

#3
40

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.

Radicacion : 00050630 00000001 Folios: 47
Fecha (AÑO): 2000-08-16 17:36:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente No. 00:050.630

Solicitante : BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT.

Asunto : Solicitud de patente para: "PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS
FARMACEUTICOS SOLIDOS DE DISGREGACION
RAPIDA"

Fecha de solicitud : 6 de julio de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente Alemana No.19931708.9 del 8 de julio de 1999, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 16 AGO. 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 00698-801-118-2
JJC-ID-845



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 31 708.9

Anmeldetag: 08. Juli 1999

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung schnell
zerfallender, fester pharmazeutischer
Zubereitungen

IPC: A 61 K 9/16

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

München, den 13. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihmayr

42

Verfahren zur Herstellung schnell zerfallender, fester pharmazeutischer Zubereitungen

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung in wäßrigen Flüssigkeiten (wie z.B. Wasser, Speichel) schnell zerfallender fester Zubereitungen enthaltend pharmazeutischen Wirkstoff.

10 Von sofort wirksamen Arzneimittelformulierungen fordert man schnellen Zerfall in Flüssigkeiten und rasche Freisetzung des Wirkstoffs. Dieses Ziel versucht man oft dadurch zu erreichen, daß man den Wirkstoff ohne Bindemittel, aber mit Hilfsstoffen, die den Zerfall der Zubereitungen nach Zutritt der Flüssigkeit fördern, zu Formulierungen, wie z.B. Tabletten, verarbeitet. Jedoch erhält man nicht in allen Fällen zufriedenstellende Ergebnisse.

15 Von einer neuen Generation sofort wirksamer pharmazeutischer Zubereitungen erwartet man Zerfall und Freisetzung des Wirkstoffs in möglichst kurzer Zeit. Darüber hinaus wäre es aber auch von Vorteil, wenn die Zubereitungen in Anwesenheit nur geringer Flüssigkeitsmengen, wie sie z.B. bei oraler Applikation ohne Zugabe von
20 Flüssigkeit gegeben sind, innerhalb kürzester Zeit zerfallen, ohne daß grobe Granulatpartikel zurückbleiben, die ein „Sandgefühl“ im Mund verursachen.

Brausezubereitungen wie Brausepulver und Brausetabletten sind bei Wirkstoffen mit langer Resorptionszeit und/oder mit eingeschränkter Magenverträglichkeit eine
25 Formulierungsform, die nachteilige Werkstoffeigenschaften deutlich verbessern kann. Arzneimittel enthaltende Brausezubereitungen erfreuen sich deshalb steigender Beliebtheit. Es wäre daher wünschenswert, daß die zu findende Problemlösung auch auf pharmazeutische Brausezubereitungen anwendbar ist.

30 Die gewünschten pharmazeutischen Zubereitungen sollten auch die Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe, wie etwa die häufig anzutreffende Wasserempfindlichkeit,

gebührend berücksichtigen. Selbstverständlich sollte die zu findende Problemlösung zu mechanisch stabilen Formulierungen (geringer Abrieb, hohe Bruch- und Druckfestigkeit) führen, die ohne weiteres verpackt und unter üblichen Bedingungen gelagert und befördert werden können.

5

Es hat vielfältige Versuche gegeben, dieses Ziel zu erreichen:

10 Aus der JP-A 08291051 ist ein Verfahren zur Tablettenherstellung bekannt, wonach die Wirkstoffe, wasserlösliches Bindemittel und wasserlöslicher Füllstoff zunächst unter sehr geringem Druck tablettiert werden; dann werden die erhaltenen Tabletten befeuchtet und anschließend getrocknet.

15 Die EP-A 192 460 beschreibt Tabletten mit einer relativ harten Schale aus gepreßtem Material, das relativ widerstandsfähig gegen Flüssigkeiten ist, wobei sich die Tabletteninhaltsstoffe nach dem Zerschneiden der Tablette in Gegenwart von Flüssigkeit rasch auflösen.

20 Die EP-A 352 190 beschreibt die Herstellung poröser, in Wasser schnell zerfallender Tabletten, deren Poren durch Gefriertrocknung einer Dispersion erzeugt werden. Die Formmasse zur Herstellung der Tabletten enthält eine bestimmte Menge Wasser zur Einstellung der gewünschten Viskosität.

25 Die EP-A 450 141 betrifft ein schnell lösliches Trägermaterial, u.a. für pharmazeutische Wirkstoffe, mit porösem wasserlöslichem, hydratisierbarem Gel- oder Schaummaterial, das mit Wasser hydratisiert, in hydratisiertem Zustand gehärtet und dann derart dehydratisiert worden ist, daß anstelle der Hydratisierflüssigkeit Hohlräume zurückbleiben.

30 Aus EP-PS 548 356 sind Zerfallmittel und/oder Quellmittel oder lösliche Substanzen enthaltende Tabletten bekannt, wobei der (schlecht schmeckende) Wirkstoff multi-

partikulär ist und in Form umhüllter Mikrokristalle oder eines umhüllten Mikrogranulats vorliegt.

5 Die EP-A 553 777 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung poröser, schnell zerfallender Tabletten, wonach man ein Wirkstoff und Kohlenhydrat enthaltendes Granulat mit Wasser befeuchtet, daraus eine Tablette formt und diese trocknet. Die Auflösungszeiten (im Mund) liegen zwischen 0.2 und 1.5 Minuten.

10 Aus der US-PS 2 926 121 ist ein Verfahren zur Herstellung medizinischer Bonbons bekannt, wonach man einer hochkonzentrierten wäßrigen Aluminiumhydroxid-Suspension Zucker zufügt, zu der resultierenden Mischung ein festes Schutzkolloid gibt, die Mischung homogenisiert und Luft einbringt und die erhaltene pastöse Masse ohne Wärmeeinwirkung bei Raumtemperatur trocknen läßt.

15 Die US-PS 4 946 684 beschreibt schnell zerfallende Tabletten auf Basis einer Matrix-Netzwerkstruktur aus Mannitol und einem natürlichen Gummi wie Guar-gummi oder Acaciagummi.

20 Die US-PS 5 851 553 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung schnell zerfallender Tabletten, wonach man eine Mischung enthaltend Wirkstoff und amorphen Zucker einem sog. flash flow-Verfahren („flash flow process“) unterwirft, wobei der Zucker in Form einer Art Zuckerwatte kristallisiert. Die Zuckerwatte enthaltende voluminöse Masse kann mit geringen Kräften (vorzugsweise nicht mehr als 80 psi) zu Tabletten geformt und dann, gegebenenfalls in feuchter Atmosphäre, einer Temperung
25 unterworfen werden.

Die WO 98/23656 betrifft ein Gefriertrocknungsverfahren zur Herstellung von schnell zerfallenden Tabletten unter Verwendung von Lipiden und strukturbildenden Mitteln.

30

Die WO 98/29137 beschreibt schnell zerfallende Tabletten, die eine feste Dispersion eines schwerlöslichen Wirkstoffs in einem gelbildenden wasserlöslichen Polymer umfassen und ein Alkalisalz einer schwachen Säure oder einer starken Säure mit einer endothermen Standardlösungsenthalpie oder Lösungswärme enthalten.

5

Aus der WO 98/46215 ist eine Technologie bekannt, wonach man auf Granulation verzichtet und die Wirkstoffe und eine Matrix enthaltend einen nicht direkt komprimierbaren Füllstoff („a non-direct compression filler“), z.B. Mannitol, und ein Gleitmittel zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten sollen im Mund rasch zerfallen und dabei ein minimales „Sandgefühl“ verursachen.

10

Weiterhin ist bekannt, daß Saccharosekristalle geringfügig angefeuchtet werden (Restfeuchte unter 2 Gew.-%) und nach Verdichtung unter hohem Druck getrocknet werden, wobei sich poröse, aber stabile Formkörper ergeben.

15

Die genannten Verfahren sind entweder technisch aufwendig oder führen zu Produkten, die nicht die erwarteten kurzen Zerfallzeiten aufweisen oder die eine zu geringe mechanische Stabilität besitzen, so daß zum Schutz vor Beschädigung teilweise sogar spezielle Verpackungstechniken vorgeschlagen werden. Während also die bekannten Verfahren in der Regel Teillösungen für bestimmte Probleme anbieten, fehlt bislang ein wirtschaftliches Verfahren für Zubereitungen, die allen oben genannten Anforderungen in hohem Maße gerecht werden.

20

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich die gestellte Aufgabe durch ein technisch sehr einfaches Verfahren lösen läßt.

25

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen enthaltend A) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und B) mindestens einen Hilfsstoff, aber – bis auf einen gegebenenfalls vorhandenen Brausersatz - kein Sprengmittel, wonach man mindestens den überwiegenden Teil der Gesamtmasse der Inhaltsstoffe für die herzustellende Zubereitung granuliert, das erhaltene Granulat

30

und gegebenenfalls den Rest der Inhaltsstoffe in Gegenwart von 2.5 bis 15 Gew.-% Flüssigkeit C), bezogen auf die Summe von festen Inhaltsstoffen und Flüssigkeit, vorzugsweise Wasser, Ethanol und/oder Isopropanol, unter einem Druck von bis zu 100, vorzugsweise 0.1 bis 50, insbesondere 1 bis 20 N/cm² mit einem Verdichtungsgrad von 30 bis 80 %, bezogen auf feuchte zu formende Gesamtmasse, formt und die erhaltenen Formkörper trocknet.

Die so erhältlichen festen Zubereitungen sind porös und werden bei Kontakt mit wäßriger Flüssigkeit sofort durchfeuchtet. Der Zerfall und die Auflösung von Brausesatz-haltigen erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen finden nahezu gleichzeitig innerhalb weniger Sekunden statt. In der Regel sind Zerfall und Auflösung innerhalb von 2 bis 12 sec, vorzugsweise innerhalb von weniger als 8 sec, insbesondere innerhalb von weniger als 5 sec beendet (gemessen in einem mit 150 ml Wasser von 20°C gefüllten Gefäß bzw. auf der Zunge ohne Zugabe zusätzlicher Flüssigkeit); Brausesatz-freie erfindungsgemäß hergestellte Zubereitungen sind in dieser Zeit vollständig zerfallen und mindestens zur Hälfte gelöst.

Die mechanische Stabilität der erfindungsgemäß erhältlichen Zubereitungen ermöglicht problemlos Transport, Lagerung und Handhabung.

20

Der Begriff „Wirkstoff“ im Sinne dieser Erfindung umfaßt pharmazeutische Wirkstoffe im engeren Sinn, d.h. vorzugsweise nicht Lebensmittel (wie z.B. Milchprodukte) und Vitamine nur in pharmazeutischer Dosierung.

25

Bevorzugte Wirkstoffe A) für die erfindungsgemäß herzustellenden Zubereitungen sind beispielsweise

30

- Analgetika wie Ibuprofen, Ketoprofen, Paracetamol, Acetylsalicylsäure, - COX₂-Hemmer wie Nimesulid, Meloxicam, Naproxen, Propyphenazon, Metamizol,
- Antacida wie Hydrotalcid, Magaldrat, Calciumcarbonat,

- Antiasthmatika/Broncholytika wie Salbutamol, Tulobuterol, Terbutalin, Cromoglycinsäure, Ketotifen, Theophyllin,
- Antibiotika wie Chinolone, Tetracycline, Cephalosporine, Penicilline, Makrolide, Sulfonamide, Polypeptide,
- 5 - Psychopharmaka wie Benzodiazepine, Haloperidol, Anitriptyllin, Carbamazepin,
- Antirheumatika wie Phenylbutazon, Indometacin, Diclofenac, Piroxicam,
- Antidiabetika wie Metformin, Glibenclamid, Acarbose, Glisoxepid,
- Antiallergika/Antihistaminika wie Astemizol, Terfenadin, Loratadin,
- 10 Clemastin, Bamipin, Cetrizin,
- Antihypotonika wie Etilefrin, Norfenefrin, Dihydroergotaminmesilat,
- Antitussiva wie Codein, Dextromethorphan, Clobutinol, Dopropizin,
- Antihypertonika wie Betablocker wie Propanolol, Atenolol, Metoprolol, Prazosin,
- 15 - Antihypertonika wie Calciumantagonisten wie Nifedipin, Nitrendipin, Diltiazem, Verapamil, Felodipin, Nimodipin,
- Laxantia wie Natriumpicosulfat, Lactulose, Lactitol,
- Mucolytika/Expectorantia wie Ambroxol, Bromhexin, Guaifenesin, Acetylcystein, Carbocystein,
- 20 - H₂-Blocker wie Ranitidin, Famotidin, Pirenzepin,
- Lokalanaesthetika wie Benzocain, Lidocain, Procain,
- Antiemetika/Prokinetika wie Metoclopramid, Domperidon, Meclozin, Dimenhydrinat,
- Lipidsenker wie Fenofibrat, Bezafibrat, Pravastatin, Fluvastatin,
- 25 - gegen Migräne wirksame Mittel wie Coffein, Dihydroergotamin, Ergotamin, Sumatriptan, Pizotifen,
- Sympathomimetika wie Pseudoephedrin, Pholedrin,
- Vitamine und Mineralien.

Bei an sich schwerlöslichen Wirkstoffen A) ist es generell von Vorteil, wenn man die Wirkstoffe A) in wasserlösliche Salze überführt. Bevorzugte wasserlösliche ASS-Salze umfassen ASS-Lysinat und ASS-Arginat.

5 Weitere Inhaltsstoffe umfassen

- Trägerstoffe wie Lactose, Maltodextrin, Isomaltitol, Glucose, Mannitol, Natrium-citrat,
- Bindemittel wie Glykokoll, Maltodextrin, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Vinylalkohol/Vinylpyrrolidon-Copolymerisate, Polyethylenglykol, Ethylenoxid/ Propylenoxid-Mischether, Celluloseether, vorzugsweise Hydroxypropylcellulose,
- Netzmittel wie Di-octyl-natrium-sulfosuccinat, Natriumlaurylsulfat,
- Schmiermittel wie Polyethylenglykol, Dinatriumfumarat,
- 15 - Füllmittel wie hochdisperses Siliciumdioxid,
- Vitamine und
- andere pharmazeutische Hilfsmittel entsprechend den Spezifikationen der Arzneimittel-Handbücher.

20 Die Hilfsstoffe B) sind vorzugsweise wasserlöslich. „Wasserlöslich“ in diesem Sinne bedeutet eine Löslichkeit in Wasser (20°C) von mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 und insbesondere mindestens 40 g/100 ml Wasser. Ein besonders bevorzugter Hilfsstoff B) ist Maltodextrin.

25 Weiterhin umfassen die Hilfsstoffe B) den für Brausezubereitungen notwendigen Brausesatz enthaltend (i) CO₂-Spender und (ii) saure Komponente.

Bevorzugte CO₂-Spender (i) umfassen Alkali- und Erdalkalicarbonat und -hydrogencarbonate, insbesondere Natrium- und Kaliumcarbonat und -hydrogencarbonat sowie Magnesium- und Calciumcarbonat.

30

Als saure Komponente (ii), die der Freisetzung von Kohlendioxid aus dem CO₂-Spender (i) dient, eignen sich alle physiologisch unbedenklichen Säuren (sog. „Genußsäuren“), die stark genug sind, Kohlendioxid aus der Komponente (i) freizusetzen; solche Säuren besitzen einen ersten Gleichgewichtsexponenten pKs von 1 bis 7, vorzugsweise von 2 bis 6 (bei 25°C). Bevorzugte saure Komponenten (ii) umfassen Ascorbinsäure und mehrbasische Carbonsäuren mit 3 bis 8, vorzugsweise 4 bis 6, C-Atomen und 2 bis 4 Carboxylgruppen pro Molekül, wie z.B. Vitamin C, Äpfelsäure, Citronensäure, Weinsäure und deren Mischungen. Weitere bevorzugte saure Komponenten (ii) umfassen die sauren Salze der oben genannten mehrbasischen Säuren.

Der Brausesatz enthält vorzugsweise 30 bis 70 Gew.-% CO₂-Spender (i) und 70 bis 30 Gew.-% saure Komponente (ii), jeweils bezogen auf die Summe der Komponenten (i) und (ii).

Die erfindungsgemäß erhältlichen Formkörper sollen – bis auf den ggf. vorhandenen Brausesatz - frei von sog. Sprengmitteln (Zerfallhilfsmitteln) sein. Dazu gehört z. B. normale Stärke (wie Mais- oder Reisstärke). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß der Begriff „Sprengmittel“ bei einzelnen Stoffen, wie z.B. Stärke, auch mengenabhängig ist: Während Mengen von mindestens 5 Gew.-% Stärke (gewöhnlich in Pulverform, d.h. unter Vermeidung von Wasserkontakt), bezogen auf fertigen Formkörper, als Sprengmittel wirken, werden Mengen bis zu 3 Gew.-% Stärke, bezogen auf fertigen Formkörper, bei der Granulierung als Bindemittel verwendet.

Der Begriff „Sprengmittel“ umfaßt insbesondere die sog. „super disintegrants“; dazu gehören a) vernetztes Polyvinylpyrrolidon, das normalerweise in Mengen von 2 bis 5 Gew.-%, bezogen auf fertigen Formkörper, eingesetzt wird; b) vernetzte Carboxymethylcellulose („cross ceramcellose-sodium“), die in der Regel in Mengen von 2 bis 5 Gew.-%, bezogen auf fertigen Formkörper, eingesetzt wird; c) vernetzte Stärke, die im allgemeinen in Mengen von 2 bis 10 Gew.-% eingesetzt wird; und d)

niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC), die normalerweise in Mengen von 2 bis 5 Gew.-%, bezogen auf fertigen Formkörper, eingesetzt wird.

5 Nach einer besonderen Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen weniger als 3 Gew.-%, bezogen auf fertigen Formkörper, quellbare Bindemittel. „Quellbare Bindemittel“ in diesem Sinne sind vor allem natürliche Stärken, nicht aber nicht-quellende wasserlösliche Stärken.

10 Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäß erhältliche Zubereitung enthält einen Brausesatz sowie A) Acetylsalicylsäure und/oder Ibuprofen bzw. deren wasserlösliche Salze und B) Maltodextrin und/oder Mannitol.

15 Wasser ist die bevorzugteste Flüssigkeit C). Als bevorzugte Flüssigkeit C) kommen auch Ethanol und Isopropanol sowie sämtliche denkbaren Mischungen, die aus mindestens zwei Gliedern der Gruppe Wasser, Ethanol und Isopropanol hergestellt werden können, in Frage.

20 Die für die Granulierung einzusetzenden Primärteilchen sollen möglichst klein und, falls möglich, amorph sein. Die Primärteilchengröße der Wirkstoffe kann innerhalb weiter Grenzen schwanken, wird aber meistens zwischen 100 und 600, vorzugsweise 150 und 500, insbesondere unterhalb 250 μm liegen. Die Granulierung kann auf an sich bekannte Weise auf Granuliertellern, in Granuliertrommeln, in der Wirbelschicht oder durch Vibration erfolgen. Ein besonders poröses Granulat kann man durch Vorreaktion des Brausesatzes mit Wasser erhalten.

25 Die Gleichmäßigkeit und die Geschwindigkeit des Zerfalls der erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen werden durch eine enge Teilchengrößenverteilung des Granulats gefördert. Der bevorzugte mittlere Teilchendurchmesser d_{50} beträgt 500 bis 900 μm , wobei d_{50} der Teilchendurchmesser ist, oberhalb und unterhalb dessen
30 jeweils 50 Gew. -% der Teilchen liegen. Der Teilchendurchmesser $d_{10} - d_{90}$ liegt vorzugsweise im Bereich von 300 bis 1300, insbesondere von 500 bis 1000 μm . Weil

kugelförmiges Granulat ein Optimum an Porosität und Zahl möglicher Kontaktstellen bietet, sind kugelförmige und nahezu kugelförmige Granulate bevorzugt; eine enge Teilchengrößenverteilung ist besonders bevorzugt.

- 5 Die erfindungsgemäß zu verwendende Flüssigkeit C) kann vor, während oder nach der Granulation zugesetzt werden. Da die Flüssigkeit C) bei der Verformung während des erfindungsgemäßen Verfahrens als Gleitmittel wirkt, kann auf andere Gleitmittel verzichtet werden.

- 10 Man kann unerwünscht große Agglomerate durch Sieben, z.B. durch Zwangssiebung, entfernen. Die Siebmaschenweite kann innerhalb weiter Grenzen schwanken; sie beträgt in der Regel 0.5 bis 2.0 mm, bevorzugt 0.8 bis 1.5 mm.

- 15 Die Restfeuchte der Masse vor der Formgebung kann 2.5 bis 15, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Summe von festen Inhaltsstoffen und Flüssigkeit, betragen. Sie kann mit einer Trockenwaage, z.B. mit einem Gerät MA 40 der Firma Sartorius, bei 50°C bestimmt werden. Eventuell vorhandenes Kristallwasser soll bei der Feuchtebestimmung nicht berücksichtigt werden.

- 20 Die Schüttdichte des Granulats beträgt im allgemeinen 0.5 bis 1.8, vorzugsweise 0.7 bis 1.5 g/cm³.

Die Porosität des Granulats kann 0.3 bis 0.7, vorzugsweise 0.4 bis 0.6, betragen.

- 25 Die Formgebung kann beispielsweise auf Tablettiermaschinen erfolgen (Um unerwünschtes Haften der Zubereitungen am Werkzeug zu vermeiden, kann das Werkzeug mit Polytetrafluorethylen beschichtet sein, da das Werkzeug nur geringen Kräften ausgesetzt wird). Bei Tablettiermaschinen und Formkompaktoren empfiehlt es sich, die geformten Zubereitungen nach unten auszuwerfen.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt den Verzicht auf sog. Schmier- oder Formtrennmittel. Falls dennoch solche Mittel eingesetzt werden sollen, kommt man mit sehr geringen Mengen, wie z.B. 0.001 bis 0.2, vorzugsweise 0.03 bis 0.1, Gew.-%, bezogen auf feuchte Masse vor der Formgebung, aus.

5

Durch das Verdichten des Granulats in feuchter Form wird die zur Formgebung erforderliche Arbeit auf ein Minimum reduziert. Bei der Formgebung sollte ein Minimum an angewandtem Druck angestrebt werden.

10

Bei der Formgebung hat sich ein Verdichtungsgrad von 30 bis 80, vorzugsweise 55 bis 70, insbesondere 60 bis 65 %, bezogen auf Schüttdichte (feucht) vor der Formgebung, bewährt. Als Bezug für den Verdichtungsgrad kann die Höhe des geschütteten Materials in der Matrize dienen.

15

Die wahre Dichte der erfindungsgemäß erhältlichen Zubereitungen (wird aus Probeneinwaage und in Helium bestimmtem Volumen (Vergleichsgaspyknometer, z.B. Ultrapyknometer der Fa. Quantachrome) errechnet) beträgt im allgemeinen 0.7 bis 2.5, vorzugsweise 1.5 bis 1.8 g/cm³. Die scheinbare Dichte (Bestimmung des Hüllvolumens in Quecksilber (z.B. mit einem Pascal 440 Porosimeter der Firma Carlo Erba) wird aus Probeneinwaage und Tablettenvolumen (=Feststoffvolumen + Porenvolumen) berechnet) der getrockneten erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen kann 0.2 bis 1.8, vorzugsweise 0.5 bis 1.5 g/cm³, ihre Porosität (Quotient aus Porenvolumen und Tablettenvolumen) 0.2 bis 0.8, vorzugsweise 0.4 bis 0.7, insbesondere 0.5 bis 0.7 betragen.

20

25

Die Trocknung kann nach üblichen Methoden, z.B. über Kontakt, Konvektion oder Strahlung erfolgen. Bevorzugte Trockengeräte umfassen Kanaltrockner, Umluft-Hordenschränke, Vakuumtrockner, Infrarot-, Mikrowellen- und Hochfrequenzgeräte. Die Trocknungsbedingungen sind von der Größe der Formulierungen abhängig. In der Regel führen Temperaturen von 20 bis 80 °C, in Gegenwart von Brausesatz von 20 bis 50 °C zu guten Ergebnissen. Beispielsweise ist die Umlufttrocknung bei 40°C

30

für die meisten Wirkstoffe unproblematisch. Die Trocknungszeiten können 10 Minuten bis 6 Stunden, vorzugsweise 0.5 bis 4 Stunden betragen. Bei Bedarf kann der Trocknung ein Kühlungsschritt nachgeschaltet werden.

- 5 Die Bruchfestigkeit der erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen erreicht Werte von 10 bis 110, vorzugsweise 20 bis 50 N/cm², bestimmt im Bruchfestigkeitstester Typ 2E/205 der Firma Schleuniger/Schweiz. Dabei wird die vom Meßinstrument angezeigte Kraft auf die Bruchfläche der idealerweise in der Mitte brechenden
- 10 Tablette bezogen.; bei einer runden Tablette mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Höhe von 7 mm (Bruchfläche 140 mm² = 1.4 cm²) ergibt sich also bei einer angezeigten Kraft von 140 N eine Bruchfestigkeit von $140 : 1.4 = 100$ N/cm².

Sofern Wirk- bzw. Hilfsstoffe hygroskopisch, luft- oder lichtempfindlich sind, ist dies bei der Art der Verpackung zu berücksichtigen.

15

Da der rasche Zerfall und die schnelle Freisetzung schon mit geringen Flüssigkeitsmengen stattfinden, sind die erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen auch für perorale oder rektale Applikation geeignet.

- 20 Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

Beispiele**Beispiel 1**

2 g - Brauseformulierung mit 500 mg Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS)

5

A. Zusammensetzung und Herstellung

21.0 Teile Natriumhydrogencarbonat,

37.0 Teile Natriumdihydrogencitrat,

10 29.4 Teile Maltodextrin (DE 19), (DE = Dextrose-Äquivalentwert)

29.4 Teile Acetylsalicylsäure und

0.8 Teile Orangentrockenaroma.

15 2000 g einer trockenen Mischung dieser Substanzen wurden 15 Minuten lang
vermischt. Die erhaltene Mischung wurde unter Rollieren auf einem Granulierteller
nacheinander mit insgesamt 150 ml demineralisiertem Wasser von Raumtemperatur
fein besprüht; das erhaltene Granulat wurde anschließend durch ein Sieb der
Maschenweite 1.0 mm gestrichen, um große Agglomerate zu entfernen.

20 Das feuchte Granulat wurde dann einer Tablettiermaschine zugeführt, deren Form
mit Polytetrafluorethylen beschichtet war. Der maximale Preßdruck betrug 64 N/cm²,
die Verdichtung 62 %. Die ausgeworfenen Tabletten (Durchmesser 20mm, Höhe 7
mm) wurden anschließend in einem Umluft-Trockenschrank bei 38 °C 3 Stunden
lang getrocknet. Danach wiesen die Tabletten eine Druckfestigkeit, gemessen im
25 Bruchfestigkeitstester Typ 2E/205 der Firma Schleuniger/Schweiz, von 0.25 kg/cm²
auf.

B. Zerfall- und Freisetzungstest in 150 ml Wasser/20°C

30 Die Tablette sinkt sofort zu Boden, wobei sie vollständig durchfeuchtet wird.
Innerhalb von 2 bis 5 sec beobachtet man spontanen Zerfall unter Kohlendioxid-

Entwicklung, wobei durch den Zerfall entstandene Tablettenteile zur Oberfläche getrieben werden. Nach 10 bis 20 sec, gemessen vom Einbringen der Tablette in das Wasser, ist die Auflösung der Tabletteninhaltsstoffe beendet.

5

Beispiel 2

2.0 g - Formulierung mit Wirkstoff 500 mg ASS-Lysinat (ohne Brausesatz)

Zusammensetzung

10

49.0 Teile Natriumcitrat

60.0 Teile Isomaltitol

90.0 Teile ASS-Lysinat

1.0 Teil Orangentrockenaroma

15

Beispiel 3

1.6 g – Brauseformulierung mit 200 mg Wirkstoff Ibuprofen-Lysinat

Zusammensetzung:

20

21.0 Teile Natriumhydrogencarbonat

37.0 Teile Natriumdihydrogencitrat

33.7 Teile Mannitol

25.1 Teile Ibuprofen-Lysinat

0.8 Teile Orangentrockenaroma

25

Beispiel 4

2 g – Brauseformulierung mit 600 mg Wirkstoff Acetylcystein

Zusammensetzung:

- 5 21.0 Teile Kaliumhydrogencarbonat**
- 17.4 Teile Natriumdihydrogencitrat**
- 19.6 Teile Natriumdihydrogenphosphat**
- 23.5 Teile Maltodextrin (DE 19)**
- 35.3 Teile Acetylcystein**
- 10 0.8 Teile Orangentrockenaroma**

Beispiel 5

1.5 g – Formulierung mit 50 mg Wirkstoff Diphenhydramin-Hydrochlorid (ohne Brausesatz)

15

Zusammensetzung:

- 39.0 Teile Natriumcitrat**
- 105.0 Teile Lactose (@Spherolac 100)**
- 5.0 Teile Diphenhydramin-Hydrochlorid**
- 20 1.0 Teil Orangentrockenaroma**

Beispiel 6

1.5 g – Formulierung mit 500 mg Wirkstoff Metamizol-Natrium-Monohydrat

25

Zusammensetzung:

- 91.0 Teile Maltodextrin**
- 50.0 Teile Metamizol-Natrium-Monohydrat**
- 2.5 Teile Aspartam**
- 2.5 Teile Azesulfam**
- 30 4.0 Teile Zitronenaroma**

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen enthaltend A) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und B) mindestens einen Hilfsstoff, aber - bis auf
5 einen gegebenenfalls vorhandenen Brausesatz - kein Sprengmittel, wonach man mindestens den überwiegenden Teil der Gesamtmasse der Inhaltsstoffe für die herzustellende Zubereitung granuliert, das erhaltene Granulat und gegebenenfalls den Rest der Inhaltsstoffe in Gegenwart von 2.5 bis 15 Gew.-% Flüssigkeit C), bezogen auf die Summe von festen Inhaltsstoffen und
10 Flüssigkeit, unter einem Druck von bis zu 100 N/mm² mit einem Verdichtungsgrad von 30 bis 80 %, bezogen auf feuchte zu formende Gesamtmasse, formt und die erhaltenen Formkörper trocknet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wonach der pharmazeutische Wirkstoff A) aus
15 der Gruppe Analgetika, Antacida, Antiasthmatika/Broncholytika, Antibiotika, Psychopharmaka, Antidiabetika, Antiallergika/Antihistaminika, Antihypotonika, Antitussiva, Laxantia, Mucolytika/Expectorantia, H₂-Blocker, Lokalanästhetika, Antiemetika/Prokinetika, Lipidsenker, gegen Migräne wirksame Mittel, Sympathomimetika ausgewählt ist.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die Hilfsstoffe B) einen Brausesatz enthalten.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die Flüssigkeit C) aus der Gruppe
25 Wasser, Ethanol, Isopropanol und deren Mischungen ausgewählt ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die Teilchengröße des feuchten Granulats vor der Formgebung maximal 2.0 mm beträgt.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 1, wonach der während der Formgebung erreichte Verdichtungsgrad 30 bis 80 % beträgt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die Restfeuchte der Formmasse vor der Formgebung 5 bis 10 Gew.-% beträgt.
- 5 8. Verfahren nach Anspruch 1, wonach der Druck bei der Formgebung 0.1 bis 50 N/cm² beträgt.
9. Verfahren nach Anspruch 1, wonach die erhaltene Zubereitung eine Porosität von 0.4 bis 0.7 besitzt.

10



Verfahren zur Herstellung schnell zerfallender, fester pharmazeutischer Zubereitungen

Z u s a m m e n f a s s u n g

Schnell zerfallende Zubereitungen enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einen Hilfsstoff lassen sich durch ein einfaches Verfahren erhalten, wonach man mindestens den überwiegenden Teil der Gesamtmasse der Inhaltsstoffe für die herzustellende Zubereitung granuliert, das erhaltene Granulat und gegebenenfalls den Rest der Inhaltsstoffe in Gegenwart von Flüssigkeit nahezu drucklos formt und die erhaltenen Formkörper trocknet.

60

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 31 708.9 escrita en Alemán: para el invento denominado: **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PREPARADOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS DE DISGREGACIÓN RÁPIDA.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

Expediente No. : 199 31 708.9

Fecha : 08 DE JULIO DE 1999

Nombre del Solicitante : **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**
Leverkusen/Alemania

Título del Invento : **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PREPARADOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS DE DISGREGACIÓN RÁPIDA.**

Clasificación : A 61 K 9/16

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

Munich, el día 13 de Julio de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

((firma ilegible))

Weihmayr

Cinta y Sello de
Oblea

Procedimiento para la obtención de preparados
farmacéuticos sólidos de disgregación rápida

La invención se refiere a un procedimiento para la
5 obtención de preparados sólidos de disgregación rápida en
líquidos acuosos (p.ej. agua, saliva) que contienen
principio activo farmacéutico.

A las formulaciones medicamentosas de actividad
inmediata se les demanda una disgregación rápida en
10 líquidos y una liberación rápida del principio activo.
Este objetivo se trata de conseguir frecuentemente
elaborando el principio activo en formulaciones, como
p.ej. comprimidos, sin aglutinante pero con coadyuvantes
que favorezcan la disgregación de los preparados tras
15 acceder al líquido. Sin embargo, no se obtienen en todos
los casos resultados satisfactorios.

De una nueva generación de preparados farmacéuticos
de actividad inmediata se espera la disgregación y la
liberación del principio activo en el tiempo más corto
20 posible. Además de esto, sería también ventajoso que los
preparados se disgregasen en el menor tiempo posible en
presencia de solo cantidades pequeñas de líquido, como las
que se dan p.ej. en la administración oral sin adición de
agua, sin que queden partícula gruesas del granulado que
25 causen una "sensación de arena" en la boca.

Los preparados efervescentes como polvos efervescentes y comprimidos efervescentes son, con los principios activos de tiempo de reabsorción largo y/o con tolerancia gástrica limitada, una forma de formulación que
5 puede mejorar claramente las propiedades inconvenientes del principio activo. Los preparados efervescentes que contienen medicamentos gozan por consiguiente de creciente estima. Sería por consiguiente deseable que la solución a encontrar del problema fuese también aplicable a
10 preparados farmacéuticos efervescentes.

Los preparados farmacéuticos deseados deberán tener en cuenta también como es debido las propiedades de los distintos principios activos, como por ejemplo la frecuentemente presente sensibilidad al agua. Naturalmente
15 la solución a encontrar del problema debe conducir a formulaciones mecánicamente estables (menor desgaste al frotamiento, elevada resistencia a la rotura y a la compresión) que sin más puedan envasarse y almacenarse y suministrarse en las condiciones habituales.

20 Se han hecho múltiples intentos para conseguir este objetivo:

Por el documento JP-A 08291051 se conoce un procedimiento para la fabricación de comprimidos conforme al que el principio activo, aglutinante hidrosoluble y
25 material de carga hidrosoluble se preparan primeramente a

muy baja presión como comprimidos; luego los comprimidos obtenidos se humedecen y seguidamente se secan.

El documento EP-A 192 460 describe comprimidos con una corteza relativamente dura de material comprimido que
5 es relativamente resistente a los líquidos, disolviéndose los ingredientes del comprimido rápidamente en presencia de un líquido tras la rotura del comprimido.

El documento EP-A 352 190 describe la fabricación de comprimidos porosos de disgregación rápida en agua, cuyos
10 poros se producen por liofilización de una dispersión. La masa de moldeo para la fabricación de los comprimidos contiene una determinada cantidad de agua para el ajuste de la viscosidad deseada.

El documento de EP-A 450 141 se refiere a un material
15 vehículo, para principios activos entre otras sustancias, con material gel o espuma poroso, hidrosoluble e hidratable que se hidrata con agua, se endurece en estado hidratado y entonces se deshidrata de tal modo que en lugar del líquido de hidratación quedan espacios huecos.

20 Por el documento EP-PS 548 356 se conocen comprimidos que contienen disgregantes y/o agentes de intumescencia o sustancias solubles, estando presente el principio activo (de mal sabor) multiparticulado y en forma de microcristales recubiertos o de un microgranulado
25 recubierto.

El documento EP-A 553 777 describe un procedimiento para la fabricación de comprimidos porosos de disgregación rápida, conforme al que un granulado que contiene principio activo e hidrato de carbono se humedece con
5 agua, con ello se forma un comprimido y este se seca. Los tiempos de disolución (en la boca) se encuentran entre 0,2 y 1,5 minutos.

Por el documento US-PS 2 926 121 se conoce un procedimiento para la fabricación de caramelos
10 medicinales, conforme al que se añade azúcar a una suspensión acuosa muy concentrada de hidróxido de aluminio, a la mezcla resultante se le añade un coloide protector sólido, la mezcla se homogeneiza y se le introduce aire y la masa pastosa obtenida se deja enfriar
15 a temperatura ambiente sin aportación de calor.

El documento US-PS 4 946 684 describe comprimidos de disgregación rápida basados en una estructura de malla de matriz de manitol y una goma natural como goma guar o goma arábiga.

20 El documento US-PS 5 851 553 describe un procedimiento para la fabricación de comprimidos de disgregación rápida, conforme al que una mezcla que contiene principio activo y azúcar amorfo se somete a un llamado procedimiento de flujo rápido ("flash flow
25 process"), cristalizando el azúcar en forma de un tipo de

algodón de azúcar. El algodón de azúcar que contiene una masa voluminosa puede conformarse en comprimidos con pequeñas furzas (preferiblemente de no más de 551,58 kPa) y entonces, dado el caso en atmósfera húmeda, se someten a un acondicionamiento térmico.

El documento WO 98/23656 se refiere a un procedimiento de liofilización para la fabricación de comprimidos de disgregación rápida utilizando lípidos y agentes estructurantes.

El documento WO 98/29137 describe comprimidos de disgregación rápida, que comprenden una dispersión sólida de un principio difícilmente soluble en un polímero hidrosoluble gelificante y que contienen una sal alcalina de un ácido débil o de un ácido fuerte con una entalpía de disolución o calor de disolución estándar endotérmico.

Por el documento WO 98/46215 se conoce una tecnología conforme a la que se renuncia a una granulación y el principio activo y una matriz que contiene un material de carga no directamente comprimible ("a non-direct compression filler"), p.ej. manitol, y un lubricante se comprimen para formar comprimidos. Los comprimidos deben disgregarse rápidamente en la boca y causar en ella una mínima "sensación de arena".

Además es sabido que los cristales de sacarosa se humedecen poco (humedad residual inferior al 2% en peso)

y que tras compresión a presión elevada se secan dando lugar a cuerpos de moldeo porosos pero estables.

Los procedimientos indicados o bien son técnicamente costosos o bien conducen a productos que no presentan los cortos tiempos de disgregación esperados o que poseen una estabilidad mecánica demasiado baja, de modo que para la protección frente a daños se proponen incluso técnicas de envasado especiales. Aunque los procedimientos conocidos ofrecen pues por regla general soluciones parciales para determinados problemas, falta hasta la fecha un procedimiento económico para preparados en el que se cumplan en gran medida todos los requisitos anteriormente indicados.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que el objetivo planteado puede resolverse con un procedimiento técnicamente muy sencillo.

Es objeto de la invención un procedimiento para la obtención de preparados que contienen A) al menos un principio activo farmacéutico y B) al menos un coadyuvante, pero - incluso en una composición efervescente dado el caso presente - ningún disgregante, conforme al que al menos la mayor parte de la masa total de los ingredientes se granula para el preparado a obtener, el granulado obtenido y dado el caso el resto de los ingredientes, en presencia de 2,5 a 15% en peso de

líquido C), referido a la suma de los ingredientes sólidos y del líquido, preferiblemente agua, etanol y/o isopropanol, se conforma bajo una presión de hasta 100, preferiblemente de 0,1 a 50, en especial de 1 a 20 N/cm²,
5 con un grado de compactación de 30 a 80%, referido a la masa total húmeda a conformar, y el cuerpo conformado obtenido se seca.

Los preparados sólidos así obtenidos son porosos y en contacto con un líquido acuoso se humedecen
10 íntegramente de inmediato. La disgregación y la disolución de los preparados producidos conforme a la invención que contienen una composición efervescente tienen lugar casi simultáneamente en el transcurso de pocos segundos. Por regla general la disgregación y la disolución finaliza en
15 el transcurso de 2 a 12 seg, preferiblemente en el transcurso de menos de 8 seg, en especial en el transcurso de menos de 5 seg (medido en un recipiente lleno con 150 ml de agua a 20°C o en la lengua sin añadir líquido adicional); los preparados obtenidos conforme a la
20 invención que carecen de composición efervescente se disgregan totalmente en este tiempo y se disuelven al menos en la mitad.

La estabilidad mecánica de los preparados obtenidos conforme a la invención hacen posible un transporte,
25 almacenamiento y manipulación sin problemas.

El término "principio activo" en el sentido de esta invención comprende principios activos farmacéuticos en el sentido más estricto, es decir, preferiblemente no alimentos (como p.ej. productos lácteos) y vitaminas solo
5 en dosis farmacéuticas.

Son principios activos A) preferidos para los preparados a obtener conforme a la invención, por ejemplo

- Analgésicos como ibuprofeno, quetoprofeno, paracetamol, ácido acetilsalicílico, inhibidores de
10 -COX, como nimesulid, meloxicam, naproxeno, propifenazona, metamizol,
- Antiácidos como hidrotalcida, magaldrato, carbonato cálcico,
- Antiasmáticos/Broncolíticos como salbutamol,
15 tulobuterol, terbutalina, ácido cromoglicínico, quetotifeno, teofilina,
- Antibióticos como quinolonas, tetraciclinas, cefalosporinas, penicilinas, macrólidos, sulfonamidas, polipéptidos,
- 20 - Psicofármacos como benzodiazepinas, haloperidol, anitriptilina, carbamazepina,
- Antirreumáticos como fenilbutazona, indometacina, diclofenac, piroxicam,
- Antidiabéticos como metformina, glibenclamida,
25 acarbosa, glisoxepid,

- Antialérgicos/Antihistamínicos como astemizol, terfenadina, loratadina, clemastina, bamipina, cetirizina,
- Antihipotónicos como etilefrina, norfenefrina,
5 mesilato de dihidroergotamina,
- Antitusivos como codeína, dextrometorfano, clobutinol, dopropizina,
- Antihipertónicos como beta-bloqueadores como propanolol, atenolol, metoprolol, prazosina,
- 10 - Antihipertónicos como antagonistas del calcio como nifedipino, nitrendipino, diltiazem, verapamil, felodipino, nimodipino,
- Laxantes como picosulfato sódico, lactulosa, lactitol,
- 15 - Mucolíticos/Expectorantes como ambroxol, bromhexina, guaifenesina, acetilcisteína, carbocisteína,
- H₂-Bloqueadores como ranitidina, famotidina, pirenzepina,
- Anestésicos locales como benzocaína, lidocaína,
20 procaína,
- Antieméticos/Procinéticos como metoclopramida, domperidon, meclozina, dimenhidrinato,
- Reductores del nivel de lípidos como fenofibrato, bezafibrato, pravastatina, fluvastatina,
- 25 - Agentes activos contra la migraña como cafeína,

42
72

10

dihidroergotamina, ergotamina, sumatriptan,
pizotifeno,

- Simpatomiméticos como pseudoefedrina, foletrina,
- Vitaminas y minerales.

5 En los principios activos A) difícilmente solubles de por sí es ventajoso en general transformar el principio activo A) en sales hidrosolubles. Sales de AAS hidrosolubles preferidas comprenden el lisinato de AAS y el arginato de AAS.

10 Otros ingredientes comprenden

- Vehículos como lactosa, maltodextrina, isomaltitol, glucosa, manitol, citrato sódico,
- Aglutinantes como glicocola, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona,
- 15 copolimerizados de alcohol vinílico/vinilpirrolidona, polietilenglicol, mezcla de los éteres óxido de etileno/óxido de propileno, éteres de celulosa, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- Humectantes como sulfosuccinato di-octil-sódico,
- 20 laurilsulfato sódico,

- Lubricantes como polietilenglicol, fumarato disódico,
- Cargas como dióxido de silicio finamente disperso,
- Vitaminas y
- Otros coadyuvantes farmacéuticos correspondientes a

25 las especificaciones de las farmacopeas.

Los coadyuvantes B) son preferiblemente hidrosolubles. "Hidrosoluble" en este sentido significa una solubilidad en agua (20°C) de al menos 10, preferiblemente de al menos 30 y en especial de al menos 40 g/100 ml de agua. Un coadyuvante B) especialmente preferido es la maltodextrina.

Además los coadyuvantes B) comprenden la composición efervescente necesaria para los preparados efervescentes, que contiene (i) suministrador de CO₂ y (ii) componente ácido.

Suministradores de CO₂ (i) preferidos comprenden carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, en especial carbonato e hidrogenocarbonato sódico y potásico así como carbonato magnésico y cálcico.

Como componente ácido (ii) que sirve para la liberación de dióxido de carbono del suministrador de CO₂ (i) son adecuados todos los ácidos fisiológicamente inocuos (los llamados "ácidos alimentarios") que sean lo suficientemente fuertes para liberar dióxido de carbono del componente (i); tales ácidos poseen un primer exponente de equilibrio pK_a de 1 a 7, preferiblemente de 2 a 6 (a 25°C). Los componentes ácido (ii) preferidos comprenden el ácido ascórbico y ácidos carboxílicos polibásicos de 3 a 8, preferiblemente de 4 a 6, átomos de

C y con 2 a 4 grupos carboxilo por molécula, como p.ej. la vitamina C, el ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico y sus mezclas. Otros componentes ácido (ii) preferidos comprenden las sales ácidas de los ácidos polibásicos anteriormente indicados.

La composición efervescente contiene preferiblemente de 30 a 70% en peso de suministrador de CO₂ (i) y de 70 a 30% en peso de componentes ácido (ii), referido respectivamente a la suma de los componentes (i) y (ii).

10 Los cuerpos de moldeo que pueden obtenerse conforme a la invención deben - hasta en la composición efervescente dado el caso presente - carecer de los llamados disgregantes (coadyuvantes de la disgregación). A estos pertenecen p.ej. almidones normales (como almidón
15 de maíz o de arroz). En este contexto debe indicarse que el término "disgregante" en sustancias individuales, como p.ej. almidón, es también dependiente de las cantidades: mientras que cantidades de al menos 5% en peso de almidón (habitualmente en forma de polvo, es decir, evitando el
20 contacto con agua), referidas al cuerpo de moldeo acabado, actúan como disgregante, cantidades de hasta 3% en peso, referidas al cuerpo de moldeo acabado, se utilizan en la granulación como aglutinante.

El término "disgregante" comprende en especial los
25 llamados "súper disgregantes"; a estos pertenecen a)

polivinilpirrolidona reticulada, que normalmente se utiliza en cantidades de 2 a 5% en peso, referidas al cuerpo de moldeo acabado; b) carboximetilcelulosa reticulada ("cross ceramellose-sodium"), que por regla
 5 general se utiliza en cantidades de 2 a 5% en peso, referidas al cuerpo de moldeo acabado; c) almidón reticulado, que en general se utiliza en cantidades de 2 a 10% en peso; y d) hidroxipropilcelulosa poco substituida (L-HPC), que normalmente se utiliza en cantidades de 2 a
 10 5% en peso , referidas al cuerpo de moldeo acabado.

Conforme a una forma de realización especial los preparados obtenidos conforme a la invención contienen menos de 3% en peso, referido al cuerpo de moldeo acabado, de aglutinante intumesciente. "Aglutinante intumesciente" en
 15 este sentido son ante todo almidones naturales , pero no almidones hidrosolubles no intumescientes.

Un preparado que puede obtenerse conforme a la invención especialmente preferido contiene una composición efervescente así como A) ácido acetilsalicílico y/o
 20 ibuprofeno o sus sales hidrosolubles y B) maltodextrina y/o manitol.

El agua es el líquido C) preferido. Como líquido C) preferido se consideran también el etanol y el isopropanol así como todas las mezclas concebibles que puedan
 25 prepararse con al menos dos miembros del grupo de agua,

etanol e isopropanol.

las partículas primarias a utilizar para la granulación deben ser lo más pequeñas posibles y, si es posible, ser amorfas. El tamaño de las partículas primarias de los principios activos pueden variar dentro de amplios límites, pero la mayoría de las veces se encuentra entre 100 y 600, preferiblemente entre 150 y 500, en especial por debajo de 250 μm . La granulación puede realizarse de modo conocido en bandejas de granulación, en tambores de granulación, en lecho fluidizado o por vibración. Un granulado especialmente poroso puede obtenerse por reacción previa de la composición efervescente con agua.

La uniformidad y la velocidad de la disgregación de los preparados obtenidos conforme a la invención se favorece con una estrecha distribución del tamaño de partícula del granulado. El diámetro medio de partícula d_{50} preferido alcanza de 500 a 900 μm , siendo d_{50} el diámetro de partícula por encima y por debajo del cual se encuentra el correspondiente 50% en peso de las partículas. El diámetro de partícula d_{10} - d_{90} se encuentra preferiblemente en el intervalo de 300 a 1300, en especial de 500 a 1000 μm . Como el granulado de forma esférica ofrece un óptimo de porosidad y de número de sitios de contacto posibles, son preferidos los granulados de forma esférica y

12/25

aproximadamente esférica; es especialmente preferida una estrecha distribución del tamaño de partícula.

El líquido C) a utilizar conforme a la invención puede añadirse antes, durante o después de la granulación.

5 Puesto que el líquido C) actúa en la conformación durante el procedimiento conforme a la invención como lubricante, puede renunciarse a otros lubricantes.

Pueden eliminarse aglomerados gruesos por tamizado, p.ej. por tamizado forzado. El ancho de malla del tamiz
10 puede variar dentro de amplios límites; por regla general alcanza de 0,5 a 2,0 mm, preferiblemente de 0,8 a 1,5 mm.

La humedad residual de la masa antes de la conformación puede alcanzar de 2,5 a 15, preferiblemente de 5 a 10% en peso, referido a la suma de ingredientes
15 sólidos y de líquido. Esta puede determinarse con una balanza de secado, p.ej. con un aparato MA 40 de la firma Sartorius, a 50°C. El agua de cristalización eventualmente presente no debe tenerse en cuenta en la determinación de la humedad.

20 La densidad aparente del granulado alcanza en general de 0,5 a 1,8, preferiblemente de 0,7 a 1,5 g/cm³.

La porosidad del granulado puede alcanzar de 0,3 a 0,7, preferiblemente de 0,4 a 0,6.

La conformación puede realizarse por ejemplo en
25 máquinas de formación de comprimidos (para evitar la

adherencia indeseada de los preparados al molde puede recubrirse el molde con politetrafluoroetileno, pues el molde solo se somete a fuerzas pequeñas). En las máquinas de fabricación de comprimidos y en los compactadores de forma se recomienda descargar los preparados conformados hacia abajo.

El procedimiento conforme a la invención permite renunciar a los llamados lubricantes y agentes de desmoldeo. Sin embargo, en el caso de que tales agentes deban utilizarse, es suficiente con muy pequeñas cantidades, como p.ej. de 0,001 a 0,2, preferiblemente de 0,03 a 0,1% en peso, referidas a masa húmeda antes de la conformación.

Compactando el granulado en forma húmeda el trabajo necesario para la conformación se reduce al mínimo. En la conformación debe procurarse utilizar un mínimo de presión.

En la conformación ha dado un buen resultado un grado de compactación de 30 a 80, preferiblemente de 55 a 70, en especial de 60 a 65%, referido a la densidad aparente (en húmedo) antes de la conformación. Como referencia del grado de compactación puede servir la altura del material a granel en la matriz.

La densidad real de los preparados que se obtienen conforme a la invención (calculada por peso de las

muestras y volumen determinado en helio (picnómetro de gas de comparación, p.ej. Ultrapicnómetro de la Fa. Quantachrome)) alcanza en general de 0,7 a 2,5, preferiblemente de 1,5 a 1,8 g/cm³. La densidad aparente
5 (la determinación del volumen hueco en mercurio (p.ej. con un porosímetro Pascal 440 de la firma Carlo Erba) se calculó a partir del peso de la muestra y el volumen del comprimido (= volumen de materia sólida + volumen de poros)) de los preparados obtenidos conforme a la
10 invención secos puede alcanzar de 0,2 a 1,8, preferiblemente de 0,5 a 1,5 g/cm³, su porosidad (cociente de volumen de poros y volumen de comprimido) de 0,2 a 0,8, preferiblemente de 0,4 a 0,7, en especial de 0,5 a 0,7.

El secado puede realizarse por métodos habituales,
15 p.ej. por contacto, convección o irradiación. Aparatos de secado preferidos comprenden secadores de canales, estufas de rejilla con recirculación de aire, secadores a vacío, aparatos de infrarrojos, microondas y altas frecuencias. Las condiciones de secado dependen del tamaño de las
20 formulaciones. Por regla general se disponen temperaturas de 20 a 80°C, en presencia de composición efervescente de 20 a 50°C, para obtener buenos resultados. Por ejemplo, el secado con recirculación de aire a 40°C no da lugar a problemas con la mayoría de los principios activos. Los
25 tiempos de secado pueden alcanzar de 10 minutos a 6 horas,

1028

preferiblemente de 0,5 a 4 horas. En caso necesario puede postconectarse al secado un paso de enfriamiento.

La resistencia a la rotura de los preparados obtenidos conforme a la invención alcanza valores de 10 a 5 110, preferiblemente de 20 a 50 N/cm², determinados en un aparato de medición de la resistencia a la rotura del tipo 2E/205 de la firma Schleuniger/Suiza. A este respecto la fuerza indicada por el instrumento de medición está referida a la superficie de rotura del comprimido que 10 idealmente se fractura por la mitad; en un comprimido redondo con un diámetro de 20 mm y una altura de 7 mm (superficie de rotura 140 mm² = 1,4 cm²) se obtiene pues para una fuerza indicada de 140 N una resistencia a la rotura de 140 : 1,4 = 100 N/cm².

15 En tanto que los principios activos o coadyuvantes sean higroscópicos o sensibles al aire o a la luz, debe tenerse esto en cuenta en el tipo de envasado.

Puesto que la rápida disgregación y liberación tienen lugar ya con pequeñas cantidades de líquido, los 20 preparados obtenidos conforme a la invención son adecuados también para administración oral y rectal.

Los datos porcentuales de los Ejemplos siguientes están referidos en peso; las partes son partes en peso.

Ejemplos

Ejemplo 1

2 g de formulación efervescente con 500 g de ácido acetilsalicílico (AAS) como principio activo.

5 A. Composición y preparación

21,0 partes en peso de hidrogenocarbonato sódico,

37,0 partes de dihidrogenocitrato sódico,

29,4 partes de maltodextrina (DE 19), (DE = valor en equivalentes de dextrosa),

10 29,4 partes de ácido acetilsalicílico y

0,8 partes en peso de aroma seco de naranja.

Se mezclaron 2000 g de una mezcla seca de estas sustancias durante 15 minutos. La mezcla obtenida y pasada por rodillos sobre una bandeja de granulación se roció sucesivamente con un total de 150 ml de agua desmineralizada; el granulado obtenido se pasó a continuación a través de un tamiz de 1 mm de ancho de malla para eliminar los aglomerados gruesos.

El granulado húmedo se alimentó entonces a una máquina de fabricación de comprimidos cuyo molde estaba recubierto con politetrafluoroetileno. La presión de compresión máxima ascendió a 64 N/cm², la compactación al 62%. Los comprimidos descargados (diámetro 20 mm, altura 7 mm) se secaron a continuación en una estufa de secado con recirculación de aire a 38°C durante 3 horas. Después

de esto los comprimidos presentaban una resistencia a la compresión, medida en un aparato de medición de la resistencia a la rotura del tipo 2E/205 de la firma Schleuniger/Suiza, de 0,25 kg/cm².

5 B. Ensayo de disgregación y liberación en 150 ml de agua/20°C

El comprimido se hunde inmediatamente hasta el fondo en donde se humedece íntegramente. En el transcurso de 2 a 5 seg se observa una disgregación espontánea con
10 desprendimiento de dióxido de carbono, siendo impulsados los fragmentos del comprimido formados a la superficie. Después de 10 a 20 seg, medidos desde la introducción del comprimido en el agua, finaliza la disolución de los ingredientes del comprimido.

15 Ejemplo 2

2 g de formulación con 500 mg de lisinato de AAS como principio activo (sin composición efervescente)

Composición

49,0 partes de citrato sódico
20 60,0 partes de isomaltitol
90,0 partes de lisinato de AAS
1,0 partes de aroma seco de naranja

Ejemplo 3

1,6 g de formulación efervescente con 200 mg de
25 lisinato de ibuprofeno como principio activo

Composición

- 21,0 partes de hidrogenocarbonato sódico
- 37,0 partes de dihidrogenocitrato sódico
- 33,7 partes de manitol
- 5 25,1 partes de lisinato de ibuprofeno
- 0,8 partes de aroma seco de naranja

Ejemplo 4

2 g de formulación efervescente con 600 mg de acetilcisteína como principio activo

10 Composición

- 21,0 partes de hidrogenocarbonato sódico
- 17,4 partes de dihidrogenocitrato sódico
- 19,6 partes de dihidrogenofosfato sódico
- 23,5 partes de maltodextrina (DE 19)
- 15 35,3 partes de acetilcisteína
- 0,8 partes de aroma seco de naranja

Ejemplo 5

- 1,5 g de formulación con 50 mg de clorhidrato de difenhidramina como principio activo (sin composición efervescente)
- 20

Composición

- 39,0 partes de citrato sódico
- 105,0 partes de lactosa (®Spherolac 100)
- 5,0 partes de clorhidrato de difenhidramina
- 25 1,0 partes de aroma seco de naranja

Ejemplo 6

1,5 g de formulación con 500 mg de metamizol-sódico,
monohidrato, como principio activo

Composición

- 5 91,0 partes de maltodextrina
50,0 partes de metamizol-sódico, monohidrato
2,5 partes de aspartamo
2,5 partes de azesulfam
4,0 partes de aroma de limón

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de preparados que contienen A) al menos un principio activo farmacéutico y B) al menos un coadyuvante, pero - incluso en una
5 composición efervescente dado el caso presente - ningún disgregante, conforme al que al menos la mayor parte de la masa total de los ingredientes se granula para el preparado a obtener, el granulado obtenido y dado el caso el resto de los ingredientes, en presencia de 2,5 a 15% en
10 peso de líquido C), referido a la suma de los ingredientes sólidos y del líquido, se conforma bajo una presión de hasta 100 N/mm², con un grado de compactación de 30 a 80%, referido a la masa total húmeda a conformar, y el cuerpo conformado obtenido se seca.

15

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el principio activo farmacéutico A) se escoge del grupo de analgésicos, antiácidos, antiasmáticos/broncolíticos, antibióticos, psicofármacos,
20 antidiabéticos, antialérgicos/antihistamínicos, antihipotónicos, antitusivos, laxantes, mucolíticos/expectorantes, H₂-bloqueadores, anestésicos locales, antieméticos/procinéticos, reductores del nivel de lípidos, agentes con actividad frente a la migraña,
25 simpaticomiméticos.

84

3. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que los coadyuvantes B) contienen una composición efervescente.

5 4. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el líquido C) se escoge del grupo de agua, etanol, isopropanol y sus mezclas.

10 5. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el tamaño de partícula del granulado húmedo antes de la conformación asciende a 2,0 mm como máximo.

15 6. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el grado de compactación alcanzado durante la conformación asciende a 30 a 80%.

20 7. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que la humedad residual de la masa de moldeo antes de la conformación asciende a 5 a 10% en peso.

25 8. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que la presión en la conformación asciende a 0,1 a 50 N/cm².

25 9. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en

85

25

el que el preparado obtenido posee una porosidad de 0,4 a 0,7.

821
86

**Procedimiento para la obtención de preparados
farmacéuticos sólidos de disgregación rápida**

Resumen de la invención

Preparados de disgregación rápida que contienen al menos un principio activo farmacéutico y al menos un coadyuvante se obtienen por un procedimiento sencillo, en el que al menos la mayoría de la masa total de los ingredientes se granula para obtener el preparado, el granulado obtenido y dado el caso el resto de los ingredientes se conforma casi sin presión en presencia de líquido y los cuerpos conformados obtenidos se secan.