

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 016**

51 Int. Cl.:

**A61J 7/00** (2006.01)

**A61J 3/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**B29C 65/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2006 E 06772092 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 1893157**

54 Título: **Unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida**

30 Prioridad:

**03.06.2005 US 686976 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.11.2014**

73 Titular/es:

**TEVA WOMEN'S HEALTH, INC. (100.0%)  
400 Chestnut Ridge Road  
Woodcliff Lake, NJ 07677, US**

72 Inventor/es:

**CHOWDHURY, TAHSEEN A.;  
GABRIELSKI, EDWARD J. y  
BAKER, CHRISTOPHER H.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 520 016 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una forma de dosificación oral sólida unida a un mango usando vibraciones mecánicas de alta frecuencia. La presente invención también se refiere a un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo el procedimiento: (a) poner el mango en contacto con la forma de dosificación oral sólida, en el que un área de contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida forma una interfaz de conexión; (b) aplicar vibraciones mecánicas de alta frecuencia a la interfaz de conexión hasta que la forma de dosificación oral sólida en la interfaz de conexión alcance un estado fundido; y (c) enfriar la interfaz de conexión en un estado fundido para permitir la solidificación, uniendo así el mango a la forma de dosificación oral sólida.

**Técnica anterior**

15 Existen numerosas formas de administración de agentes activos para la administración de agentes activos a un sujeto. La mayoría de los agentes activos se administran tanto por (1) administración por vía oral al tubo gastrointestinal (GI) por comprimidos o cápsulas ingeribles como (2) mediante inyección. Ninguna de estas vías de administración son eficaces en todos los casos, y ambas vías de administración conllevan varias desventajas.

20 Para la administración por vía oral al tubo GI, una desventaja es que normalmente hay un retraso sustancial entre el tiempo de administración por vía oral y el momento en el que empieza el efecto terapéutico del agente activo. Otra dificultad encontrada en administrar agentes activos por vía oral al tubo GI es que las dosificaciones se preparan o determinan para su uso con un paciente "promedio". La mayoría de los agentes activos tienen efectos ampliamente variables sobre diferentes pacientes. El resultado puede ser dosificar por defecto o dosificar por exceso a un paciente particular.

25 Adicionalmente, hay desventajas asociadas a inyecciones. Muchos pacientes, particularmente niños y adultos geriátricos, tienen una aversión a las inyecciones. En algunos pacientes, esta aversión puede ser tan marcada que haga que el uso de inyecciones sea un grave problema. Como el intenso estrés psicológico puede agravar una afección debilitada del paciente, algunas veces no es deseable usar inyecciones si el paciente está gravemente enfermo o padece una afección o lesión debilitante.

30 Como una alternativa a la administración al tubo GI e inyecciones se ha usado la administración a la mucosa de la cavidad bucal. Una ventaja de la administración a la mucosa oral es que es un procedimiento de administración de agente activo no invasivo que puede administrarse por el cuidador o el paciente con molestia mínima. Además, la administración a la mucosa oral tiene mejor cumplimiento del paciente, menos riesgo de infección y menor coste que los procedimientos invasivos tales como inyección e implantación. También tiene un tiempo de aparición mucho más corto, es decir, el tiempo desde la administración hasta el efecto terapéutico, que la administración oral al tubo GI.

35 Un agente activo absorbido mediante la mucosa oral también evitará el metabolismo de primer paso, en el que el agente activo se metaboliza en el tubo GI e hígado. La administración de agentes activos mediante la mucosa oral no expone el agente activo a los jugos gástricos y digestivos intestinales. Ejemplos comerciales de formulaciones de agentes activos administradas mediante la mucosa oral incluyen Oralet<sup>®</sup> (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y Actiq<sup>®</sup> (Cefalon Inc., Salt Lake City, UT).

40 Se han descrito previamente formas de administración transmucosa orales, tales como comprimidos sublinguales, trociscos, pastillas para chupar, pastillas para chupar sobre un palo y parches bucales. La patente de EE.UU. n° 5.711.961 a Reiner y col. desvela un chicle para la administración de agentes activos. La administración transmucosa oral usando un parche bucal se desvela en la patente de EE.UU. n° 5.298.256 a Flockhart y col. Las pastillas para chupar y comprimidos se usan comúnmente para la administración transmucosa oral de agentes activos. Por ejemplo, los comprimidos sublinguales de nitroglicerina han estado en el mercado durante muchos años.

50 Una forma de dosificación oral sólida unida a un mango, también conocida como chupa chups, o pastilla para chupar sobre un palo, para la administración transmucosa de agente activo se desvela en la patente de EE.UU. n° 4.671.953. Además de ser no invasiva y proporcionar un procedimiento de administración particularmente fácil, la forma de dosificación oral sólida unida a un mango permite que un paciente o cuidador mueva la dosis dentro y fuera de la boca para valorar la dosis. Esta práctica se llama dosis y efecto, en la que un paciente o cuidador controla la administración de la dosis hasta que se logra el efecto terapéutico esperado. La práctica de dosis y efecto es particularmente importante para ciertos síntomas, tales como dolor, náuseas, enfermedad del movimiento y premedicación antes de anestesia debido a que cada paciente necesita una cantidad de medicación diferente para tratar estos síntomas. Una vez se administra la cantidad apropiada de agente activo, el paciente o cuidador puede sacarse la forma de dosificación oral sólida, deteniendo así la administración del agente activo para prevenir la sobredosis.

Un problema común con las formas de dosificación oral sólida medicada unidas a un mango es la posibilidad de que parte de la forma de dosificación oral sólida del dispositivo se desprenda del mango. Si la forma de dosificación oral sólida se desprende del mango, entonces puede ser más difícil de sacar y/o administrar el agente activo según se desee. También es problemática la posibilidad de que la forma de dosificación oral sólida que se desprende de su mango pudiera ser tragada en su totalidad, posiblemente produciendo una sobredosis del agente activo. Similarmente, una forma de dosificación oral sólida desprendida también podría convertirse en un riesgo de asfixia.

### Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida, según la reivindicación 1, aplicando vibraciones mecánicas de alta frecuencia. La invención también se refiere a un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo el procedimiento: (a) poner el mango en contacto con la forma de dosificación oral sólida, en el que un área de contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida forma una interfaz de conexión; (b) aplicar vibraciones mecánicas de alta frecuencia a la interfaz de conexión hasta que la forma de dosificación oral sólida en la interfaz de conexión alcanza un estado fundido; y (c) enfriar la interfaz de conexión en un estado fundido para permitir la solidificación, uniendo así el mango a la forma de dosificación oral sólida.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida usando vibraciones mecánicas de alta frecuencia. Se usan vibraciones mecánicas de alta frecuencia para fundir materiales usando fricción entre las partes en contacto, causando una fusión localizada entre al menos uno de los materiales. Las partes se mantienen entonces en contacto por presión hasta que el material se enfría y forma un enlace. La creación del enlace aumenta la unión de la forma de dosificación oral sólida al mango, reduciendo así la probabilidad de que la forma de dosificación oral sólida se desprenda del mango.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo el procedimiento unión del mango a la forma de dosificación oral sólida aplicando vibraciones mecánicas de alta frecuencia. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo el procedimiento: (a) poner el mango en contacto con la forma de dosificación oral sólida, en el que un área de contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida forma una interfaz de conexión; (b) aplicar vibraciones mecánicas de alta frecuencia a la interfaz de conexión hasta que la forma de dosificación oral sólida en la interfaz de conexión alcanza un estado fundido; y (c) enfriar la interfaz de conexión en un estado fundido para permitir la solidificación, uniendo así el mango a la forma de dosificación oral sólida. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación oral sólida unida a un mango hecha mediante el procedimiento de la presente invención.

El término "forma de dosificación oral sólida" se refiere a un objeto sólido de un tamaño que puede ponerse en una cavidad bucal, comprendiendo el objeto sólido una matriz que puede liberar un agente activo. En algunas realizaciones, la matriz puede estar sustancialmente libre de alérgenos y aditivos tales como aromatizantes sintéticos, colorantes, conservantes y alcoholes.

La forma de dosificación oral sólida puede comprender diversos materiales, en tanto que al menos uno de los materiales en la forma de dosificación sea fundible. Como se usa en el presente documento, "fundible" se refiere a la propiedad física del material de forma que el material puede someterse a un cambio físico, por ejemplo, de un estado sólido a un estado líquido, con un cambio en la temperatura. En algunas realizaciones, el material fundible puede fundirse a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C, o aproximadamente 40°C a aproximadamente 180 °C. En algunas realizaciones, el material fundible puede fundirse a una temperatura elevada de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C, o aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, el material fundible se somete a cambio físico a una temperatura que es al menos aproximadamente 25 °C por encima de la temperatura ambiente. "No fundible" significa todos los materiales farmacéuticamente aceptables que tienen un punto de fusión por encima de 220 °C y aquellos materiales que se descomponen en lugar de fundirse. En algunas realizaciones, el material fundible se resolidificará cuando el compuesto se devuelva a una temperatura por debajo de la temperatura a la que se produce la fusión. Como se usa en el presente documento, una forma de dosificación oral sólida que comprende un material fundible es un sólido o semisólido a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Estos materiales fundibles pueden clasificarse adicionalmente como tanto hidrófilos como hidrófobos.

Materiales hidrófilos fundibles adecuados para su uso en la presente invención incluyen povidona, polietilenglicol y mezclas de los mismos. Materiales hidrófilos fundibles adecuados para su uso en la presente invención incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, aceite vegetal hidrogenado y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la cantidad de material fundible, tanto hidrófilo, hidrófobo, como una mezcla de los mismos, presentes en la forma de dosificación oral es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 95 % del peso de la forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones, el material fundible presente en la forma de

dosificación oral es aproximadamente del 1 % a aproximadamente el 75 %, o aproximadamente del 1 % a aproximadamente el 55 %, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 35 %, o aproximadamente del 1 % a aproximadamente el 15 % del peso de la forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones, el material fundible es aproximadamente del 15 % del peso de la forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones, el material fundible presente en la forma de dosificación oral es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 60 %, o aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % del peso de la forma de dosificación oral sólida.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende una matriz libre de hidrato de carbono. En algunas realizaciones, la matriz libre de hidrato de carbono es povidona. En algunas realizaciones, la matriz libre de hidrato de carbono comprende un edulcorante artificial. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida es una "forma de dosificación oral sólida libre de azúcar" o "forma de dosificación oral sólida libre de hidrato de carbono". Los términos "forma de dosificación oral sólida libre de azúcar" o "forma de dosificación oral sólida libre de hidrato de carbono" se refieren a formas de dosificación que están sustancialmente libres de hidratos de carbono. Sustancialmente libres de hidratos de carbono significa que la forma de dosificación contiene menos de aproximadamente el 5,0 % en peso de hidrato de carbono. En algunas realizaciones, sustancialmente libre de hidratos de carbono significa que la forma de dosificación contiene menos de aproximadamente el 3 % en peso, o menos de aproximadamente el 2 % en peso, o incluso menos de aproximadamente el 1 % en peso de hidrato de carbono. En algunas realizaciones, el término sustancialmente libre de hidratos de carbono significa que la forma de dosificación no contiene hidratos de carbono. En algunas realizaciones, la forma de dosificación contiene menos de 0,5 g de hidratos de carbono por forma de dosificación. En algunas realizaciones, la matriz comprende una matriz que comprende hidrato de carbono. Como se usa en el presente documento, el término "hidrato de carbono" se refiere a compuestos que son aldehídos o cetonas polihidroxilados, o sustancias que dan tales compuestos tras la hidrólisis. Muchos, pero no todos, los hidratos de carbono tienen la fórmula empírica  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ . Algunos hidratos de carbono también pueden contener nitrógeno, fósforo o azufre como se describe en Lehninger: Principles of Biochemistry, W.H. Freeman and Company, 4<sup>a</sup> ed. (2005). Las clases principales de hidratos de carbono incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Las cuatro clases se consideran por la presente invención hidratos de carbono. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida que comprende una matriz de hidratos de carbono puede comprender almidón, sacarosa, fructosa, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida puede comprender un excipiente. En algunas realizaciones, el excipiente puede ser, pero no se limita a, un absorbente, agente de taponamiento, colorante, aromatizante, disolvente, agente de recubrimiento, agente de compresión directa, disgregante, deslizante, lubricante, opacificador, agente de suspensión, edulcorante, antiadherente, aglutinante, conservante, o combinaciones de los mismos.

El término "unido" se refiere a la fijación del mango a la forma de dosificación oral sólida. La fuerza del enlace de unión puede variar. En algunas realizaciones se requiere de aproximadamente 1 libra (4,4 N) a aproximadamente 70 libras (311,4 N) de fuerza para desprender el mango de la forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones se requiere de aproximadamente 5 libras (22,2 N) a aproximadamente 70 libras (311,4 N) de fuerza para desprender el mango de la forma de dosificación oral sólida. La fuerza del enlace de unión se determina por un "medidor de la fuerza de tracción", tal como un puesto de prueba serie TCD 201 MF de Chatillon y dinamómetro digital DFA-50 de Chatillon (Chatillon Force Measurement Systems, Largo, FL).

El término "mango" se refiere a cualquier característica del dispositivo, distinta en composición de la forma de dosificación oral sólida, que sobresale de la forma de dosificación oral sólida que permite que un individuo entre y saque la forma de dosificación oral sólida de una cavidad bucal. En algunas realizaciones, el término "mango" se refiere a un medio para sacar la forma de dosificación oral sólida de una cavidad bucal. En algunas realizaciones, el mango es rígido, por ejemplo, un palo o varilla. En algunas realizaciones, el mango es flácido, por ejemplo, un cordel o cuerda. El mango puede variar en forma. En algunas realizaciones, el mango es relativamente recto. En algunas realizaciones, el mango tiene forma de anillo. En algunas realizaciones, el mango es maleable y puede doblarse o alterarse para lograr una forma deseada. El mango puede variar en tamaño. En algunas realizaciones, si la forma de dosificación oral sólida se coloca dentro de la cavidad bucal de un sujeto, el mango es suficientemente grande para sobresalir fuera de la boca del sujeto. En algunas realizaciones, si la forma de dosificación oral sólida se coloca dentro de la cavidad bucal de un sujeto, el mango es suficientemente pequeño para residir en la cavidad bucal cuando la boca se cierra.

El término "interfaz de conexión" se refiere al área de contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones, la interfaz de conexión tiene un área de aproximadamente  $0,01 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $10 \text{ cm}^2$ . En algunas realizaciones, la interfaz de conexión tiene un área de aproximadamente  $0,1 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $1 \text{ cm}^2$ .

Los aparatos que generan vibraciones mecánicas de alta frecuencia son conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el aparato puede comprender un activador Branson 2000 AED y una fuente de alimentación Branson 2000 D (Branson, Danbury, CT). Un aparato para producir y transferir vibraciones mecánicas de alta frecuencia generalmente contiene cuatro partes: una fuente de alimentación, un convertor, un

dispositivo modificador de la amplitud (comúnmente llamado un impulsor) y una herramienta acústica conocida como el cuerno (o sonotrodo). En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia se crean usando una fuente de alimentación en estado sólido para cambiar la corriente eléctrica de 50/60 Hz a aproximadamente 15, 20, 30 ó 40 kHz de energía eléctrica. Esta energía eléctrica de alta frecuencia se suministra a un convertidor, que transforma la energía eléctrica en movimiento mecánico a altas frecuencias. El movimiento mecánico, es decir, la energía vibratoria, se transmite entonces mediante un impulsor modificador de la amplitud al cuerno. El cuerno transfiere esta energía vibratoria directamente a las partes que se ensamblan.

La distancia entre el cuerno y la interfaz de conexión pueden variar. En algunas realizaciones, la distancia entre el cuerno y la interfaz de conexión es aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100 cm. En algunas realizaciones, la distancia entre el cuerno y la interfaz de conexión es aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50 cm, aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25 cm, aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20 cm o aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10 cm. En algunas realizaciones, la distancia entre el cuerno y la interfaz de conexión es aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 cm. El cuerno puede comprender diversos materiales. En algunos ejemplos, el material del cuerno comprende aluminio o titanio.

En algunas realizaciones, la presión puede aplicarse para aumentar el contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida durante la aplicación de las vibraciones mecánicas de alta frecuencia. En algunas realizaciones, la presión es aproximadamente 1 psi (6,9 kPa) a aproximadamente 100 psi (689,5 kPa), o aproximadamente 2 psi (13,8 kPa) o aproximadamente 50 psi (344,7 kPa). En algunas realizaciones, la presión es aproximadamente 10 psi (68,9 kPa).

Pueden usarse diversas frecuencias en la presente invención. El término "alta frecuencia" se refiere a frecuencias por encima de 1 kHz. En algunas realizaciones, alta frecuencia se refiere a frecuencias de aproximadamente 1 kHz a aproximadamente 10 MHz. En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una frecuencia de aproximadamente 5 kHz a aproximadamente 100 kHz. En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una frecuencia de aproximadamente 15 kHz a aproximadamente 40 kHz. En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia son vibraciones ultrasónicas. El término "ultrasónico" se refiere a frecuencias de energía sonoras superiores al límite superior del intervalo de audición humano, aproximadamente 20 kHz. En algunas realizaciones, las frecuencias ultrasónicas son aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 1 MHz. En algunas realizaciones, las frecuencias ultrasónicas son aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 500 kHz, aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 200 kHz, o aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 50 kHz.

Pueden usarse diversos tipos de energía vibracional. En algunas realizaciones, las vibraciones de alta frecuencia son vibraciones lineales. Si se usan vibraciones lineales, se genera calor friccional moviendo una parte contra la otra bajo presión mediante un plano de desplazamiento lineal de la articulación o amplitud. Si se alcanza un estado fundido en la interfaz de conexión, la vibración se detiene. La presión de pinzamiento se mantiene brevemente mientras que el material fundido solidifica para formar un enlace. En algunas realizaciones, las vibraciones de alta frecuencia son vibraciones orbitales. Las vibraciones orbitales usan un accionamiento electromagnético para crear un movimiento circular relativo entre la forma de dosificación oral sólida y el mango. Este movimiento de velocidad constante genera calor, que eleva la temperatura del material en la articulación a su punto de fusión. El movimiento termina después de que se funda suficiente material. Entonces, el material fundido se solidifica y forma un enlace permanente.

Pueden usarse diversas amplitudes de oscilación en la presente invención. En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una amplitud de oscilación de 1  $\mu\text{m}$  a 1 cm. En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una amplitud de oscilación de 5  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una amplitud de oscilación de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .

La longitud de tiempo usada para aplicar las vibraciones de alta frecuencia depende de varios factores. Estos factores pueden incluir, pero no se limitan a, la composición de tanto el mango como la forma de dosificación oral sólida, la cantidad de presión aplicada a la superficie de separación, el tamaño de la interfaz de conexión entre el mango y la forma de dosificación oral sólida, la frecuencia de la vibración y la amplitud de la vibración. En algunas realizaciones, las vibraciones de alta frecuencia se aplican durante aproximadamente 1 milisegundo a aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, las vibraciones de alta frecuencia se aplican durante aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 10 segundos. En algunas realizaciones, las vibraciones de alta frecuencia se aplican durante aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos. En algunas realizaciones, las vibraciones de alta frecuencia se aplican durante aproximadamente 1 segundo.

Aplicando vibraciones mecánicas de alta frecuencia a la interfaz de conexión, la forma de dosificación oral sólida en la interfaz de conexión puede alcanzar un estado fundido. El término "estado fundido" se refiere al estado físico licuado de un material producido por calor.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende además un agente activo. Pueden usarse diversos agentes activos. En algunas realizaciones, el agente activo puede ser, pero no se limita a, metohexital, pentobarbital, tiamilal, tiopental, fentanilo, modafinilo, alfentanilo, sufentanilo, lofentanilo, carfentanilo, naloxona,

5 epam, lorazepam, midazolam, oxazepam, triazolam, droperidol, propanidida, etomidato, propofol, ketamina, diprivan, bretilio, captoprilo, clonidina, dopamina, enalapril, esmolol, furosemida, isosorbida, labetalol, lidocaína, metolazona, metoprolol, nadolol, nifedipina, nitroglicerina, nitroprusiato, propranolol, benzquinamida, meclizina, metoclopramida, proclorperazina, trimetobenzamida, clotrimazol, nistatina, carbidopa, levodopa, sucralfato, albuterol, aminofilina, beclometasona, difilina, epinefrina, flunisolida, isoetarina, HCl de isoproterenol, metaproterenol, oxtrifilina, terbutalina, teofilina, ergotamina, metisergida, propranolol, suloctidilo, ergonovina, oxitocina, desmopresina, acetato, lipresina, vasopresina, insulina, beta-endorfina, encefalinas, bradiquinina, angiotensina I, hormonas gonadotrópicas, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), calcitonina, hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, polisacáridos (tales como heparina), sales o ésteres de los mismos, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente activo es fentanilo o sal del mismo, por ejemplo, citrato de fentanilo, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente activo es fentanilo.

15 En la presente invención, el mango puede comprender diversos materiales. En algunas realizaciones, el mango comprende acetonitrilo, butadieno-estireno, un termoplástico, un termoplástico semi-cristalino, una olefina, un polímero termostático, un caucho termoplástico, un plástico compuesto, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el mango comprende un material no plástico, por ejemplo, un metal. En algunas realizaciones, el mango comprende un tramo de tubo.

20 La forma de dosificación oral sólida puede fabricarse por diferentes procedimientos. En algunas realizaciones, el agente activo se añade a una masa de caramelo fundida. La mezcla resultante puede entonces mezclarse minuciosamente para garantizar la apropiada distribución del agente activo dentro de la masa de caramelo fundida. La mezcla se vierte entonces mientras que todavía está fundida y se deja solidificar en una masa semi-sólida. En algunas realizaciones, la masa de caramelo caliente puede verterse en moldes, cuyo tamaño y forma puede determinarse según se desee.

25 La forma de dosificación oral sólida también puede prepararse por compresión directa, moldeo por inyección, liofilización u otras técnicas de procesamiento de sólidos. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida es una forma de dosificación comprimida. La forma de dosificación oral sólida se forma en ausencia de un mango, y luego el mango se pone en contacto con la dosificación oral sólida después. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida se forma con una cavidad. En algunas realizaciones, una porción del mango puede ajustarse dentro de la cavidad.

30 En algunas realizaciones, el procedimiento de preparación de una forma de dosificación oral sólida unida a un mango comprende además emplear un medio para alinear el mango y la forma de dosificación oral sólida. El medio para alinear se usa para poner el mango y la forma de dosificación oral sólida en el alineamiento correcto entre sí para garantizar el adecuado alineamiento repetible y para evitar el marcado durante la aplicación de la energía mecánica de alta frecuencia. Pueden usarse diversos medios para alinear el mango y la forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones, el medio para alinear puede ser, pero no se limita a, una clavija, manguito, lengüeta, ranura, o combinación de los mismos.

35 Habiendo descrito generalmente la invención, otro entendimiento puede obtenerse por referencia a los ejemplos proporcionados en el presente documento. Estos ejemplos son para fines de ilustración solo y no pretenden ser limitantes.

**Ejemplos**

40 **EJEMPLO 1**

Se preparó una forma de dosificación oral sólida libre de azúcar que comprende fentanilo usando la formulación de la Tabla 1.

TABLA 1

SL nº	COMPONENTES	mg/dosis
1.	Citrato de fentanilo, USP	0,6284
2.	Ácido cítrico, USP - Anhidro (polvo)	9,800
3.	Fosfato de calcio, tribásico, NF	828,0
4.	Povidona, USP ( <i>Plasdone K-29-32</i> )	100,0
5.	Polietilenglicol, NF (3350)	150,0
6.	Crospovidona, NF ( <i>Polyplasdone XL</i> )	200,0
7.	Fosfato de calcio dibásico anhidro, USP ( <i>A-Tab</i> )	549,6

SL nº	COMPONENTES	mg/dosis
8.	Aceite vegetal hidrogenado, NF Tipo I ( <i>Lubritab</i> )	50,0
9.	Fosfato de sodio dibásico, USP (seco)	31,00
10.	Polvo de aspartamo, NF ( <i>polvo Nutrasweet®</i> )	36,00
11.	Aroma de naranja natural y artificial N-C 884,114 (POLVO)	30,00
12.	Estearato de magnesio, NF	15,00
13.	Agua purificada, USP	*
<b>Peso total por dosis</b>		2000,00

\* El agua purificada se excluye de la formulación final.

5 Se añadieron fosfato de calcio tribásico y una disolución acuosa de citrato de fentanilo a una mezcladora de alta velocidad Collette (Gral 120010) y se mezclaron a baja velocidad. Entonces se añadió fosfato de calcio tribásico mezclado con aceite vegetal hidrogenado a la mezcladora y el contenido se volvió a mezclar. A continuación se pulverizó una disolución acuosa de povidona sobre el contenido en la mezcladora y entonces el contenido volvió a mezclarse.

10 Entonces, la mezcla se descargó de la mezcladora, se pasó a través de un Co-Mill y se secó en una secadora de lecho fluidizado. El polvo seco resultante se pasó a través de un tamiz y se dispuso de nuevo en una mezcladora de alto cizallamiento Collette. Entonces se añadieron aspartamo, ácido cítrico, polietilenglicol, fosfato de calcio dibásico anhidro y aromatizante a la mezcladora y el contenido se mezcló. Finalmente se añadieron estearato de magnesio y crospovidona a la mezcladora y el contenido se volvió a mezclar. Entonces, el polvo resultante se comprimió para formar una forma de dosificación transmucosa oral.

#### EJEMPLO 2

15 Un mango, hecho de acetonitrilo-butadieno-estireno, se soldó ultrasónicamente a la forma de dosificación oral sólida del Ejemplo 1. La soldadura ultrasónica se realizó aplicando vibraciones de alta frecuencia al mango durante un segundo usando un actuador Branson 2000 AED y fuente de alimentación Branson 2000 D. Los parámetros del actuador Branson 2000 AED y una fuente de alimentación Branson 2000 D se encuentran en la Tabla 2. Estos parámetros se basan en una máquina de 30 kHz con un convertor de 1500 vatios (CA30) y usando un impulsor de 1:2,5.

20

TABLA 2

Variable del instrumento	Parámetro
PSI del aire	10 lb (44,5 N)
Energía	30 julios
Amplitud	30 %-40 %
Amplitud del pre-disparador	25 %-40 %
Velocidad de bajada	15
Tiempo de mantenimiento	1 segundo
Fuerza del disparador	10 lb (44,5 N)
Tiempo	6 segundos

25 Las vibraciones, a través de la superficie y fricción intramolecular, produjeron un aumento brusco en la temperatura en la interfaz de conexión entre el mango y la matriz del chupa-chups, haciendo que se fundiera la matriz alrededor de la interfaz de conexión. Cuando las vibraciones se detuvieron, el material de la matriz del chupa-chups solidificó, produciendo una soldadura entre el mango y la matriz del chupa-chups. Una vez se había solidificado la matriz del chupa-chups, la fuerza del enlace de unión fue 44,9 libras (199,7 N), como se ha determinado usando un puesto de prueba serie TCD 201 MF de Chatillon y un dinamómetro digital DFA-50 de Chatillon.

## EJEMPLO 3

Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende fentanilo usando la formulación de la Tabla 3.

TABLA 3

SL nº	COMPONENTES	mg/dosis
1.	Citrato de fentanilo, USP	0,6284
2.	Azúcar glas, USP	1255
3.	Dextratos, NF hidratados (EMDEX®)	598,59
4.	Ácido cítrico, USP - Anhidro (granular)	9,8
5.	Fosfato de sodio dibásico, USP (seco)	31,00
6.	Almidón pregelatinizado, NF ( <i>National 1551</i> )	80,0
7.	Aroma de frambuesa	10,0
8.	Estearato de magnesio, NF	15,00
9.	Agua purificada, USP	*
	<b>Peso total por dosis</b>	2000,0

\* Se excluye el agua purificada de la formulación final.

- 5 Se mezclaron el azúcar y el almidón pregelatinizado en una mezcladora de alto cizallamiento Collette (Gral 10) a baja velocidad. El fentanilo y el ácido cítrico se disolvieron en agua, y luego se pulverizaron sobre la mezcla de azúcar/almidón mientras que se mezclaban. Entonces, la mezcla resultante se molió en húmedo, se sometió a secado en lecho fluidizado y luego se molió en húmedo en un Fitzmill. La mezcla molida seca se mezcló con los restantes componentes usando una mezcladora en V. Entonces, el polvo resultante se comprimió para formar una forma de dosificación oral sólida. La forma de dosificación oral sólida (sin el mango unido) puede usarse como pastilla para chupar.

## EJEMPLO 4

- 15 Un mango, hecho de acetonitrilo-butadieno-estireno, se soldó ultrasónicamente a la forma de dosificación oral sólida del Ejemplo 3 usando un activador Branson 2000 AED y una fuente de alimentación Branson 2000 D. Los parámetros del activador Branson 2000 AED y la fuente de alimentación Branson 2000 D se encuentran en la Tabla 4. Estos parámetros se basan en una máquina de 30 kHz con un convertor de 1500 vatios (CA30) y usando un impulsor de 1:2,5.

TABLA 4

Variable del instrumento	Parámetro
PSI del aire	10 lb (44,5 N)
Energía	30 julios
Amplitud	20 %-35 %
Amplitud del pre-disparador	20 %-35 %
Velocidad de bajada	15
Tiempo de mantenimiento	1 segundo
Fuerza del disparador	10 lb (44,5 N)
Tiempo	6 segundos

- 20 Las vibraciones hicieron que se fundiera la matriz alrededor de la interfaz de conexión. Cuando las vibraciones se detuvieron, el material de la matriz del chupa-chups solidificó, produciendo una soldadura entre el mango y la matriz

del chupa-chups. Una vez se había solidificado la matriz del chupa-chups, la fuerza del enlace de unión fue 57,4 libras (255,3 N), como se ha determinado usando un medidor de fuerza de tracción serie TCD 201 MF de Chatillon y un dinamómetro digital DFA-50 de Chatillon.

5 Estos ejemplos ilustran posibles procedimientos de la presente invención. Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a algunas realizaciones de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la materia que se han presentado a modo de ejemplo solo, y no limitación, y pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalles en su interior sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Así, la anchura y alcance de la presente invención no debe limitarse por ninguna de las realizaciones a modo de ejemplo anteriormente descritas, pero deben definirse solo según las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de unión de un mango a una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo el procedimiento:
  - (a) poner un mango en contacto con una forma de dosificación oral sólida, en el que un área de contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida forma una interfaz de conexión;
  - 5 (b) aplicar vibraciones mecánicas de alta frecuencia a la interfaz de conexión hasta que la forma de dosificación oral sólida en la interfaz de conexión alcanza un estado fundido; y
  - (c) enfriar la interfaz de conexión en un estado fundido para permitir la solidificación, uniendo así el mango a la forma de dosificación oral sólida.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la interfaz de conexión tiene un área de aproximadamente 0,01 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 10 cm<sup>2</sup>.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las vibraciones mecánicas de alta frecuencia se generan por un cuerno, y en el que la distancia entre el cuerno y la interfaz de conexión es aproximadamente 1 µm a aproximadamente 25 cm.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que presión se aplica para aumentar el contacto entre el mango y la forma de dosificación oral sólida durante la aplicación de las vibraciones mecánicas de alta frecuencia.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la presión es aproximadamente 1 psi (6,9 kPa) a aproximadamente 100 psi (689,5 kPa).
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las vibraciones mecánicas de alta frecuencia son vibraciones ultrasónicas.
- 20 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que las vibraciones ultrasónicas son vibraciones lineales.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que las vibraciones ultrasónicas son vibraciones orbitales.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una frecuencia de aproximadamente 5 kHz a aproximadamente 100 kHz.
- 25 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una frecuencia de aproximadamente 15 kHz a aproximadamente 40 kHz.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una amplitud de oscilación de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 300 µm.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las vibraciones mecánicas de alta frecuencia tienen una amplitud de oscilación de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 100 µm.
- 30 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación oral sólida comprende un agente activo.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el agente activo es fentanilo, citrato de fentanilo, o combinaciones de los mismos.
- 35 15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mango comprende acetonitrilo, butadieno-estireno, un termoplástico, un termoplástico semi-cristalino, un polímero termostático, una olefina, un caucho termoplástico, un metal, un plástico compuesto, o una mezcla de los mismos.
16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación oral sólida es una forma de dosificación comprimida.
- 40 17. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación oral sólida es una forma de dosificación moldeada.
18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mango es una varilla rígida.
19. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las vibraciones de alta frecuencia se aplican durante aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 10 segundos.
- 45 20. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además emplear un medio para alinear el mango y la forma de dosificación oral sólida.

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el medio para alinear está seleccionado del grupo que consiste en una clavija, manguito, lengüeta, ranura, o combinación de los mismos.

22. Una forma de dosificación oral sólida unida a un mango hecha mediante el procedimiento de la reivindicación 1.