



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No. 04-119232

54 TÍTULO Comprimidos Dispersables y Procedimiento
Para su obtención

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00

71 SOLICITANTE Vita Científica, SL

DOMICILIO SANT Joan Desp., España

74 APODERADO Humberto Rubio Camacho

22 BOGOTÁ, D. C., 26 DE Noviembre DE 2004

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE.

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE
(71) Nombre **VITA CIENTÍFICA, S.L.**
Dirección **Avenida Barcelona, 69 06970**
E-mail.
Domicilio **SANT JOAN DESPI, ESPAÑA**
Lugar de constitución **SANT JOAN DESPI, ESPAÑA**

REPRESENTANTE Nombre **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección **Carrera 7 No 74 - 64, Of. 506** CC ☒ NIT ☐
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
(74) E-mail. No 17192.002 T.P. 50.007 CSJ

④ **INVENTOR(ES)** Nombre **Javier SEGADO FERRAN**
Dirección **C. Mallorca, 620, 4º 2º; 08026**
(72) Domicilio: **BARCELONA, ESPAÑA**

PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/IB03/02446** Fecha **04 DE JUNIO DE 2.003**
Publicación Internacional No **WO 03/103629** Fecha **18 DE DICIEMBRE DE 2.003**

TÍTULO (54) "COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN"

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/00**

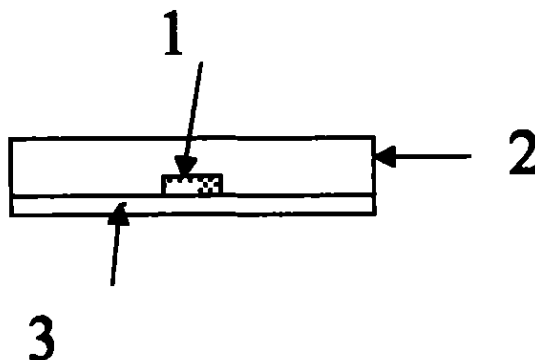
Prioridad (33) País de origen (82) Fecha (81) Número de
solicitud
SI ☒ NO ☐ **ESPAÑOLA** **10 de junio de 2.002** **P-200201440**

Comprobante de pago No **04 - 82,332** Fecha **19 DE OCTUBRE DE 2.004**

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
 ___ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
 ___ Poderes, si fuere el caso
 ___ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
 ___ Declaraciones
☒ Copia de la publicación PCT
☒ Copia informe búsqueda internacional
☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 ___ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
 ___ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
☒ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
 ___ De ser el caso, copia del contrato de acceso
 ___ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
 ___ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒ Arte final 12 x 12
 ___ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
 ___ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
 ___ Otros

(11) Figura característica.



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

[Handwritten signature]

C C

17'192 062 de Bogotá

T.P

50 007 Consejo Superior de
La Judicatura

3

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS LTDA
PATENTE DE INVENCION
"COMPRIMIDOS
BUCODISPERSABLES Y
PROCEDIMIENTO PARA SU
OBTENCION"

NIT : 899.7608^o-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 84119232 82200000 Folios 64
Fecha (AMB): 2004-11-26 15 14 37
Tramite 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 82,332
FECHA OCTUBRE 19 DE 2004

4

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33700253	19/10/2004	\$,447,800 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422,000 00
		TOTAL	\$ 422,000 00

SON CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos bucodispersables, es decir, comprimidos de administración oral que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, en particular, en menos de 30 segundos, y al procedimiento para la obtención de los mismos

Antecedentes de la invención

El desarrollo de formulaciones sólidas que se disgregan rápidamente en la boca sin necesidad de agua para su ingestión ha despertado un gran interés por las ventajas que supone para pacientes con dificultad para tragar como, por ejemplo, ancianos, niños, pacientes con trastornos mentales y pacientes no cooperadores, así como para la población en general, puesto que permite prescindir del agua para la administración del medicamento

En la Farmacopea Europea 4ª edición, Suplemento 4 I, publicado en Octubre de 2001, se definen los comprimidos bucodispersables como comprimidos no recubiertos para ser colocados en la boca que se disgregan rápidamente antes de ser tragados. Se establece asimismo el requerimiento de que se disgreguen en menos de 3 minutos en el ensayo de disgregación para comprimidos y cápsulas, según método Ph Eur 2.9.1

Se han desarrollado diversas tecnologías, basadas en procesos alternativos a los convencionales empleados para la obtención de comprimidos, que permiten la obtención de formulaciones de rápida disgregación en la cavidad bucal, con muy buena palatabilidad. Entre las más conocidas pueden citarse las que permiten obtener liofilizados orales, matrices por compresión de hebras de sacarosa y polioles y

films o obleas Sin embargo, las composiciones obtenidas por dichas tecnologías presentan en mayor o menor grado inconvenientes como, por ejemplo, elevada fragilidad, extrema sensibilidad a la humedad ambiental, dificultad 5 tecnológica para su obtención y especialmente un elevado coste su producción a escala industrial

Con el fin de simplificar las tecnologías mencionadas anteriormente y, en particular, reducir los costes de 10 producción y superar los inconvenientes mencionados, se han optimizado los procesos estándares de producción de comprimidos

Entre los procesos más utilizados para la obtención de 15 comprimidos pueden destacarse

a) Obtención de comprimidos por compresión directa de mezclas que contienen al menos un excipiente inorgánico insoluble en agua, por ejemplo, fosfato cálcico, uno o más disgregantes, por ejemplo, crospovidona y, 20 opcionalmente, excipientes solubles en agua Dicha tecnología está registrada como Ziplets[®] por Eurand y se encuentra descrita en la solicitud de patente internacional WO 9944580 Sin embargo, las composiciones utilizadas contienen un elevado porcentaje de excipientes 25 insolubles que dejan mucho residuo en la boca y comprometen su palatabilidad,

b) Obtención de comprimidos por compresión directa de mezclas que contienen al menos un diluyente que no sea de 30 compresión directa, por ejemplo, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y un lubricante Dicha tecnología está registrada como Durasolv[®] por Cima, y se encuentra descrita en la patente US 6 024 981,

35 c) Obtención de comprimidos multiparticulares constituidos por mezclas de principios activos microencapsulados y excipientes que contienen uno o varios agentes disgregantes, uno o varios agentes humectantes y un diluyente soluble de compresión directa Dicha tecnología

está registrada como Flashtab® por Prographarm y se encuentra descrita en la patente EP 0548356, y

5 d) Obtención de comprimidos bucodispersables que se disgregan en menos de 60 segundos en la cavidad bucal y que contienen manitol atomizado, crospovidona y otros excipientes, por compresión directa. Dicha tecnología se halla descrita en la solicitud de patente WO 00/57857 de Yuhan Corporation

10

Sin embargo, todos los procesos descritos anteriormente para la obtención de comprimidos presentan en mayor o menor medida los siguientes inconvenientes

- 15 - un contenido elevado de excipientes insolubles o principios activos microencapsulados que confieren a la formulación un tacto arenoso tras su disgregación en la cavidad bucal y, por tanto, problemas de palatabilidad
- 20 - tiempos de disgregación excesivos para ser comparados con los liofilizados orales o las obleas que se disgregan generalmente en menos de 10 segundos
- resistencia mecánica insuficiente para soportar operaciones convencionales de envasado y transporte

25 Descripción de la invención

Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar comprimidos de administración oral que se disgreguen rápidamente en la cavidad bucal, en particular, en menos de 30 segundos y cuya percepción en la lengua sea prácticamente impalpable tras su disgregación

Un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de dichos comprimidos bucodispersables mediante compresión directa, entendiéndose 35 por compresión directa un proceso de fabricación que sólo entrañe las operaciones de tamización, mezcla y compresión

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se ha descubierto de forma sorprendente que empleando un diluyente de elevada velocidad de disolución y elevada compresibilidad, y limitando la proporción y el tamaño de partícula de los ingredientes insolubles se pueden obtener mezclas de compresibilidad óptima. Estas mezclas permiten la obtención de comprimidos bucodispersables, cuyo tiempo de disgregación en la boca es inferior a 30 segundos, preferiblemente inferior a 20 segundos, una vez en contacto con la saliva en la cavidad bucal y cuya percepción en la lengua sea prácticamente impalpable.

También ventajosamente, los comprimidos descritos en la invención presentan una resistencia mecánica suficiente como para resistir las operaciones de producción y distribución a diferencia de las formulaciones de rápida disgregación como los liofilizados orales, matrices por compresión de hebras de sacarosa y polioles y films o obleas. Los comprimidos de la invención presentan una friabilidad inferior a 0,5%, preferiblemente inferior a 0,2%, determinada según Ph Eur 2 9 7. Estos valores de friabilidad permiten su envasado en cualquier tipo de envase y empleando maquinaria convencional, no siendo requeridas precauciones especiales en el almacenamiento intermedio de los comprimidos a granel, ni en los sistemas de alimentación empleados para el envasado.

Por todo ello, el primer aspecto de la presente invención se refiere a un comprimido de administración oral tal y como se define en las reivindicaciones adjuntas 1 a 11.

No existen a priori limitaciones en los principios activos susceptibles de la presente invención, aunque son candidatos preferentes aquellos principios activos indicados en pacientes con dificultades de deglución, por ejemplo, niños o ancianos y/o poco colaboradores, por ejemplo, pacientes con trastornos mentales.

Asimismo, también son de especial interés aquellos principios activos cuyas dosis sean preferiblemente inferiores a 50 mg por comprimido. Los compuestos 5 preferibles se seleccionan, aunque no están limitados, entre uno de los siguientes antiulcerosos famotidina, antieméticos ondansetrón, granisetron, dolasetron, domperidona, metoclopramida, antihipertensivos enalapril, losartán, candesartán, valsartán, lisinopril, ramipril, 10 doxazosina, terazosina, antihistamínicos loratadina, ceterizina, antipsicóticos risperidona, olanzapina, quetiapina, antidepresivos paroxetina, fluoxetina, mirtazapina, analgésicos y antiinflamatorios piroxicam, antihipercolesterolémicos simvastatina, lovastatina, 15 pravastatina, antimigrañosos zolmitriptan, naratriptán, rizatriptán, antiepilépticos lamotrigina, antiparkinsonianos selegilina, apomorfina, ansiolíticos diazepam, lorazepam, zolpidem, antiasmáticos zafirlukast, montelukast, agentes para disfunción erectil sildenafil, 20 tanto en forma de base libre como en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos o isómeros de los mismos

Los comprimidos bucodispersables descritos en la presente 25 invención se disgregan en menos de 30 segundos, preferiblemente en menos de 20 segundos, una vez en contacto con la saliva de la cavidad bucal. Para determinar el tiempo de disgregación se ha estandarizado un método *in vitro*, alternativo y con mayor poder discriminante al descrito en 30 Ph Eur 2 9 1 y un ensayo de disgregación *in vivo*. Se ha demostrado que los valores obtenidos en ambos ensayos son reproducibles y están relacionados, siendo los valores *in vivo* siempre inferiores a los obtenidos *in vitro* (véase Parte Experimental, Ejemplo 1). Los ensayos empleados se 35 hallan descritos más adelante en el epígrafe "caracterización de comprimidos" descrito en la Parte Experimental de la presente invención.

El manitol atomizado, excipiente que existe disponible comercialmente, como por ejemplo, Mannogen™ EZ spray dried mannitol de SPI Pharma y Pearlitol® SD de Roquette, posee unas propiedades físicoquímicas y farmacotécnicas que lo hacen idóneo para constituir el diluyente adecuado de la presente invención. Son de destacar las siguientes:

- Es fácilmente soluble en agua (1 en 5,5 partes a 20 °C),
- Es rápidamente soluble en agua (5 g se disuelven en aproximadamente 5 s en 150 mL de agua a 20°C). Esta velocidad de disolución es muy superior a la del manitol de compresión directa, del manitol polvo y de otros excipientes sacáridos relacionados. El manitol atomizado está constituido fundamentalmente por la forma cristalina α , a diferencia de las otras calidades de manitol, que están constituidas por la forma β . Ambas calidades pueden diferenciarse fácilmente mediante el espectro de IR,
- Presenta una fluidez óptima para procesos de compresión directa (capacidad de flujo 6 segundos y capacidad de sedimentación 16-18 ml),
- Tiene elevada compresibilidad (índice de Cohesión 1500 - 2000),
- Presenta buen poder de dilución debido al tamaño y a la forma de la partícula, lo que permite aceptar cantidades importantes de principios activos de difícil compresibilidad,
- Se trata de un producto con deformación por fragmentación cuando se somete a presión, lo que genera nuevas superficies particulares y lo hace insensible a la pérdida de compresibilidad por efecto de sobrelubricación con lubricantes hidrófobos,
- Presenta elevada estabilidad química, no higroscópico y no forma reacciones de Maillard con grupos amino como otros excipientes sacáridos relacionados, y
- Tiene óptimas propiedades organolépticas debido al calor de disolución negativo (sensación de frescor), al poder edulcorante, aproximadamente el 50 % del de la sacarosa, y a la excelente palatabilidad debido a su reducido tamaño de partícula.

Se ha establecido que las mezclas de la presente invención deberán contener por lo menos un 59,5% de manitol atomizado

Atendiendo al poder de dilución del manitol atomizado, en general, se ha establecido que para garantizar la compresibilidad y la fluidez de la mezcla a comprimir, el contenido de principio activo no exceda del 10% en peso respecto al peso total del comprimido. Asimismo para garantizar la palatabilidad del producto acabado y la uniformidad de la mezcla se exige que el principio activo sea un polvo fino, donde por lo menos el 90% en peso del principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm

Para minimizar el tiempo de disgregación y maximizar la resistencia mecánica de los comprimidos de la invención se ha diseñado un sistema promotor de la disgregación constituido por

- Celulosa microcristalina (ej Avicel® PH 101 o Emcocel® 50 M) de tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm , donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina es inferior a 250 μm . La proporción de celulosa microcristalina está comprendida entre 10 y 18% en peso respecto al peso total del comprimido, preferentemente entre 12 y 15%. Dicha cantidad permite mejorar significativamente la compresibilidad, reducir la friabilidad y disminuir sensiblemente el tiempo de disgregación. Cantidades superiores tienen un impacto negativo en la palatabilidad de la formulación y cantidades inferiores suponen empeorar el poder promotor de la disgregación.
- Croscarmelosa sódica (ej Ac-Di-Sol®) presente en una proporción comprendida entre 1 y 4% en peso respecto al peso total del comprimido, preferentemente entre 2 y 3%. Cantidades superiores tienen un impacto negativo en la palatabilidad de la formulación, y no ofrecen ventajas significativas en la velocidad de disgregación.
- Eventualmente, puede añadirse un agente adsorbente de humedad como, por ejemplo, la sílice precipitada anhidra

(ej Syloid®) a una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto al peso total del comprimido, que puede contrarrestar la hidrofobicidad de determinados principios activos y mejorar la fluidez de la mezcla

5

Preferiblemente, dicho sistema promotor de la disgregación estaría en una proporción comprendida entre 14 y 18,5% respecto al peso total del comprimido

10 Los comprimidos de la presente invención pueden contener además, para mejorar la aceptación por el paciente, un sistema edulcorante/aromatizante constituido por

- Un edulcorante artificial o mezcla de ellos que deberá ajustarse en función de las propiedades organolépticas del

15 principio activo Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes aspartamo, ciclamato sódico, sacarina sódica, glicirrizinato amónico, neohesperidina dihidrochalcona El contenido de agente aromatizante está comprendido entre

20 0,5 y 2% en peso respecto el peso total del comprimido

- Un agente aromatizante, preferentemente un aroma en polvo microencapsulado sobre soporte soluble y dispersable en agua El contenido de aroma está comprendido entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

25 Opcionalmente, pueden añadirse polímeros o resinas de intercambio iónico que formen complejos con los principios activos, permitiendo el enmascaramiento de sabores desagradables Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes
30 polividona, β -ciclodextrina, polacrilín potásico

Ha dado especialmente buenos resultados para enmascarar principios activos de sabor desagradable el sistema constituido por aspartamo, glicirrizinato amónico, aroma
35 mentolado y L-mentol (0,1-0,2% en peso), que debido a su efecto refrescante tiene un efecto sinérgico con el manitol atomizado y buen poder enmascarador de sabores desagradables debido a su efecto residual Por tanto, ventajosamente, la composición de la invención con este sistema

edulcorante/aromatizante evita la utilización de procesos costosos como la microencapsulación o el recubrimiento de los principios activos con el fin de enmascarar su sabor amargo

5

Finalmente, para facilitar la operación de compresión se deberá añadir un agente lubricante y, eventualmente, un agente antiadherente en proporción adecuada. Aunque el lubricante preferido es el estearato de magnesio, podrán
10 emplearse, sin que esté limitado a otras opciones, otros lubricantes menos hidrófobos para contrarrestar en algún caso la hidrofobicidad de determinados principios activos como, por ejemplo, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol 6000, laurilsulfato sódico y mezclas de
15 estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio (9:1) y ésteres de sacarosa. La proporción de lubricante estará comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido. La proporción de antiadherente, como por ejemplo, talco, sílice coloidal anhidra, estará comprendida
20 entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido.

Ventajosamente, la palatabilidad mejora todavía aún más si la proporción de insolubles es inferior al 20%. Ingredientes
25 insolubles de la composición de la invención comprenden celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, agente adsorbente de humedad, agentes lubricantes, agentes antiadherentes y principios activos insolubles.

30 En la presente invención se ha puesto de manifiesto, que se puede influir significativamente en la velocidad de disgregación del comprimido modificando las dimensiones y forma del comprimido. En general, cuanto menor es el espesor del comprimido y mayor su porosidad, antes se debilita la
35 estructura de la matriz al entrar en contacto con la saliva, ya que el proceso de disgregación se produce tras la humectación de toda la matriz por capilaridad. Asimismo cualquier forma que maximice la superficie de contacto con la saliva reducirá significativamente el tiempo de

disgregación, llegando incluso a valores de disgregación inferiores a 20 segundos. Es una forma preferida, aunque no excluyente, de la presente invención el comprimido redondo, plano y biselado de espesor comprendido entre 2,2 y 1,8 mm

5

Así pues, las mezclas de los componentes descritos anteriormente se transformarán en comprimidos bucodispersables de acuerdo con el procedimiento para su obtención descrito más adelante y definido en las reivindicaciones adjuntas 12 a 14

Los comprimidos según la invención presentan

- una friabilidad inferior a 0,5%, preferiblemente inferior a 0,2 %,
- 15 - un tiempo de disgregación en la cavidad bucal inferior a 30 segundos, preferiblemente inferior a 20 segundos, y
- una densidad aparente comprendida entre 1,1 y 1,3 g/ml

La densidad aparente de los comprimidos se calcula mediante el cociente de la masa (m) y el volumen (ej $V = \pi r^2 h$, si el comprimido es redondo y plano como es la forma preferente propuesta en la presente invención, siendo r el radio y h el espesor del comprimido). Se ha demostrado que las densidades aparentes de los comprimidos obtenidos con las composiciones de la presente invención correlacionan con la resistencia a la rotura de los comprimidos y con el tiempo de disgregación en la boca de los mismos. Asimismo se ha demostrado que comprimidos con densidades aparentes comprendidas entre 1,1 y 1,3 g/ml permiten garantizar las especificaciones de friabilidad y disgregación, objetivos de la presente invención

Se ha observado también que, para garantizar que se cumpla la especificación del tiempo de disgregación en la cavidad bucal, los comprimidos deberían disgregarse en menos de 40 segundos en el ensayo de disgregación *in vitro* descrito en el epígrafe de caracterización de comprimidos de la Parte Experimental de la presente invención

14

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de dichos comprimidos bucodispersables que comprende una compresión directa. Los comprimidos descritos en la invención se obtienen por compresión de una mezcla pulverulenta en una forma sólida, cuyas dimensiones y forma, permiten minimizar aún más el tiempo de disgregación.

En particular, el procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha definido anteriormente, comprende las siguientes etapas:

- 1) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante,
- 11) tamización del agente lubricante,
- 111) mezcla de todos los componentes, y
- 1v) compresión directa de la mezcla final

En algunos casos pueden ser requeridos procesos de mezcla secuenciales para garantizar la uniformidad de contenido de la mezcla o para garantizar la funcionalidad de algunos excipientes (ej. mezclas de principio activo con polímeros para enmascaramiento de sabor).

Debido a la elevada compresibilidad de las composiciones de la presente invención, es posible obtener comprimidos con resistencia mecánica adecuada, aplicando reducidas presiones durante el proceso de compresión, comprendidas preferentemente entre 3 y 10 kN.

Se consideran mezclas aptas para compresión directa aquellas que posean una capacidad de flujo inferior o igual a 10 segundos, determinada según el método descrito en Ph. Eur. 2.9.16 y/o una capacidad de sedimentación ($V_{10}-V_{500}$) inferior o igual a 20 ml, determinada según Ph. Eur. 2.9.15.

Asimismo la mezcla deberá poseer un índice de cohesión (IC) preferente superior a 700, siendo IC la pendiente de la recta que ajusta los valores de Dureza (Newtons) en función

de la Fuerza de compresión (decaNewtons), multiplicada por 10^5

Descripción de las figuras

5

La figura 1 muestra de forma esquemática el ensayo de disgregación *in vitro*. En dicha figura 1, el comprimido 1, se deposita en una placa de Petri 2 sobre un papel de filtro con 9-10 ml de medio de disgregación 3.

10

Parte Experimental

A continuación, se exponen a título explicativo, sin que sea limitativo de la invención, realizaciones concretas mediante los siguientes ejemplos.

15

Procedimiento general

- Pesar todos los componentes de la fórmula,
- Tamizar, excepto el lubricante, por una malla de 0,5 mm,
- Mezclar en mezclador Túrbula T2B durante 5 minutos,
- 20 - Tamizar el lubricante por una malla de 0,32 mm,
- Mezclar en mezclador Túrbula T2B durante 2 minutos, y
- Comprimir en máquina equipada con las herramientas de compresión adecuadas, según las especificaciones de peso, espesor y dureza establecidas.

25

Caracterización de comprimidos

Dureza (N)

Se determina en durómetro Schleuniger 6D empleando el método
30 de resistencia a la rotura descrito en Ph. Eur. 2.9.8. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

Peso (mg)

Se determina mediante balanza analítica sobre una muestra de
35 10 comprimidos. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

Espesor (mm)

Se determina mediante pie de rey sobre una muestra de 10 comprimidos Se detalla valor medio y rango de las determinaciones

5

Friabilidad (%)

Se determina en friabilómetro Pharmatest empleando el método descrito en Ph Eur 2 9 7

10 Resistencia a la tracción (N/mm²)

Se calcula a partir de los valores medios de dureza y espesor según la fórmula $T = 2 F / \pi d h$, siendo "F" la resistencia a la rotura, "d" el diámetro del comprimido y "h" el espesor

15

Ensayo de disgregación in vitro (s)

En una placa de Petri de vidrio de 100x10 mm se coloca un papel de filtro de 90 mm de diámetro (referencia WH 1442090) y se vierte sobre dicha placa un volumen de 9-10 ml de medio de disgregación a temperatura ambiente (solución acuosa al 10% (p/p) de cobalto II cloruro 6-hidrato) Mover la placa hasta conseguir que todo el papel esté empapado y que no queden burbujas de aire por debajo de éste Inmediatamente después de la preparación colocar un comprimido en la placa y accionar el cronómetro Se observa como el agua sube por capilaridad y se considera el punto final de la disgregación cuando el comprimido se encuentra totalmente humectado En cada placa se ensayan 6 comprimidos (Véase en la Figura 1 Ensayo de disgregación in vitro)

30

Ensayo de disgregación in vivo (s)

Colocar el comprimido bucodispersable sobre la lengua, accionar el cronómetro y chupar activamente hasta total disgregación Se considera total disgregación cuando el comprimido se ha desmoronado en la boca, aunque todavía quede residuo sin ingerir Anotar el tiempo en segundos Se ensayan un máximo de tres comprimidos

17 19

EJEMPLO 1

Se ha obtenido un placebo de comprimidos bucodispersables empleando el procedimiento general descrito inicialmente y la composición detallada en la Tabla I. En la misma Tabla I se resumen los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos. En las Tablas II y III se recopilan los resultados obtenidos en los ensayos de disgregación *in vitro* e *in vivo* por dos analistas diferentes.

10

Tabla I Comprimidos bucodispersables de placebo

composición para 1000 comprimidos	
Ingredientes	cantidad (g)
Manitol atomizado	108,0
Celulosa microcristalina	22,5
Croscarmelosa sódica	4,5
Aspartamo	2,0
Aroma de menta	2,0
Estearato de magnesio	3,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 9,2 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	141,8 (135,2- 146,9)
Dureza (N)	21 (15 - 28)
Espesor (mm)	1,94 (1,85 - 1,99)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,7
Friabilidad (%)	0,35
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	Véase Tabla II
tiempo disgregación <i>in vivo</i> (s)	Véase Tabla III

18²⁰

Tabla II Tiempo de disgregación in vitro (segundos)

Placebo comprimidos bucodispersables		
Ejemplo 1		
Núm	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	26	27
2	32	28
3	19	23
4	14	13
5	12	25
6	17	30
7	33	14
8	14	15
9	23	21
10	30	15
11	22	14
12	15	24
13	30	22
14	12	13
15	16	17
16	18	16
17	14	14
18	12	29
media	19,94	20,00
s	7,34	6,09
mín	12	13
máx	33	30

5

No existen diferencias estadísticamente significativas entre individuos a la hora de detectar el punto final en el ensayo de disgregación in vitro (p=0,9804)

Tabla III Tiempo de disgregación in vivo (segundos)

Placebo comprimidos bucodispersables Ejemplo 1		
Nº	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	13	9
2	11	12
3	11	14
4	17	13
5	11	13
6	7	11
7	10	11
8	12	9
9	10	9
10	16	9
media	11,8	11,0
s	2,94	1,94
mín	7	9
máx	17	14

No existen diferencias estadísticamente significativas entre 5 individuos a la hora de detectar el punto final en el ensayo de disgregación in vivo ($p=0,4817$) Sin embargo, si que se han detectado diferencias entre el ensayo de disgregación "in vivo" e "in vitro" ($p<0,05$) En general, los valores obtenidos en el ensayo in vitro son superiores a los 10 obtenidos in vivo

EJEMPLOS 2 A 6

Se han preparado cinco mezclas de placebo de comprimidos bucodispersables para determinar el contenido óptimo del 15 sistema disgregante y diluyente propuesto, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con las composiciones detalladas en la Tabla IV Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan en la Tabla V

20 22

Tabla IV Comprimidos bucodispersables de placebo

Composición para 100 g					
Ingredientes	Cantidad (g)				
	Ej 2	Ej 3	Ej 4	Ej 5	Ej 6
Manitol atomizado	84	74	79	-	81
Dextrosa compresión directa	-	-	-	79	-
Celulosa microcristalina	10	20	15	15	15
Croscarmelosa sódica	5	5	5	5	3
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1

5

Tabla V Caracterización de los comprimidos de los Ejempl a 2 a 6

Parámetros	Ej 2	Ej 3	Ej 4	Ej 5	Ej 6
Forma	Redondo 9 mm, plano, biselado				
Peso medio (mg)	147,5	146,2	144,5	151,7	148,5
Dureza (N)	26,2	25,0	20,7	23,4	21,9
Espesor (mm)	2,09	2,12	2,15	2,09	2,12
Resistencia a la tracción (N/mm²)	0,9	0,8,	0,7	0,8	0,7
Friabilidad (%)	0,46	0,07	0,07	0,84	0,14
Tiempo disgregación in vitro (s)	24	21	19	27	18
Tiempo disgregación in vivo (s)	20	12	11	18	13
Palatabilidad	Residuo	Residuo (+)	Residuo	Residuo (++)	Correcta

10 Los resultados obtenidos en esta serie de experimentos corroboran la idoneidad del sistema promotor de la disgregación propuesto en la presente invención

EJEMPLO 7

21 25

Se ha preparado una mezcla de ondansetrón comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la Tabla VI Para determinar el impacto de la forma y 5 dimensiones del comprimido en el tiempo de disgregación se ha comprimido la mezcla con tres formatos distintos Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla VII

10 **Tabla VI Comprimidos bucodispersables de 8 mg de ondansetrón**

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Ondansetrón base	5,3
Manitol atomizado	73,1
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3
Aspartamo	1,3
Aroma de menta	1,3
Estearato de magnesio	1,0

Tabla VII Caracterización de los comprimidos del Ejemplo 7

Parámetros	Ej 7a	Ej 7b	Ej 7c
Forma	Redondo 8 mm plano biselado	Redondo 9,0 mm plano biselado	Redondo 9,0 mm biconvexo
Peso medio (mg)	153,1 (151,4 -157,8)	150,4 (147,2 -153,8)	149,1 (147,4 -153,2)
Dureza (N)	22,3 (19-29)	21,5 (18-27)	23,1 (20-28)
Espesor (mm)	2,75 (2,71-2,8)	2,17 (2,11-2,2)	2,32 (2,31-2,4)
Resisten- cia a la tracción (N/mm ²)	0,65	0,7	0,7
Friabili- dad (%)	0,2 %	0,14 %	0,18 %
Tiempo disgrega- ción in vitro (s)	34,8 (32-38)	22,9 (19-26)	38,2 (34-41)
Tiempo disgrega- ción in vivo (s)	20 (18-25)	15 (14-16)	24 (22-27)

5

Se constata que los comprimidos planos disgregan significativamente más rápido que los convexos y que el espesor tiene asimismo impacto en el tiempo de disgregación

10

EJEMPLO 8

Se ha preparado una mezcla de granisetrón comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición y resultados

15 detallados en la Tabla VIII

25-25

Tabla VIII Comprimidos bucodispersables de 1 mg de granisetron

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Granisetron base	2,0
Manitol atomizado	75,0
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3,0
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	2,0
Aroma de naranja	1,5
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 5 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	51,5 (42,4-58,1)
Dureza (N)	23,5 (18-34)
Espesor (mm)	2,02 (1,97-2,08)
Resistencia a la tracción(N/mm ²)	1,5
Friabilidad (%)	0,08
Densidad aparente (g/ml)	1,2
Tiempo disgregación in vitro (s)	16,4 (13-21)
Tiempo disgregación in vivo (s)	11 (10-14)

5

EJEMPLO 9

Se ha preparado una mezcla de risperidona comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la Tabla IX Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla IX

Tabla IX Comprimidos bucodispersables de 1 mg de risperidona

15

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Risperidona	1,0
Manitol atomizado	77,5
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	1,5
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	2,0
Aroma de naranja	1,5
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	Redondo 7,5 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	102,1 (93,2-106,1)
Dureza (N)	21,5 (16-42)
Espesor (mm)	2,01 (1,93-2,06)
Resistencia a la tracción(N/mm ²)	0,9
Friabilidad (%)	0,2
Densidad aparente (g/ml)	1,17
tiempo disgregación in vitro (s)	19,7 (16-24)
tiempo disgregación in vivo (s)	12-15

EJEMPLO 10

5 Se ha preparado una mezcla de fluoxetina comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la Tabla X Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla X

10

Tabla X Comprimidos bucodispersables de 20 mg de fluoxetina

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Fluoxetina clorhidrato	7,5
Manitol atomizado	71,0

25 27

Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3,0
Glicirrizinato amónico	0,3
Aspartamo	1,0
L-mentol	0,2
Aroma de menta	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 13 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	301,3 (298,2-304,1)
Dureza (N)	34 (29-37)
Espesor (mm)	1,92
Resistencia a la tracción(N/mm ²)	0,9
Friabilidad (%)	0,31
Densidad aparente (g/ml)	1,18
tiempo disgregación in vitro (s)	32,4 (28-36)
tiempo disgregación in vivo (s)	19 (16-21)

EJEMPLO 11

Se ha preparado una mezcla de paroxetina comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general 5 descrito inicialmente y con la composición detallada en la Tabla XI Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla XI

10 **Tabla XI Comprimidos bucodispersables de 20 mg de paroxetina**

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Paroxetina clorhidrato hemihidrato	9,1
Polacrilín potásico	9,1
Manitol atomizado	67,6
Celulosa microcristalina	10,0
Croscarmelosa sódica	0,5
Glicirrizinato amónico	0,5

Aspartamo	1,0
L-mentol	0,2
Aroma de menta	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 13 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	302,1 (298,2-307,4)
Dureza (N)	31 (26-34)
Espesor (mm)	1,98
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,8
Friabilidad (%)	0,19
Densidad aparente (g/ml)	1,15
Tiempo disgregación in vitro (s)	36,4 (33-40)
Tiempo disgregación in vivo (s)	21 (18-24)

Aunque la invención se ha descrito haciéndose referencia a las realizaciones específicas anteriores, deben considerarse 5 dentro del alcance de protección de la invención aquellas modificaciones y cambios que pudiera realizar un experto en la materia por práctica rutinaria

27-28

REIVINDICACIONES

1 Comprimido de administración oral que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 30 segundos, que 5 comprende

i) manitol atomizado en una proporción de por lo menos 59,5%,

10 ii) principio activo en una proporción inferior o igual al 10%, en forma de polvo fino en el que por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm ,

15 iii) celulosa microcristalina en una proporción comprendida entre el 10 y el 18%, con tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ,

iv) croscarmelosa sódica en una proporción comprendida entre el 1 y el 4%, y

20 v) un agente lubricante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso,

donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido

25 2 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,5% según Ph Eur 2 9 7

3 Comprimido de administración oral según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,2% según Ph Eur 2 9 7

30 4 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una densidad aparente comprendida entre 1,1 y 1,3 g/ml

5 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que 35 comprende un agente aromatizante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

6 Comprimido de administración oral según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que

28

comprende un edulcorante artificial en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

7 Comprimido de administración oral según la 5 reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente adsorbente de humedad en una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto al peso total del comprimido

8 Comprimido de administración oral según la 10 reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente antiadherente en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

9 Comprimido de administración oral según la 15 reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la proporción de insolubles es inferior al 20% en peso respecto al peso total del comprimido

10 Comprimido de administración oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado 20 por el hecho de que posee una forma redonda, plana, biselada de espesor comprendido entre 1,8 y 2,2 mm

11 Comprimido de administración oral según la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que 25 disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 20 segundos

12 Procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que comprende las siguientes etapas

- 30 1) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante,
- 11) tamización del agente lubricante,
 - 111) mezcla de todos los componentes, y
 - iv) compresión directa de la mezcla final

35 13 Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de flujo inferior o igual a 10 segundos según Ph Eur 2 9 16

14 Procedimiento para la obtención de un comprimido

según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de sedimentación inferior o igual a 20 ml según Ph Eur 2 9 15

RESUMEN
COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU
OBTENCIÓN

5

Los comprimidos comprenden manitol atomizado en por lo menos 59,5%, principio activo inferior o igual al 10%, donde por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm , celulosa 10 microcristalina 10-18%, con tamaño de partícula medio de 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm , croscarmelosa sódica 1-4%, y un agente lubricante 0,5-2%, donde, si no se especifica lo contrario, los 15 porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido

Y también a un procedimiento que comprende tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante, tamización del agente lubricante, mezcla 20 de todos los componentes, y compresión directa de la mezcla final

Con los comprimidos de la invención se obtienen tiempos de disgregación inferiores además de una buena percepción en la lengua tras su disgregación, y se superan 25 los problemas de resistencia mecánica insuficiente para las operaciones de envasado y transporte

85
31

**MODIFICACIONES DE ACUERDO CON EL Art 28 PCT EN LA
FASE NACIONAL DE LA PCT/IB03/02446**

Núm. documento prioridad	PV 200201440
Num. publicacion documento prioridad.	ES 2199061
Titulo	Comprimidos bucodispersables y procedimiento para su obtención

N Ref A156736 PCT

Las modificaciones realizadas de acuerdo con el Art. 28 PCT se han destacado en letra negrita para que estas sean localizadas con facilidad

Se incluye a continuacion una tabla que especifica las modificaciones formales realizadas

Reivindicación	Modificación realizada Art. 28 PCT
1	Se ha incorporado la expresión "en tanto por ciento"
2, 3, 13 y 14	Se ha suprimido la referencia "Ph Eur" en reivindicaciones dependientes
10	Se ha incorporado la expresion "dicho comprimido"
12	Se ha modificado el termino "directa" por "directamente"
Página	
9, linea 20	Se ha modificado el termino "agente aromatizante" por "edulcorante artificial" Se trata de un error evidente puesto que dicho parrafo se refiere a las propiedades de un edulcorante artificial

Todas las modificaciones realizadas tienen por objeto hacer que la invención sea clara y concisa con relacion al objeto protegido y en ningun momento van mas allá del contenido de la solicitud originalmente presentado

16 de Noviembre de 2004

anhidra (ej Syloid®) a una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto al peso total del comprimido, que puede contrarrestar la hidrofobicidad de determinados principios activos y mejorar la fluidez de la mezcla

5

Preferiblemente, dicho sistema promotor de la disgregación estaría en una proporción comprendida entre 14 y 18,5% respecto al peso total del comprimido

10 Los comprimidos de la presente invención pueden contener además, para mejorar la aceptación por el paciente, un sistema edulcorante/aromatizante constituido por

- Un edulcorante artificial o mezcla de ellos que deberá ajustarse en función de las propiedades organolépticas del

15 principio activo Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes aspartamo, ciclamato sódico, sacarina sódica, glicirrizinato amónico, neohesperidina dihidrochalcona El contenido de edulcorante artificial está comprendido entre

20 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

- Un agente aromatizante, preferentemente un aroma en polvo microencapsulado sobre soporte soluble y dispersable en agua El contenido de aroma está comprendido entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

25 Opcionalmente, pueden añadirse polímeros o resinas de intercambio iónico que formen complejos con los principios activos, permitiendo el enmascaramiento de sabores desagradables Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes
30 polividona, β -ciclodextrina, polacrilín potásico

Ha dado especialmente buenos resultados para enmascarar

REIVINDICACIONES

1 Comprimido de administración oral que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 30 segundos, que 5 comprende

1) manitol atomizado en una proporción de por lo menos 59,5%,

11) principio activo en una proporción inferior o igual al 10%, en forma de polvo fino en el que por lo menos 10 el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm ,

111) celulosa microcristalina en una proporción comprendida entre el 10 y el 18%, con tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm y donde por lo menos el 99% 15 en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ,

1v) croscarmelosa sódica en una proporción comprendida entre el 1 y el 4%, y

v) un agente lubricante en una proporción 20 comprendida entre 0,5 y 2% en peso,

donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en tanto por ciento en peso respecto al peso total del comprimido

2 Comprimido de administración oral según la 25 reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,5%

3 Comprimido de administración oral según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,2%

30 4 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una densidad aparente comprendida entre 1,1 y 1,3 g/ml

5 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que

comprende un agente aromatizante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

5 6 Comprimido de administración oral según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que comprende un edulcorante artificial en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

10 7 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente adsorbente de humedad en una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto al peso total del comprimido

15 8 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente antiadherente en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido

20 9 Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la proporción de insolubles es inferior al 20% en peso respecto al peso total del comprimido

25 10 Comprimido de administración oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que dicho comprimido posee una forma redonda y es plano y biselado, donde dicho comprimido tiene un espesor comprendido entre 1,8 y 2,2 mm

30 11 Comprimido de administración oral según la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 20 segundos

12 Procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por

el hecho de que comprende las siguientes etapas

1) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante,

ii) tamización del agente lubricante,

5 iii) mezcla de todos los componentes, y

iv) compresión de la mezcla final **directamente**

13 Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de flujo inferior 10 o igual a 10 segundos

14 Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de sedimentación inferior o igual a 20 ml

15

- -

36

31

5

10

15

20

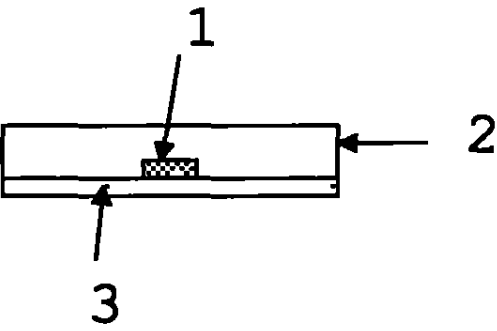


Fig. 1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/103629 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/00,
47/36, 47/38 47/36

(21) International Application Number: PCT/IB03/02446

(22) International Filing Date: 4 June 2003 (04.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
P-200201440 10 June 2002 (10.06.2002) ES

(71) Applicant (for all designated States except US) LABO-
RATORIOS VITA, S. A. [ES/ES] Av. Barcelona, 69,
E-08970 Sant Joan Despí (ES).

(72) Inventor and
(73) Inventor/Applicant (for US only) SEGADO FER-
RAN, Javier [ES/ES] C. Mallorca, 620, 4^a 2^a E-08036
Barcelona (ES).

(74) Agents: PONTI SALES, Adelaida et al (Consell de
Cent. 322, E-08007 Barcelona (ES)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CY, DK, DM, DV, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for the fol-
lowing designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DV, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DV, EE, ES, FI, FR, GR,
GU, HK, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

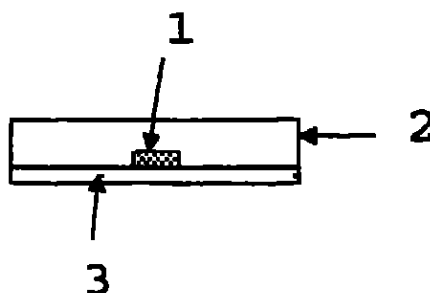
of inventorship (Rule 4.17(iii)) for US only

Published:

with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING TABLETS AND PROCESSES FOR OBTAINING THEM



(57) Abstract: The tablets comprise: at least 99.5% spray-dried man-
nitol active ingredient below or equal to 10% where at least 90% in
weight of the active ingredient has a particle size below 100 µm; mi-
crocrystalline cellulose 10-18%, with an average particle size of 50 µm
and where at least 99% in weight of microcrystalline cellulose has a
particle size below 250 µm; sodium croscarmellose 1-4% and a lubri-
cant agent 0.5-2%; where, unless specified otherwise, the percentages
are expressed in weight of the total weight of the tablet. And also a
process comprising: sieving and mixing of components except for the
lubricant agent, mixing of all components and direct compression of
the final mixture. The tablets of the invention give lower disintegration
times as well as good perception on the tongue after disintegration, and
overcome the problem of insufficient mechanical resistance for pack-
aging and transport operations.

425

38

- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments* *For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette*

PCT REQUEST

1/6

Original (for SUBMISSION) printed on 28.05.2003 03:42:38 PM

a-156736

44
39

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/IB1 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2 92 (updated 01 01 2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	International Bureau of the World Intellectual Property Organization (RO/IB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	a-156736
I	Title of invention	ORALLY DISINTEGRATING TABLETS AND PROCESS FOR OBTAINING THEM
II	Applicant	
II 1	This person is	applicant only
II 2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	LABORATORIOS VITA, S A
II-5	Address	Av Barcelona, 69 08970 SANT JOAN DESPI Spain
II-6	State of nationality	ES
II-7	State of residence	ES
III-1	Applicant and/or inventor	
III 1 1	This person is	applicant and inventor
III 1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST First)	SEGADO FERRAN, Javier
III 1-5	Address	C Mallorca, 620, 4º 2ª 08026 Barcelona Spain
III-1-6	State of nationality	ES
III 1-7	State of residence	ES

PCT REQUEST

2/6

e-156738

Original (for SUBMISSION) printed on 28.05.2003 03:42:38 PM

IV 1	Agent or common representative or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV 1 1	Name (LAST First)	PONTI SALES, Adelaida
IV 1-2	Address	C Consell de Cent, 322 08007 Barcelona Spain
IV 1-3	Telephone No.	00 34 93 488 33 30
IV 1-4	Facsimile No.	00 34 93 487 80 82
IV 1-5	e-mail	ponti@oficinaponti.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	PONTI SALES, Ignasi, TRIBO BONJOCH, Lluís
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

41-46-

PCT REQUEST

a-155738

Original (for SUBMISSION) printed on 28.05.2003 03:42:38 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4 B(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1.1	Filing date	10 June 2002 (10 06 2002)	
VI-1.2	Number	P-200201440	
VI-1.3	Country	ES	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	1	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

42 47

PCT REQUEST

a-156736

Original (for SUBMISSION) printed on 28.05.2003 03:42:38 PM

VIII-1 1	Declaration Identity of the Inventor Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4 17(I) and 51bis 1(a)(i))	in relation to this international application
	Name: Address:	SEGADO FERRAN, Javier of C Mallorca, 620, 4º 2ª 08026 Barcelona Spain is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	This declaration is made for the purposes of	all designations

43 ~~18~~

PCT REQUEST

5/6

a-156736

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.05.2003 03:42:38 PM

VIII-2-1	Declaration Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement as at the international filing date to apply for and be granted a patent (Rules 4:17(i) and 51bis 1(a)(ii)) in a case where the declaration under Rule 4:17(iv) is not appropriate. Name:	in relation to this international application LABORATORIOS VITA, S A is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following
VIII-2-1 (i)		LABORATORIOS VITA, S A is entitled as employer of the inventor, SEGADO FERRAN, Javier
VIII 2-1 (ii)	This declaration is made for the purposes of	all designations except the designation of the United States of America

44-44

PCT REQUEST

a-158738

Original (for SUBMISSION) printed on 28.05.2003 03:42:36 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	24	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00 TXT
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	35	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1.1	Name (LAST First)	PONTI SALES, Adelaide	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-8	International Searching Authority	ISA/EP
10-8	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11.1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A-156736	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No PCT/IB 03/02446	International filing date (day/month/year) 04 06 2003	Priority date (day/month/year) 10 06 2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/00		
Applicant LABORATORIOS VITA S A		
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 4 sheets including this cover sheet ☒ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 5 sheets		
3 This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19 12 2003	Date of completion of this report 23 09 2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80289 Munich Tel: +49 89 2399 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 4465	Authorized Officer Villa Riva, A Telephone No: +49 89 2399-8404 	

46

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description, Pages

1, 2, 5-10 12-24 as originally filed
3, 4 11 received on 29 04 2004 with letter of 26 04 2004

Claims, Numbers

12 (part), 13, 14 as originally filed
1-11, 12 (part) received on 29 04 2004 with letter of 26 04 2004

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

82

47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/B 03/02446**

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations if necessary

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-14
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-14
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-14
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Section V

Reference is made to the following documents

D1 - WO0112161, disclosing fast disintegrating tablets

D2 - NILSSON P ET AL "PHYSICO-CHEMICAL ASPECTS OF DRUG RELEASE V THE IMPORTANCE OF SURFACE COVERAGE AND COMPACTION ON DRUG DISSOLUTION FROM ORDERED MIXTURES" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (AMSTERDAM), vol 45, no 1-2, 1988, pages 111-122

disclosing drug release in quick disintegrating tablets as a function of the choice of excipients, surface and compaction,

D3 - MATTSSON S ET AL "Formulation of high tensile strength rapidly disintegrating tablets Evaluation of the effect of some binder properties" S T P PHARMA SCIENCES 2001 FRANCE, vol 11, no 3, 2001, pages 211-220, disclosing ternary mixtures with compound, microcrystalline cellulose and superdisintegrant

D4 - US5904937, disclosing taste masked oral admin forms with microcrystalline cellulose,

D5 - US5686107, disclosing tablets with improved texture and taste

Although some of the cited prior art documents disclose oral preparations with the same ingredients, none of them shows the same ratios. Insofar the subject-matter of present claims 1-14 can be considered novel as required by the PCT Art 33(1) and (2)

D1, which is the closest prior art, discloses the same combination of ingredients in claim 14 (at least from a qualitative point of view) as in present claim 1, the difference is that claim 14 is silent about the amounts of said ingredients. It is also silent on the point whether mannitol is spray-dried or prepared according to another technique.

Therefore, it would not be considered obvious for the skilled person to choose spray-dried mannitol or the ratios of claim 1, the presence of an inventive step can be acknowledged under Art, 33(1) and (3) PCT.

49
<1> = <for oral administration>

3

or several hygroscopic agents and a direct compression soluble diluent Said technology is registered as Flashtab® by Prographarm and is described in the patent EP 0548356

5

- d) Obtaining orally disintegrating tablets that disintegrate in the oral cavity in less than 60 seconds, and which contain spray-dried mannitol, crospovidone and other excipients, by direct
10 compression Said technology is described in the patent application WO 00/57857 by Yuhan Corporation

However, all the above processes for obtaining tablets involve, to a greater or lesser extent, the following
15 disadvantages

- A high content of insoluble excipients or microencapsulated active ingredients that give the formula a gritty feel after they have been disintegrated in the oral cavity and,
20 consequently, problems with palatability
- Excessively long disintegration times in comparison with oral lyophilisates or wafers, which, in general, dissolve in less than 10 seconds
- 25 - Insufficient mechanical resistance to resist conventional packaging and transport operations

Description of the invention

A first aspect of the present invention is to provide
30 ~~orally administered~~ tablets^{<1>} that disintegrate quickly in the oral cavity, in particular, in less than 30 seconds, and which can hardly be noticed on the tongue after their disintegration

35 A second aspect of the present invention is to provide a

AMENDED SHEET

process for obtaining said orally disintegrating tablets via direct compression, where direct compression is understood as a manufacturing process that involves sieving, mixing and compression operations only

5

Detailed description of the invention

Surprisingly, the present invention has revealed that by using a diluent of high dissolution rate and high compressibility, and limiting the proportion and size of
10 the particle of the insoluble ingredients, mixtures with optimum compressibility can be obtained. These mixtures enable the obtaining of orally disintegrating tablets which disintegrate in the mouth in less than 30 seconds, preferably less than 20 seconds, once they come into
15 contact with saliva in the oral cavity, and which are hardly noticed on the tongue

A further advantage is that the tablets described in the invention have sufficient mechanical resistance to resist
20 the production and distribution operations, unlike other fast disintegration formulas such as oral lyophilisates, tablets of saccharide based shearform floss and wafers. The tablets of the invention have a friability of below 0.5%, preferably below 0.2%, as specified by Ph. Eur
25 2.9.7. These friability values enable packaging in any kind of package using conventional machinery, and do not require any special care to be taken in the intermediate bulk storage of the tablets or in the feed systems used in the packaging operation

30

As a result, the first aspect of the present invention relates to an ~~orally administered~~ tablet, as defined in the attached claims 1 to 11

41

A priori, there are no limitations to the active
35 ingredients in this invention, although the active

- A disintegration time in the oral cavity of below 30 seconds, preferably below 20 seconds
- An apparent density from 1.1 to 1.3 g/ml

5 The apparent density of the tablets is calculated by means of the division of the mass (m) by the volume (e.g. $V = \pi r^2 h$, if the tablet is flat and round like the preferable shape proposed in this invention, where r is the radius and h the thickness of the tablet) It has been
10 shown that the apparent densities of the tablets obtained with the compositions of the present invention correlate to the resistance to breakage of the tablets and to their disintegration time in the mouth. It has also been shown that tablets with apparent densities from 1.1 to 1.3 g/ml
15 make it possible to guarantee the specifications of friability and disintegration, which is the aim of the present invention

It has also been observed that in order to guarantee
20 fulfilment of the specification of the disintegration time in the oral cavity, the tablets should disintegrate in less than 40 seconds in the *in vitro* disintegration test described in the tablet characterisation section of the Experimental Section of the present invention

25

As mentioned previously, the present invention also relates to a process for obtaining said orally disintegrating tablets comprising direct compression. The tablets described in the invention are obtained by
30 compression of a powder blend into solid form, which dimensions and shape enable even further minimisation of disintegration time

In particular, the process for obtaining an ~~orally~~
35 ~~administered~~ tablet, as previously defined comprises the

<1>

AMENDED SHEET

<1> = <for oral administration>

25

CLAIMS

1 ~~Orally-administered~~ Tablet^{<1>} that disintegrates quickly in the oral cavity in less than 30 seconds, comprising

i) Spray-dried mannitol in a proportion of at least 59.5%,

ii) active ingredient in a proportion below or equal to 10%, as a fine powder in which at least 90% in 10 weight of the active ingredient has a particle size less than 100 µm,

iii) Microcrystalline cellulose in a proportion from 10 to 18%, with an average particle size of approximately 50 µm where at least 99% in weight of 15 microcrystalline cellulose has a particle size below 250 µm,

iv) Sodium croscarmellose in a proportion from 1 to 4%, and

v) A lubricant agent in a proportion from 0.5 to 20.2% in weight,

where, unless specified otherwise, the percentages are expressed in weight of the total weight of the tablet

2 ~~Orally-administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 1, characterised in that it has a friability below 0.5% according to Ph. Eur. 2.9.7

3 ~~Orally-administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 2, characterised in that it has a friability below 0.2% according to Ph. Eur. 2.9.7

4 ~~Orally-administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 1, characterised in that it has an apparent density from 1.1 to 1.3 g/ml

35

AMENDED SHEET

- 5 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 1, characterised in that it has a flavouring agent in a proportion from 0.5 to 2% in weight of the total weight of the tablet
- 5 6 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 5, characterised in that it has an artificial sweetener in a proportion from 0.5 to 2% in weight of the total weight of the tablet
- 10 7 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 1, characterised in that it has a humidity adsorbing agent in a proportion from 0.1 to 0.5% in weight of the total weight of the tablet
- 15 8 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 1, characterised in that it has an anti-adherent agent in a proportion from 0.5 to 2% in weight of the total weight of the tablet
- 20 9 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 1, characterised in that the proportion of insoluble elements is below 20% in weight of the total weight of the tablet
- 25 10 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to any of previous claims, characterised in that it has a round shape, flat, bevelled with a thickness from 1.8 to 2.2 mm
- 30 11 ~~Orally administered~~ Tablet^{<1>} according to claim 10, characterised in that it disintegrates quickly in the oral cavity in less than 20 seconds
- 12 Process for obtaining a ~~Orally administered~~ 35 tablet, as defined in any of claims 1 to 11, characterised^{<1>}

54

I Basis of the opinion

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

- 5 ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

- 6 Additional observations if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of
- ☐ the entire international application
 - ☒ claims Nos 1-11 (ia)
because
 - ☒ the said international application or the said claims Nos 1-11 (ia) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
 - ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos
- 2 A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Rule 65 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

- 1 Statement
- | | | |
|-------------------------------|--------|------|
| Novelty (N) | Claims | |
| Inventive step (IS) | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1 11 |
- 2 Citations and explanations
- see separate sheet

56

Section V

Reference is made to the following documents

D1 - WO0112161, disclosing fast disintegrating tablets

D2 - NILSSON P ET AL "PHYSICO-CHEMICAL ASPECTS OF DRUG RELEASE V THE IMPORTANCE OF SURFACE COVERAGE AND COMPACTION ON DRUG DISSOLUTION FROM ORDERED MIXTURES" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (AMSTERDAM), vol 45, no 1-2, 1988, pages 111-122

disclosing drug release in quick disintegrating tablets as a function of the choice of excipients, surface and compaction,

D3 - MATTSSON S ET AL "Formulation of high tensile strength rapidly disintegrating tablets Evaluation of the effect of some binder properties" S T P PHARMA SCIENCES 2001 FRANCE, vol 11, no 3, 2001, pages 211-220, disclosing ternary mixtures with compound, microcrystalline cellulose and superdisintegrant

D4 - US5904937, disclosing taste masked oral administration forms with microcrystalline cellulose,

D5 - US5686107, disclosing tablets with improved texture and taste

Although some of the cited prior art documents disclose oral preparations with the same ingredients, none of them shows the same ratios. Insofar the subject-matter of present claims 1-14 can be considered novel as required by the PCT Art 33(1) and (2)

D1, which is the closest prior art, discloses the same combination of ingredients in claim 14 (at least from a qualitative point of view) as in present claim 1, the difference is that claim 14 is silent about the amounts of said ingredients. It is also silent on the point whether mannitol is spray-dried or prepared according to another technique. Therefore, it would not be considered obvious for the skilled person to choose spray-dried mannitol or the ratios of claim 1, the presence of an inventive step can be acknowledged under Art, 33(1) and (3) PCT.

The wording "orally administered tablet" (instead of "tablet for oral administration" or similar) leaves in doubt whether claims 1-11 should fall under the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/15 03/02446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K47/26 A61K47/38 A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation in the abstract that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (names of data bases used, where practical, search terms used)

EPO-Internal WPI Data PAJ, MEDLINE, BIOSIS EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 12161 A (NOVARTIS CONSUMER HEALTH SA, MARTANI ROSA (FR)) 22 February 2001 (2001-02-22) page 11, line 12 - line 28 page 12, line 4 example 1 --- -/-	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but, nevertheless, later than the priority date claimed

T later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underlined the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2003

Date of mailing of the international search report

15/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patenthaus 2
NL - 2280 HV The Hague
Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 01 867 400 00
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorised officer

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/10 03/02446

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NILSSON P ET AL "PHYSICOCHEMICAL ASPECTS OF DRUG RELEASE V THE IMPORTANCE OF SURFACE COVERAGE AND COMPACTION ON DRUG DISSOLUTION FROM ORDERED MIXTURES" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (AMSTERDAM), vol 45, no 1-2, 1988, pages 111-122, XP009018006 ISSN 0378-5173 abstract page 112, right-hand column, line 26 -left-hand column, last line table 4 figure 2 page 120, left-hand column, line 24 -right-hand column, line 2	1-14
Y	MATTSSON S ET AL "Formulation of high tensile strength rapidly disintegrating tablets Evaluation of the effect of some binder properties" S T P PHARMA SCIENCES 2001 FRANCE, vol 11, no 3, 2001, pages 211-220, XP009018012 ISSN 1157-1489 abstract page 211, left-hand column, line 28 - last line page 211 right-hand column, line 30 -page 212, left-hand column, line 2 page 212, right-hand column, line 6,22,23 table 3 page 217, Section 3 2 figure 7 page 219, right-hand column, line 28 - line 48	1-14
A	US 5 904 937 A (VLADYKA JR RONALD S ET AL) 18 May 1999 (1999-05-18) example 6	1-14
A	US 5 686 107 A (RATNARAJ SHEILA ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) preparations 15AA, 3ASP, 7ASP	1-14

58

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No. PCT/15 03/02446

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112161 A	22-02-2001	AU 7275700 A	13-03-2001
		CA 2380449 A1	22-02-2001
		WO 0112161 A1	22-02-2001
		EP 1202716 A1	08-05-2002
		JP 2003506480 T	18-02-2003
		TR 200200313 T2	22-04-2002
		US 2002131998 A1	19-09-2002
US 5904937 A	18-05-1999	AU 1063799 A	27-04-1999
		BR 9812590 A	01-08-2000
		CA 2383177 A1	15-04-1999
		CN 1273527 T	15-11-2000
		EP 1027038 A1	16-08-2000
		JP 2001518491 T	16-10-2001
		NO 20001670 A	22-05-2000
		PL 339568 A1	18-12-2000
		WO 9917748 A1	15-04-1999
US 5686107 A	11-11-1997	NONE	

60

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable *Claudia M. Nawa*

Fecha

68
61

2020

Bogotá D C

Doctor(a) A
HUMBERTO RUBIO
Apoderado(a)
VITA CIENTÍFICA

11329

REFERENCIA	Radicación N°	04-119232
	Solicitud internacional	PCT/IB03/02446
	Fecha inicio fase nacional	2005-01-10'
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k Decisión 486)
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante cuando éste fuere una persona jurídica

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 10 Dic 2004