	Resistencia a la tracción	29 N/cm ²	58 N/cm ²	62 N/cm ²
	Friabilidad (USP)	0,7%	0,4%	0,5%

45 Ejemplo 4

Se usaron las mismas formulaciones de núcleo y recubrimiento del Ejemplo 3 para preparar comprimidos recubiertos, con la diferencia de que los núcleos de comprimido se prepararon con una dureza inferior usando la comprimidora Manesty F3. Se aplicó el recubrimiento a la parte superior e inferior del núcleo de comprimido mediante recubrimiento electrostático seguido por fusión usando aire caliente a 150°C durante 90 segundos. El espesor del recubrimiento fue de aproximadamente 50 micras. Se demuestra la mejora en la integridad de los comprimidos de esta invención por el aumento de la resistencia a la tracción como se muestra a continuación:

55		Núcleo de comprimido no recubierto	Núcleo de comprimido recubierto
60	Comprimido uno	14 N/cm ²	51 N/cm ²
	Comprimido dos	21 N/cm ²	63 N/cm ²

65

ES 2 282 604 T3

Ejemplo 5

Se usaron las mismas formulaciones de núcleo de comprimido de los Ejemplos 3 y 4 con la diferencia de que se aplicaron recubrimientos de xilitol (Xylitab™) a la parte superior e inferior del núcleo de comprimido mediante recubrimiento por compresión usando una comprimidora Manesty F3. Los recubrimientos aplicados se fundieron con aire caliente a 120°C durante 90 segundos por cada lado. Se demuestra la mejora en la integridad de los comprimidos de esta invención por el significativo aumento de la resistencia a la tracción como se muestra a continuación:

	Sin fundir	Fundido
Resistencia a la tracción	20 N/cm ²	58 N/cm ²

REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar una forma de administración farmacéutica que comprende los pasos de:

(i) formar un núcleo de comprimido que comprende un principio farmacéuticamente activo y uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, teniendo el núcleo del comprimido una resistencia a la tracción inferior a 38 N/cm²,

(ii) depositar electrostáticamente un polvo que contiene partículas que se funden sobre al menos el 25% del área superficial del núcleo del comprimido y

(iii) calentar el polvo depositado para fundir las partículas para formar una película de recubrimiento, aumentando así la resistencia a la tracción de la forma posológica, en donde el núcleo del comprimido comprende dos superficies principales opuestas separadas por una pared lateral y el polvo se deposita sobre al menos las superficies principales y al menos una porción de la(s) pared(es) lateral(es) no está cubierta por el polvo depositado.

2. Un método según se reivindica en la Reivindicación 1 en que el núcleo de comprimido se forma por compresión de ingredientes en polvo.

3. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que la resistencia a la tracción del núcleo de comprimido antes de depositar y calentar el polvo es inferior a 22 N/cm².

4. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que la forma de administración farmacéutica posee una resistencia a la tracción de al menos 60 N/cm².

5. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que el núcleo de comprimido posee una sección transversal circular y sus dos superficies principales opuestas son convexas.

6. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que el núcleo de comprimido comprende un aglutinante seleccionado de acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, alginato sódico y aceites vegetales hidrogenados.

7. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que el núcleo de comprimido comprende adicionalmente un polímero de control de la velocidad de liberación seleccionado de polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polímero de ácido acrílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, carragenano, acetato de celulosa, monoestearato de glicerilo y zein.

8. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que el núcleo de comprimido comprende una matriz hidrofóbica que contiene un principio activo o una matriz hidrofílica que contiene un principio activo.

9. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el núcleo de comprimido se disuelve rápidamente o se desintegra rápidamente.

10. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que el principio activo se selecciona de ácido péptico y agentes que influyen en la motilidad, laxativos, anti-diarréicos, agentes coloretcales, enzimas pancreáticas y ácidos bilíacos, antiarrítmicos, antianginales, diuréticos, antihipertensivos, anticoagulantes, antitrombóticos, fibrinolíticos, hemostáticos, agentes hipolipidémicos, agentes antianémicos y antineutropénicos, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos, anticonvulsivos, estimulantes del SNC, analgésicos, antipiréticos, agentes antimigraña, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antigota, relajantes musculares, agentes neuromusculares, esteroides, agentes hipoglicémicos, agentes hiperglicémicos, agentes de diagnóstico, antibióticos, antifúngicos, antimalaricales, antivirales, inmunosupresores, agentes nutricionales, vitaminas, electrolitos, agentes anoréxicos, supresores del apetito, broncodilatadores, expectorantes, antitusivos, mucolytes, descongestivos, agentes antiglaucoma, agentes contraceptivos orales, agentes diagnósticos y neoplásticos.

11. Un método según se reivindica en la Reivindicación 8 en que las perlas, las perlas o microcápsulas recubiertas de membrana tienen un tamaño de partículas comprendido en el intervalo de 50 a 1500 μm.

12. Un método según la Reivindicación 9 en que la membrana posee una función seleccionada entre función de enmascaramiento del sabor, función de protección entérica, función de liberación sostenida para permitir la liberación del principio activo durante un periodo de tiempo prolongado y una función de liberación controlada para permitir la liberación del principio activo en un lugar determinado a lo largo de tracto gastrointestinal.

ES 2 282 604 T3

13. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que el núcleo de comprimido comprende un material polimérico que se hincha en contacto con un líquido acuoso, seleccionado de carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular, carboximetilamida, copolímero de divinilbenceno y metacrilato de potasio, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona
5 reticulada y alcoholes polivinílicos de alto peso molecular.

14. Un método según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en que el recubrimiento se disuelve rápidamente en agua.

10 15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende una resina de polímero seleccionada de polimetacrilatos, celulosa y sus derivados, éteres y ésteres de celulosa y ftalato de acetato de celulosa.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

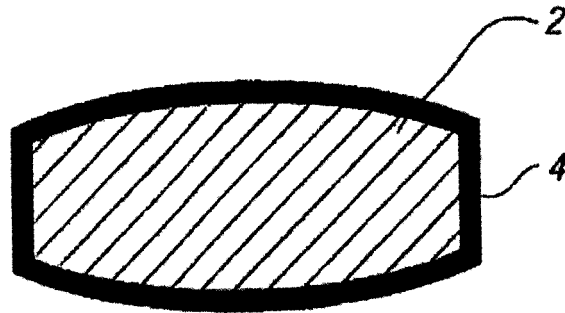


FIG. 1

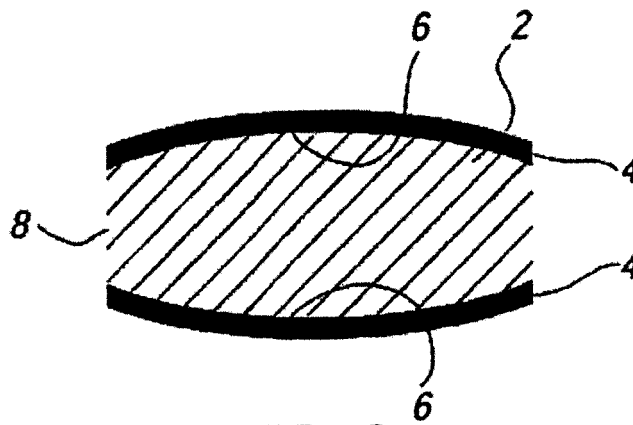


FIG. 2

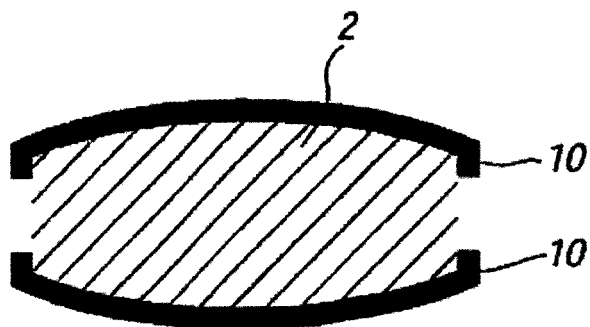


FIG. 3

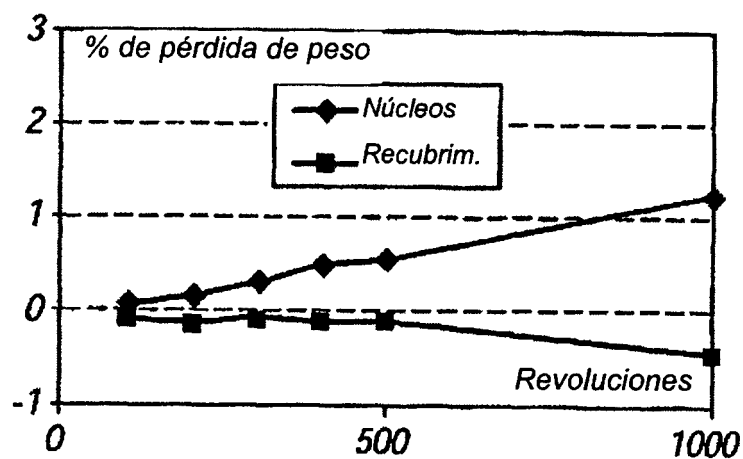


FIG. 4

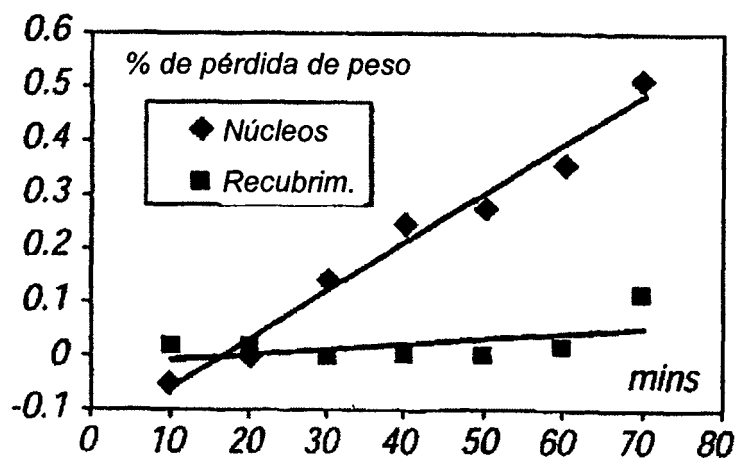


FIG. 5