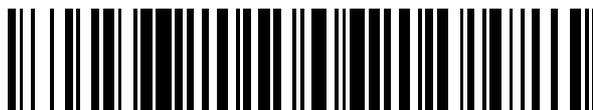


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 852**

51 Int. Cl.:

A61J 3/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

F26B 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10718551 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2424485**

54 Título: **Proceso de formación de un comprimido y aparato adecuado para la aplicación de dicho proceso**

30 Prioridad:

29.04.2009 US 173631 P
29.04.2009 EP 09159040

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2016

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

MIDDELBEEK, HANS ALMER y
SMIT, JOZEFUS A. C.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 558 852 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

Proceso de formación de un comprimido y aparato adecuado para la aplicación de dicho proceso

5 **Campo general de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso de preparación de un comprimido de disgregación rápida que contiene una sustancia medicinal.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conoce un proceso de preparación de comprimidos de disgregación rápida (también denominados en la presente memoria descriptiva "comprimidos de disgregación"), entre otros, a partir del documento US 5.384.124 asignado a Farmalyoc. En el proceso conocido, se forma una pasta que comprende una o más sustancias medicinales, pasta que se divide mecánicamente en dosis unitarias que tienen una forma y un volumen bien definidos, mediante la distribución de la pasta en cavidades de forma y tamaño predeterminados, cavidades que están presentes en un elemento de soporte de cloruro de polivinilo. Tras la distribución de la pasta, el elemento de soporte se dispone en un liofilizador, y se liofiliza la pasta. De esta manera, se forma cada dosis unitaria en un comprimido. La ventaja del proceso de liofilización no es solo que la sustancia medicinal se convierte en una forma muy estable, sino que también se obtiene una forma de dosificación sólida que se deshace al entrar en contacto con un líquido. En particular, si originariamente la pasta se basaba en agua como disolvente de soporte (el término "disolvente" incluye cualquier medio líquido que pueda servir como vehículo para otras sustancias), dicho comprimido normalmente se disgregaría al entrar en contacto con el agua. Dicha forma de dosificación es, por ejemplo, particularmente adecuada para las comprimidos que tienen que disgregarse rápidamente cuando se ingieren por vía oral (por ejemplo, comprimidos que contienen sustancias medicinales que pierden su actividad al pasar por el canal gástrico) o para comprimidos que se usan para constituir *in situ* un medicamento para la administración oral o parenteral (es decir, en el sitio de administración, inmediatamente antes de la administración real).

Se pueden usar varias sustancias medicinales y/o combinaciones de las mismas como principio activo de un comprimido de disgregación rápida, tales como, por ejemplo, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianas, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, antimaláricos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, antipsicóticos, agentes antiprotozoos, antirreumáticos, agentes anti tiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, bloqueadores β , agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de la histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, analgésicos opioides, proteínas, péptidos, fármacos recombinantes, hormonas sexuales, anticonceptivos, espermicidas, estimulantes, etc.

El método que se conoce se usa ampliamente en la industria de las Ciencias Biológicas (véase, por ejemplo, "Orally disintegrating tablets: an overview of melt-mouth tablet technologies and techniques" de Deepak Kaushik, Harish Dureja y T. R. Saini, Maharishi Dayanand University y Shri G.S. Institute of Technology and Science, según lo publicado en "Tablets and Capsules", 30 de julio de 2004). En particular, las tecnologías tales como Zydis (Catalent Pharma Solutions, Somerset, NJ, EE.UU.) y Lyoc (Laboratoires Farmalyoc, Maisons-Alfort, Francia) usan dicho proceso conocido. Por lo general, la pasta o la formulación líquida inicial se preparan y se administran en un envase de blíster preformado. A continuación, dicho envase, es decir, el material presente en el envase, se congela y se somete a liofilización para retirar el agua. Las estructuras resultantes son inherentemente muy porosas y se disgregan rápidamente cuando entran en contacto con la saliva.

De hecho, el método conocido es muy ventajoso en tanto en cuanto se pueden preparar comprimidos que se disgregan muy rápidamente (comprimidos que también se conocen como comprimidos de fusión rápida o FMT), que presentan mejores características farmacocinéticas en comparación con las formulaciones sólidas orales de referencia, una mayor biodisponibilidad, muestran un mejor cumplimiento por parte del paciente y menos efectos secundarios (ver "Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies" de Luca Dobbetti, en *Pharmaceutical Technology Drug Delivery*, 2001, pág. 44-50). Las desventajas conocidas son que los comprimidos tienen una estabilidad mecánica relativamente baja y un alto coste de producción. Sin embargo, se cree que dichas desventajas son inherentes debido al proceso de liofilización usado. La liofilización requiere un equipo costoso, y conduce inherentemente a comprimidos menos estables mecánicamente en comparación, por ejemplo, con las técnicas tradicionales de compresión. Por ello, el proceso conocido tiene lugar mediante el uso del envase de comprimidos final (es decir, el envase de blíster) como un vehículo a lo largo de todo el proceso. Esto significa inherentemente que se ha de ajustar cada etapa de producción de manera que se pueda usar en combinación con dicho envase en particular. Esto limita la libertad de operación de las diversas etapas de fabricación y, por lo tanto, aumenta aún más el precio de coste. Sin embargo, dadas las ventajas de los productos liofilizados como comprimidos de disgregación, el precio de coste inherentemente elevado del proceso de fabricación es aceptado por el fabricante.

Cabe señalar que, en la técnica, se conocen otros métodos de obtención de comprimidos de disgregación rápida. Por ejemplo, los documentos WO 93/12770 y US 2006/0057207 (ambos asignados a Pfizer Inc.) describen un método en el que los comprimidos se conforman de forma activa sobre prácticamente toda su superficie mediante la compresión de los microgránulos congelados en un molde cerrado. Así pues, dicho método conocido difiere de la obtención de manera pasiva de una forma de comprimido, por ejemplo, mediante el uso de una forma obtenida de manera pasiva que se produce a través de la mera acción de la gravedad y la tensión superficial. De esta manera, se puede obtener fácilmente una forma predeterminada de una manera controlada. No obstante, dicho método tiene la desventaja de que se requiere un montaje de troquel y punzón bastante complejo que tiende a tener fugas de la formulación líquida desde la cavidad (es decir, desde el molde cerrado). Además, los microgránulos congelados tienden a pegarse bien al troquel o al punzón debido al uso de fuerzas de compresión. De hecho, una ventaja es que al comprimir los microgránulos congelados, se obtienen buenas propiedades mecánicas que permiten extraer el microgránulo congelado de la cavidad de manera íntegra.

A la luz de los documentos WO 97/48383, US 5.382.437 y EP 0 450 141, se conocen otros métodos en los que la formulación líquida se dispone encima, en cavidades abiertas de un elemento sólido que está a temperatura ambiente, tras lo que se coloca dicho elemento en un congelador, normalmente durante 30-60 minutos. Esto parece ser ventajoso, ya que la formulación líquida, en concreto, llenará muy bien la cavidad, conduciendo a un microgránulo congelado de un tamaño y de una forma que corresponden exactamente al tamaño y a la forma de la cavidad, conduciendo así a una forma de microgránulo predecible. Sin embargo, las desventajas son que, con dicho método, se ha de producir un ciclo de refrigeración-calefacción, y también que todo el proceso es relativamente lento. Además, existe el riesgo de perder líquido de la cavidad tras llenarlas con la formulación líquida (baja viscosidad).

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención llegar a un proceso de obtención de un comprimido de disgregación rápida usando la liofilización como tecnología básica, que tenga un precio de coste por comprimido significativamente reducido, mientras que, al mismo tiempo, tenga excelentes propiedades de disgregación. Con este fin, se ha ideado un proceso de acuerdo con el campo general de la invención que se ha mencionado anteriormente en el presente documento, que comprende las etapas de proporcionar una formulación líquida que comprenda la sustancia medicinal; proporcionar un elemento sólido que tenga, formada en el mismo, al menos una cavidad; enfriar el elemento sólido a una temperatura inferior a una temperatura de congelación de la formulación; llenar la cavidad con la formulación líquida; solidificar la formulación mientras se encuentra en la cavidad para formar un microgránulo sólido que comprenda la sustancia medicinal sin conformar de manera activa toda la superficie del microgránulo; extraer el microgránulo de la cavidad y secar el microgránulo al vacío, obteniéndose el comprimido. El solicitante encontró que, sorprendentemente, es posible conservar las ventajas del método conocido, aumentando a la vez de manera significativa la libertad del proceso de fabricación, permitiéndose así una reducción significativa del precio de coste por comprimido, en primer lugar, mediante el llenado de una cavidad abierta con una formulación líquida que comprenda la sustancia medicinal (lo que también cubre el llenado de la cavidad con dos o más subformulaciones separadas que, juntas, forman la formulación líquida que contiene la sustancia medicinal) y, a continuación, la congelación de la formulación líquida en dicha cavidad para formar un microgránulo sólido, simplemente dejando la formulación líquida en la cavidad previamente enfriada, sin aplicar ninguna herramienta de conformación activa, de manera que sea posible obtener con un microgránulo congelado sin compresión que tenga una forma (en el extremo abierto de la cavidad) constituida simplemente por las fuerzas gravitacionales y la tensión superficial (un menisco), sacando el microgránulo congelado fuera de la cavidad, y tras ello, secando el microgránulo (por ejemplo, en un aparato de liofilización). También se encontró que es particularmente ventajoso tener el elemento sólido a una temperatura inferior a la temperatura de congelación de la formulación al llenar la cavidad. A primera vista, esto parece una desventaja. La formulación líquida, en concreto, empezará a solidificarse inmediatamente después de entrar en contacto con la pared de la cavidad, conduciendo, en teoría, a un microgránulo congelado de un tamaño y de una forma que no se corresponden con el tamaño ni con la forma de la cavidad, lo que conduce a un proceso de congelación no controlado y, por lo tanto, a una forma de microgránulo impredecible. Sin embargo, el solicitante encontró que, para una temperatura inferior a la temperatura de congelación de la formulación líquida, se puede encontrar una velocidad de llenado que sea lo suficientemente rápida para contrarrestar la congelación inmediata del líquido, simplemente porque la cantidad de calor presente en el flujo de la formulación líquida puede contrarrestar la extracción de calor simplemente mediante el elemento sólido frío, o al menos una parte adecuada de la extracción de calor. En general, el nuevo proceso es más fácil de controlar, pues se puede mantener la temperatura del elemento sólido al mismo nivel, mientras que, con los métodos de la técnica anterior, tiene que haber un ciclo de refrigeración-calefacción. Además, el proceso es más rápido. El calor se extrae al llenar la cavidad. Además, hay un menor riesgo de perder líquido de la cavidad, ya que el líquido se enfriará muy rápido tras entrar en la cavidad y, por lo tanto, mostrará inmediatamente un aumento de la viscosidad.

En dicho nuevo proceso, el envase de comprimidos final no necesita participar en ninguna de las etapas del proceso. Por lo tanto, no solo se puede usar un envase barato convencional, sino que, además, cada una de las etapas de fabricación puede tener lugar con herramientas optimizadas para su tarea. Con el proceso de la técnica anterior, por ejemplo, cuando se usa un envase de blíster como vehículo para los comprimidos en un liofilizador, se han de ajustar las circunstancias de secado a la cantidad de calor relativamente baja que se puede transferir a

través del envase (de plástico). Esto puede aumentar significativamente la carga térmica (por ejemplo, una alta temperatura local) en cada comprimido durante la etapa de secado y también puede aumentar significativamente el tiempo de procesamiento necesario.

5 Otra ventaja importante del presente método es que los comprimidos del producto envasado final no están presentes en el molde en el que se han formado. Con el método de la técnica anterior conocido, entre otros, a partir del documento US 5.384.124, los microgránulos se forman en el envase de blíster que sirve como molde. Sin embargo, los microgránulos permanecen en sus moldes durante todo el proceso, hasta que se transforman en los comprimidos presentes en sus envases finales. Por lo tanto, existe un alto riesgo de que los comprimidos se peguen más o menos a la pared del blíster y solo se puedan retirar mediante la aplicación de considerables fuerzas mecánicas. Esto, en combinación con el hecho de que los comprimidos liofilizados inherentemente no son demasiado estables (en comparación con los comprimidos clásicos fabricados por compresión), a menudo da lugar a comprimidos que se rompen incluso antes de poderse administrar. Esto puede conducir a que los comprimidos no se puedan usar o a la administración de muy poco principio activo a un paciente.

15 Otra ventaja importante del presente proceso es que no es necesario que la etapa de congelación tenga lugar en el propio liofilizador. En el proceso conocido a partir del documento US 5.384.124, la etapa de congelación tiene lugar en el liofilizador, ya que, en cualquier caso, la pasta está presente en el envase de blíster. Sin embargo, en el proceso conocido, la extracción de calor de la pasta para su congelación requiere un tiempo relativamente prolongado. En el presente método, mediante la solidificación de la formulación líquida en una etapa separada, en una determinada cavidad, y tras ello, la extracción del microgránulo congelado de la cavidad y su sometimiento a una acción de liofilización en una etapa adicional, es posible realizar la congelación inicial de una manera significativamente más eficaz.

25 Sin embargo, otra ventaja sustancial de la presente invención es que la etapa de obtención de los microgránulos congelados sólidos no depende de la capacidad de secado disponible. Dado que la disposición de los microgránulos congelados es completamente independiente de la etapa de secado, es posible producir los microgránulos por separado y, por ejemplo, almacenarlos hasta que se pueda disponer de la capacidad de secado. En particular, cuando la sustancia medicinal es de origen biológico, es importante transformar por completo un lote de formulación líquida que contenga dicha sustancia en microgránulos congelados, independientemente de la capacidad de secado de la que se disponga en ese momento.

35 Con respecto a los métodos de troquel y punzón conocidos por la técnica anterior, el presente método tiene la importante ventaja de que no sufre fugas de formulación líquida de la cavidad. Dado que la formulación líquida simplemente se deja congelar en la cavidad abierta sin conformar de manera activa toda la superficie del microgránulo, por ejemplo, mediante la aplicación de fuerzas de compresión u otras técnicas de moldeo activas que conformen la superficie del microgránulo, no hay riesgo de que la formulación líquida sea presionada fuera de la cavidad. Además, hay un riesgo significativamente inferior de adherencia de los microgránulos a cualquiera de las partes usadas para conformar de manera activa el microgránulo. Sorprendentemente, resultó que simplemente dejando que la formulación líquida se congelara, sin aplicar ninguna fuerza de compresión, el microgránulo todavía pudo tener suficiente resistencia mecánica para ser sacado de la cavidad para su posterior procesamiento tal como la liofilización.

45 La presente invención se basa en varios reconocimientos, siendo el primero que el producto liofilizado final puede ser no demasiado estable mecánicamente, pero que el producto intermedio congelado, sorprendentemente, no sufra esta desventaja a pesar del hecho de que este producto congelado no esté comprimido. Esto abre posibilidades para la manipulación mecánica adicional del microgránulo intermedio. Sin embargo, dicha manipulación en el proceso Farmalyoc conocido no tiene sentido, ya que el microgránulo congelado ya está presente en el liofilizador en su envase de blíster final. No obstante, el solicitante llegó a una segunda visión, en concreto, que la etapa de secado de este proceso conocido es muy ineficaz debido principalmente al hecho de que cuando se usa el envase de comprimidos final como vehículo en el liofilizador, el espacio de secado no se usa adecuadamente (cada comprimido toma una cantidad relativamente amplia de espacio, ya que los comprimidos no pueden estar en una relación contigua en el envase). Este uso ineficaz del liofilizador en el proceso conocido es inherente, pero se puede superar separando la etapa de congelación y la etapa de secado mediante el uso de un vehículo para la etapa de congelación que difiera del vehículo usado en la etapa de secado.

60 Cabe señalar que la presente invención también se refiere a un sistema para realizar un proceso según lo descrito anteriormente en el presente documento, que comprende un elemento provisto de múltiples cavidades, una unidad de llenado para llenar cada cavidad con una formulación líquida que comprende una sustancia medicinal, una unidad de refrigeración para enfriar el elemento por debajo de una temperatura de congelación de la formulación, de modo que se puede formar un microgránulo sólido que comprende la sustancia medicinal en cada cavidad tras la congelación de la formulación líquida, un elemento de empuje para empujar los microgránulos fuera de su cavidad respectiva y una cámara para secar los microgránulos en un vacío para formar comprimidos que se disgreguen al entrar en contacto con un líquido.

65 La invención también se refiere a un envase (es decir, un producto con envase estanco que se puede usar para

actividades comerciales tales como la venta a un usuario final) que comprende un recipiente que tiene en su interior al menos un comprimido de disgregación rápida que contiene una sustancia medicinal, en el que el comprimido se forma en una cavidad usando un método de acuerdo con la presente invención, siendo la cavidad diferente del recipiente en el que está envasado el comprimido. Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, una importante ventaja de la presente invención es que los comprimidos del producto envasado final no están presentes en el molde en el que se han formado, lo que casi excluye la posibilidad de que un comprimido se pegue a su blíster del envase final. Esta casi exclusión mejora la comodidad de manejo de los comprimidos por un médico, DVM, paciente o similar. El recipiente puede ser, por ejemplo, una taza con una tapa, un vial, una jeringa, un blíster con una tira para desprender o presionar, etc.

Definiciones

Un comprimido es una forma de dosificación sólida, por ejemplo, para las administraciones oral, rectal o parenteral directas o para la administración indirecta, por ejemplo, tras la mezcla con un material de soporte, en particular, un líquido, para la administración en una forma disuelta o dispersa. Un comprimido se puede distinguir de un polvo o de gránulos finos en que el comprimido se puede manipular manualmente de forma individual. Un tamaño mínimo de longitud de un comprimido es de 1 mm, preferentemente de 2 mm, más preferentemente de 4 mm y, normalmente, (pero no necesariamente) de entre 4 y 20 mm.

Un comprimido de disgregación oral es un comprimido liofilizado que se disgrega al entrar en contacto con la saliva, por ejemplo, en la cavidad oral, en 60 segundos, preferentemente en 30 segundos, más preferentemente en 10 segundos.

La criodesecación o liofilización es un proceso usado en la creación de un preparado estable de una sustancia mediante la congelación de una formulación líquida que contiene la sustancia y la eliminación sustancial del líquido congelado al vacío.

Un vacío es aire u otro gas a una presión reducida (por debajo de la atmosférica).

Disgregarse es perder la unidad y reducirse en fragmentos. El término "disgregarse" engloba la disolución (que tiene fragmentos a nivel molecular).

La disgregación rápida significa la disgregación que comienza tras el contacto con un líquido, en particular, agua a 37 °C, y se completa en 60 segundos, preferentemente en 30 segundos, más preferentemente en 10 segundos.

Una sustancia medicinal es cualquier sustancia que se puede usar para tratar una enfermedad o un trastorno, es decir, para ayudar en la prevención, la mejora o la curación de la enfermedad o del trastorno. Dicha sustancia puede ser, por ejemplo, un compuesto químico o biológico, tal como una proteína o un péptido natural o sintético, un (poli)sacárido o cualquier otra molécula orgánica o inorgánica, un microorganismo vivo o muerto, un parásito vivo o muerto, etc.

Una temperatura de congelación de una formulación líquida es una temperatura a la que la consistencia de la formulación se transforma de líquido a sólido, es decir, una consistencia que puede soportar una fuerza externa sin un cambio de forma.

Un material conductor de calor es un material que tiene un coeficiente de transferencia de calor de al menos 1 W/mK (vatios por metro-kelvin).

No adhesivo significa la capacidad de resistirse a la adherencia.

Un material cristalino es un material que puede formar cristales tras la solidificación en condiciones de equilibrio.

Un gelificante es un agente que es capaz de formar una red de moléculas dentro de un líquido para proporcionar al líquido la consistencia de un gel, es decir, que tiene al menos alguna capacidad autoportante (no siendo un líquido de flujo libre en todas las circunstancias). El término gelificante también engloba un agente que comprende dos o más compuestos o materiales diferentes, siendo cada uno capaz de formar una red de moléculas dentro de un líquido.

Realizaciones de la invención

En una realización del proceso de acuerdo con la invención, la formulación se enfría mediante la extracción de calor de la formulación a través de una pared de la cavidad por conducción. Esto significa que al menos la mayor parte (más del 50 %) del calor que se va a extraer para congelar la formulación, se extrae por conducción a través de la pared de la cavidad. Preferentemente, más del 80 % hasta prácticamente el 100 % del calor se extrae por conducción a través de la pared de la cavidad. En los procesos conocidos, casi todo el calor es extraído por convección, en particular, usando gas de nitrógeno que se desplaza alrededor de la formulación líquida para extraer

el calor hasta que se solidifica la formulación y se transforma en un microgránulo congelado. Aunque la convección se puede usar adecuadamente para congelar la formulación líquida, el solicitante encontró que cuando se usa conducción, al tener un material conductor de calor alrededor de al menos parte de la formulación líquida, el proceso de enfriamiento puede proporcionar un microgránulo con estabilidad mecánica ventajosa, por ejemplo, una resistencia mecánica adecuada y/o una baja friabilidad, manteniendo sus propiedades de disgregación rápida a un nivel adecuado. La razón de esto no está clara, pero puede deberse al hecho de que la extracción del calor por conducción proporciona un proceso de enfriamiento más eficaz y, por tanto, significativamente más rápido, lo que conduce a una disposición diferente de las moléculas que constituyen el microgránulo. Puede muy bien ser que un proceso de enfriamiento significativamente más rápido conduzca a un proceso de solidificación que proporcione un producto final más amorfo, dando lugar a un producto final menos vulnerable. Debido al efecto señalado, un comprimido obtenido de acuerdo con la presente realización del presente proceso es idealmente adecuado para un comprimido de disgregación oral (para la administración a seres humanos o animales). Dicho comprimido cumple idealmente múltiples demandas, por ejemplo, suficiente resistencia mecánica para la manipulación manual (para permitir una fácil extracción de un comprimido de un envase y permitir poner el comprimido en la boca de un paciente), posee opcionalmente propiedades mucoadhesivas (por ejemplo, de modo que un comprimido se deshará en la boca y no alcanzará el estómago), sin ser pegajoso con el fin de no obstaculizar la manipulación del comprimido, tiene un sabor aceptable y proporciona una disgregación muy rápida (de modo que, por ejemplo, se puedan obtener altos niveles de sustancia medicinal en sangre). La formulación líquida usada para la fabricación de los comprimidos puede contener opcionalmente aditivos tales como, por ejemplo, tensioactivos u otras sustancias que se pueden usar para dar al comprimido final las propiedades útiles para el uso específico del comprimido. Dichas sustancias pueden ser, por ejemplo, colorantes, edulcorantes u otros agentes modificadores del sabor o agentes enmascarantes, conservantes, agentes colorantes, modificadores del pH o cualquier otra sustancia que sea compatible con el resto de los constituyentes del comprimido, y si es necesario, farmacéuticamente aceptables para el paciente previsto.

Se observa que, en los métodos de la técnica anterior, se puede extraer una pequeña cantidad de calor de la formulación líquida a través de la pared del blíster. Sin embargo, esto no se califica como extracción de calor por conducción en el sentido de la presente invención, ya que el material del envase de blíster es un plástico que normalmente tiene un coeficiente de transferencia de calor de 0,1 a 0,2 W/mK, lo que significa inevitablemente que la mayor parte del calor se extrae por otros medios distintos de la conducción (en concreto, convección).

En una realización, el volumen del microgránulo es superior a un volumen máximo de una gotita libre de la formulación líquida a una temperatura y presión usadas al llenar la cavidad. En dicha realización, el microgránulo es superior a una sola gotita libre de la formulación líquida. Dicha realización es ventajosa en la obtención de comprimidos de un tamaño que se puede manejar fácilmente manualmente, basado en una formulación líquida de la que una sola gotita libre solo sería tan grande como, por ejemplo, de 50 μ l. Por ejemplo, si la formulación líquida está basada en agua como disolvente (líquido de soporte), una sola gotita libre a una temperatura de 20 °C y una presión de 1 atmósfera es de aproximadamente 50 μ l. Después de la congelación y el secado de dicha gotita, el diámetro será de aproximadamente 2,3 mm. Este es bastante bajo para la manipulación manual. Se prefiere la fabricación de comprimidos de mayor tamaño. En la técnica anterior, esto se consigue mediante la transformación de la formulación líquida en una formulación que permita la obtención de gotitas de hasta 1 ml. Para ello, sin embargo, se requiere todo tipo de aditivos para dar a la formulación líquida una consistencia similar a un gel. Estos aditivos no solo hacen el proceso de producción más complejo, sino que también deben tenerse en cuenta al evaluar la compatibilidad con el paciente, por ejemplo, un ser humano o una mascota. Aunque la congelación de una sola gotita tiene ventajas para el proceso, fue mérito de los solicitantes descubrir que la constitución de un microgránulo de un volumen que corresponde al volumen de múltiples gotitas individuales conduce a condiciones menos rigurosas para los constituyentes de la formulación líquida, simplemente porque, en la formulación, tienen que estar presentes menos compuestos.

En una realización adicional, la velocidad a la que se llena la cavidad con la formulación líquida se selecciona de manera que la superficie de la parte del microgránulo que está en la cavidad antes de la extracción del microgránulo de dicha cavidad es, en esencia, una impresión negativa de la superficie de la cavidad. Se encontró que es posible seleccionar una velocidad de llenado de manera que la superficie del microgránulo, al menos la parte que está contigua a la cavidad, sea, en esencia, una impresión negativa de la superficie de la cavidad (significando "en esencia" al menos tan lejos como sea visible por el ojo humano a simple vista). Cuando la velocidad de llenado es inferior a dicha velocidad, se formará una superficie desigual del microgránulo, dado que el fluido que entra en la cavidad se solidificará antes de que pueda humedecer por completo la superficie de la cavidad. La humectación completa se encuentra particularmente adecuada no solo para formar microgránulos de buen aspecto y suaves y, por tanto, comprimidos, sino que también esto da la oportunidad de formar un logotipo o cualquier otro medio de identificación en el comprimido (por ejemplo, un logotipo de la parte comercial que lleva el comprimido al mercado o cualquier otra impresión). Para ello, es necesario tener una imagen especular de la impresión en la pared de la cavidad (ya sea positiva, es decir, aplicada en la parte superior de la pared, o negativa, es decir, destinada a la pared).

En otra realización, una sección transversal de la parte del microgránulo que se encuentra en la cavidad es menor que una sección transversal de la cavidad en su entrada. En dicha realización, el microgránulo se puede extraer

fácilmente de la cavidad, por ejemplo, simplemente empujando o tirando del microgránulo fuera de la cavidad, usando una fuerza mecánica, la presión del aire, la gravedad etc.

- 5 En otra realización más, el volumen de la cavidad es menor que el volumen del microgránulo. En los métodos de la técnica anterior, se selecciona una cavidad que corresponde exactamente al tamaño y a la forma del comprimido que se va a formar. Sorprendentemente, sin embargo, el solicitante encontró que se puede usar una cavidad que tenga un volumen inferior al del comprimido que se va a formar. En dicha realización, el microgránulo se proyecta a partir de la superficie del elemento, fuera de la cavidad. Esto es posible, entre otros factores, porque la formulación líquida se enfría rápidamente por el contacto conductor con el elemento frío. Esto ayuda a asegurar que se pueda formar un microgránulo que incluso sobresalga de la cavidad. Una ventaja de dicha realización particular es que el microgránulo se puede retirar de manera relativamente fácil de la cavidad, pues la superficie de contacto entre el microgránulo y la cavidad es pequeña en comparación con un microgránulo que está completamente encerrado por o hundido en la cavidad. Otra ventaja de dicha realización es que se puede proporcionar una discontinuidad en el aspecto físico del microgránulo correspondiente al sitio de transición entre la cavidad y el espacio abierto sobre la cavidad. Dado que el microgránulo formado sobresale de la cavidad, se puede proporcionar una discontinuidad en la forma del microgránulo a la entrada de la cavidad. Dicha discontinuidad se puede usar para distinguir el comprimido de otros comprimidos (siendo así, por ejemplo, una alternativa para un logotipo comercial, icono o color), o se puede usar para proporcionar propiedades mecánicas ventajosas.
- 10
- 15
- 20 En una realización preferida, el volumen de la cavidad es inferior al 50 % del volumen del microgránulo. En dicha realización, más de la mitad del microgránulo sobresale fuera del elemento en el que se forma la cavidad. Esto facilita mucho la extracción del microgránulo. Un volumen mínimo para garantizar una extracción de calor de la formulación líquida adecuada en la práctica es del aproximadamente 15 %, preferentemente del aproximadamente 20 %.
- 25
- 30 En una realización, se toma una medida para apoyar el desprendimiento automático del microgránulo de la pared de la cavidad. El desprendimiento automático, es decir, sin intervención mecánica de ningún tipo, reduce significativamente las posibilidades de que un microgránulo sea dañado tras retirarlo de su cavidad correspondiente. En una realización en la que la cavidad está formada en un elemento sólido, el desprendimiento automático está soportado por el mantenimiento de la temperatura del elemento sólido adecuadamente por debajo de la temperatura de congelación de la formulación líquida. Se ha encontrado que para cada formulación líquida, se puede encontrar una temperatura que sea tan baja que genere una velocidad de contracción del microgránulo suficiente para inducir el desprendimiento automático del microgránulo de la pared de la cavidad. Para una formulación líquida a base de agua, la temperatura debe ser de al menos $-193,15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($80\text{ }^{\circ}\text{K}$) por debajo del punto de congelación de la formulación, por lo tanto, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferentemente, la diferencia es de aproximadamente 100-120 grados hasta incluso 196 grados. La diferencia necesaria depende de la constitución de la formulación, pero se puede encontrar simplemente aumentándola desde 0 hasta que se proporcione el desprendimiento automático. Dicho desprendimiento se puede reconocer fácilmente ya que, tras el desprendimiento automático, el microgránulo se puede retirar simplemente de la cavidad usando solamente fuerzas gravitacionales (girando el elemento boca abajo). En otra realización, el desprendimiento automático se mantiene proporcionando a la pared de la cavidad una superficie antiadherente por medios químicos y/o medios físicos. Los medios químicos comúnmente conocidos para la obtención de una superficie antiadherente son, por ejemplo, los recubrimientos con un alto contenido de flúor (Teflon[®], por ejemplo) o de alto contenido de silicona. Los medios físicos son, por ejemplo, estructuras en forma de hoja de loto o nanopins comúnmente conocidos. Una superficie antiadherente tiene la ventaja adicional de que el microgránulo se puede formar en una cavidad muy superficial. Sin embargo, tiene la desventaja de que la humectación completa de la superficie para formar una impresión negativa de la pared de la cavidad es inherentemente difícil de lograr.
- 35
- 40
- 45
- 50 En una realización, el microgránulo se extrae de la cavidad mediante la aplicación de una fuerza de empuje en el microgránulo. Se ha encontrado que la aplicación de una fuerza de empuje, a pesar del riesgo inherente de dañar mecánicamente el microgránulo congelado, proporciona excelentes resultados con respecto a la retirada de un microgránulo de la cavidad manteniendo su forma intacta. La ventaja de una fuerza de empuje frente a, por ejemplo, una corriente de gas de soplado es que el empuje se puede realizar con un elemento mecánico limpio, mientras que una corriente de aire tiene problemas inherentes de esterilidad. En una realización preferida, el microgránulo se empuja fuera de la cavidad usando una fuerza dirigida tangencialmente. Se encontró que una fuerza tangencial, aunque menos directa, tiene la ventaja de que hay menos impacto mecánico en el microgránulo, a la vez que se mejora incluso el proceso de retirada. Mediante la aplicación de una fuerza tangencial, el microgránulo puede empezar a girar en su cavidad, lo que conducirá a la retirada fácil y fiable sin dañar el microgránulo.
- 55
- 60 En una realización, se disponen múltiples microgránulos en un lecho empaquetado antes de que los microgránulos se sequen al vacío. En dicha realización, los microgránulos no se secan mientras están dispuestos en una sola capa, sino que se empaquetan para formar parte de un lecho de múltiples capas. De este modo, la etapa de secado, que puede tener lugar en un liofilizador, se realiza con una eficacia significativamente superior. Sin embargo, dado que el proceso de secado depende, entre otras cosas, de la transferencia de calor a través del lecho, el número de capas se limitará a 2 o 3. En una realización adicional, por lo tanto, los microgránulos se envasan en un recipiente conductor de calor que tiene un fondo y paredes laterales, y se proporciona una fuente de calor sobre una capa
- 65

superior de los microgránulos empaquetados, fuente de calor que tiene una superficie dirigida a una capa superior del lecho, superficie que tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, tras lo que los microgránulos se someten al vacío mientras que, al mismo tiempo, calientan al menos la parte inferior del recipiente y dicha superficie para proporcionar calor a las partículas y mantener el secado de los microgránulos. En dicha realización, el número de capas del lecho se puede aumentar para que sea superior a 3. El coeficiente de emisividad (generalmente indicado como ϵ), en este sentido, es la proporción de la energía radiada por la superficie con respecto a la energía radiada por un verdadero cuerpo negro a la misma temperatura. Es una medida de la capacidad de absorción y radiación de energía. Un verdadero cuerpo negro tendría una $\epsilon = 1$, mientras que cualquier superficie real u objeto tendría una $\epsilon < 1$. La emisividad es un valor numérico y no tiene unidades. Al tener un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, la superficie calentada radia cantidades relativamente altas de calor a las partículas. La emisividad en el sentido de la presente invención es la emisividad media establecida a cuatro temperaturas diferentes de la superficie, en concreto, 55, 60, 65 y 70 °C. La emisividad se puede medir mediante el uso de equipos de medición de la emisividad como los que se encuentran disponibles en el mercado, tales como el Modelo 205WB de Advanced Fuel Research Inc., East Hartford, CT, EE.UU. Dicho equipo, sin embargo, es muy caro. Como alternativa, como se conoce comúnmente, una manera muy simple de medir la emisividad es calentar la superficie y una superficie con una emisividad conocida hasta la misma temperatura según lo determinado por un termopar. A continuación, se lee la temperatura de las dos superficies con un pirómetro de infrarrojos convencional. La diferencia en las dos mediciones de temperatura de infrarrojos se debe a la diferencia en las emisividades de las superficies (véase también "Applied Optics", Vol. 13, n.º 9, septiembre de 1974).

Como se ha mencionado en el presente documento con anterioridad, una realización del método de acuerdo con la presente invención es específicamente ventajosa para la obtención de los denominados comprimidos bucodispersables (en concreto, la realización en la que la formulación se enfría mediante la extracción de calor de la formulación a través de una pared de la cavidad por conducción). En una realización de dicho proceso específico de obtención de ODT, la formulación comprende un material de soporte cristalino que es sólido a temperatura ambiente y un gelificante. Un soporte cristalino tiene la ventaja de que se puede formular fácilmente en una formulación líquida, y que ofrece buenas propiedades mecánicas al comprimido. El gelificante se incorpora para mejorar aún más las propiedades mecánicas del comprimido. Los ejemplos de materiales de soporte adecuados son azúcares tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y azúcares cíclicos tales como ciclodextrina, sales inorgánicas tales como fosfato sódico, cloruro sódico y silicatos de aluminio, aminoácidos que normalmente tienen de 2 a 12 átomos de carbono, tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina. El gelificante puede ser cualquier agente que sea capaz de formar una red de moléculas dentro de un fluido para proporcionar al fluido la consistencia de un gel. Dicho agente puede comprender proteínas de alto peso molecular u otros polímeros, pero también se puede basar en pequeñas moléculas que pueden formar redes a través de la recombinación de las moléculas pequeñas en cadenas largas (como se conoce, entre otros, por el documento US 6.471.758). El gelificante tiene la ventaja de que las moléculas grandes proporcionan estabilidad mecánica adicional al comprimido final. Los ejemplos típicos de gelificantes son gelatinas, dextrinas y proteínas de semillas de soja, trigo y psyllium, gomas tales como guar, agar, goma arábica, xantana y carragenina, polisacáridos, alginatos, carboximetilcelulosas, pectinas, polivinilpirrolidona, etc.

En una realización adicional, la formulación comprende un 3 o más por ciento en peso del material cristalino y aproximadamente un 4 por ciento en peso del gelificante. Por lo general, la cantidad de un material de soporte cristalino en una formulación para obtener un ODT se mantiene por debajo del 3 por ciento en peso. Para el gelificante, se usa una cantidad del aproximadamente 4 por ciento en peso. El solicitante encontró que cuando se usa un 3 o más por ciento en peso del soporte cristalino y, al mismo tiempo, se usa aproximadamente un 4 por ciento en peso del gelificante, sorprendentemente se obtiene a una alta resistencia mecánica del comprimido final en combinación con muy buenas propiedades de disgregación.

En una realización, el gelificante comprende un material no gelificante, preferentemente un material derivado del colágeno, tal como una gelatina. Un material no gelificante es un material que, a una concentración del 4 % (p/p) en una formulación líquida (en particular, agua) y a una temperatura a la que dicha formulación líquida se usa con fines de administración (en el presente caso, para el relleno de cavidades a temperatura ambiente, 20 °C), no forma un gel en dicha formulación líquida cuando se deja en estado estacionario durante 24 horas. Aunque el gelificante, en principio, es capaz de formar un gel en un líquido, hemos encontrado que es ventajoso seleccionar un gelificante que no forme, o al menos no completamente, un gel en la formulación líquida al llenar la cavidad (esto se puede lograr simplemente seleccionando un gelificante que se disuelva en la formulación líquida a dicha temperatura en lugar de formar una red de moléculas gelificantes en el fluido). Esto simplifica la administración de la formulación líquida, dada la viscosidad menos alta y/o el comportamiento menos no newtoniano de la formulación líquida. Tras la administración, al bajar la temperatura del gelificante, se formará un gel. En una realización preferida, el material derivado del colágeno es una gelatina que tiene un peso molecular medio en peso de 2×10^4 g/mol (que tiene, por tanto, un peso medio real de entre 15.000 y 25.000 g/mol). El solicitante encontró que el uso de dicho gelificante puede dar lugar a comprimidos menos pegajosos, y también, a comprimidos que tengan muy buenas propiedades de disgregación, manteniendo a la vez una resistencia mecánica adecuada a pesar del peso molecular relativamente bajo del gelificante. Gelati Sol P (Gelita, Eberbach, Alemania) es un buen ejemplo de dicho gelificante.

Ejemplos específicos de la invención

La invención se explicará ahora en más detalle usando los siguientes ejemplos no limitantes.

- 5 La Figura 1 muestra esquemáticamente una bandeja de cavidades y el elemento de refrigeración correspondiente para su uso en un método de obtención de microgránulos congelados.
La Figura 2 muestra esquemáticamente las partes básicas de un aparato de obtención de microgránulos congelados.
La Figura 3 es una vista esquemática en planta superior de las partes del aparato representado en la Figura 2.
- 10 La Figura 4 representa esquemáticamente una aguja de llenado en combinación con la cavidad correspondiente.
La Figura 5 muestra esquemáticamente una cámara de secado para su uso en el presente método y sistema.
La Figura 6 muestra esquemáticamente un aparato de ensayo de tracción para el establecimiento de la resistencia al aplastamiento de un comprimido.
La Figura 7 muestra esquemáticamente un envase que contiene un comprimido de acuerdo con la invención.
- 15 La Figura 8 muestra esquemáticamente un dispositivo para medir la estabilidad de los comprimidos cuando se presionan a través de un papel de aluminio.
La Figura 9 muestra esquemáticamente ejemplos de comprimidos que se presionan a través de un papel de aluminio.
- 20 Ejemplo 1: Obtención de comprimidos con un componente vacunal.
Ejemplo 2: Obtención de comprimidos que contienen un fármaco químico.
Ejemplo 3: Establecimiento de la estabilidad mecánica de un comprimido.
Ejemplo 4: Forma alternativa de establecer la estabilidad mecánica de un ODT.

25 Figura 1

La Figura 1A muestra esquemáticamente una bandeja 100 de cavidades y el elemento de refrigeración correspondiente 105 para su uso en un método de obtención de microgránulos congelados. La bandeja 100 de cavidades es una placa sólida de acero (de acero inoxidable, grado 316L) con un espesor de 6 mm. En la placa, se forman tres filas (102, 103 y 104) de cavidades 101. La Figura 1B muestra un ejemplo de un primer tipo de cavidad. La cavidad 101 mostrada tiene una forma esférica, un radio r de 2,9 mm y una profundidad d de 2,1 mm. En dicha cavidad, se puede formar un microgránulo esférico 30 con un volumen de aproximadamente 100 μl (que tiene un radio de aproximadamente 2,9 mm). Otro ejemplo, que se puede usar para comprimidos de mayor tamaño, se muestra en la Figura 1B. Esta cavidad 101' también es esférica, tiene un radio r de 4,9 mm y una profundidad de 4,0 mm. En dicha cavidad, se puede formar un microgránulo esférico 30' con un volumen de aproximadamente 500 μl (que tienen un radio de aproximadamente 4,9 mm). De hecho, también se pueden proporcionar otros tamaños (por ejemplo, entre 50 μl y 1.000 μl) y formas para, por ejemplo, obtener un microgránulo achatado (también conocido como con forma de "M&M" o "Smartie"), un microgránulo con forma de huevo, un microgránulo ovalado (en forma de zepelín), etc. En particular, se puede formar un microgránulo achatado en una cavidad achatada que tenga una longitud y una anchura de 6,0 mm y una profundidad de 3,3 mm mediante la administración de un volumen de aproximadamente 300 μl .

La bandeja 100 descansa bajo fuerzas gravitacionales sobre el elemento de refrigeración 105 (en una realización alternativa, la bandeja se puede sujetar al elemento de refrigeración 105). Este elemento es una caja hueca de acero inoxidable, que tiene una altura de aproximadamente 6 cm. La caja 105 tiene una entrada 106 y una salida 107. A través de la entrada 106, se puede suministrar nitrógeno líquido (indicado por la flecha A) a una temperatura de aproximadamente $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. En la salida 107, el nitrógeno (una mezcla de líquido y gas) sale de la caja 105 (indicado por la flecha B). De esta manera, la bandeja 100 se puede enfriar adecuadamente para obtener un proceso de solidificación muy rápido cuando se dispensa una formulación líquida en una (o más) de las cavidades 101. Dependiendo, entre otros parámetros, de la temperatura de la formulación líquida, de la temperatura del aire circundante, del flujo de nitrógeno y de la velocidad a la que se producen los microgránulos sólidos, se puede obtener una temperatura de equilibrio de entre $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-145\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la bandeja 100 en la distribución mostrada.

Figura 2

55 La Figura 2 muestra esquemáticamente las partes básicas de un aparato de obtención de microgránulos congelados. Se pueden observar la misma bandeja 100 y el mismo elemento de refrigeración 105 representados en la Figura 1. En la parte delantera (corriente abajo de la bandeja 100), se muestra un recipiente de plástico negro 15, recipiente que tiene asas 16 para manejarlo manualmente. Dicho recipiente 15 se coloca directamente contra el elemento de refrigeración 105. El recipiente se enfría hasta una temperatura de aproximadamente $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ al tener su soporte (no mostrado) enfriado mediante el uso de nitrógeno líquido. En el otro lado de la bandeja 100 (lado de corriente arriba), se muestra un elemento colector 120, elemento que está dividido en tres compartimentos 121, 122 y 123. Dicho elemento se desplaza sobre la superficie de la bandeja 100 (con un espacio de aproximadamente 0,2 mm entre la parte inferior del elemento 120 y la superficie de la bandeja 100) en la dirección C, y empuja los microgránulos congelados fuera de sus cavidades. Estos microgránulos se recogen en cada uno de los compartimentos 121, 122 y 123, y se llevan, en última instancia, al recipiente 15. Unida al elemento colector 120, a

través de los soportes 131, está la unidad de dispensación 130. Esta unidad comprende tres agujas 132, 133 y 134, correspondientes a las filas de cavidades 102, 103 y 104 respectivamente. Las agujas se usan para dispensar la formulación líquida en cada una de las cavidades. La formulación líquida se suministra a cada una de las agujas a través de los tubos 152, 153 y 154 respectivamente.

5 Cuando se maneja el dispositivo, la atmósfera se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 15 °C usando gas nitrógeno seco. Debido a esta temperatura relativamente alta de la atmósfera circundante, es posible manejar una formulación líquida a base de agua en y alrededor del aparato sin el riesgo de que la formulación se congele en los tubos 152, 153, 154 ni en las agujas 132, 133 y 134. Se usa gas nitrógeno seco para evitar la cristalización del agua en el hielo en las diversas partes que se mantienen por debajo de 0 °C. En esta configuración, la bandeja 100 tendrá una temperatura de equilibrio de aproximadamente -125 °C. El elemento colector 120 tiene una temperatura de aproximadamente -35 °C, y el recipiente 15 tendrá una temperatura de aproximadamente -45 °C.

15 El proceso comienza con el movimiento del elemento 120 en la dirección C hasta que las agujas coinciden con las primeras cavidades (corriente arriba). A continuación, el movimiento del elemento 120 se detiene temporalmente, y las tres primeras cavidades se llenan con la formulación líquida. Cuando se ha terminado, el elemento 120 se desplaza hacia adelante hasta que las agujas coinciden con las tres siguientes cavidades. Entonces, se llenan estas cavidades con la formulación líquida. Este proceso continúa hasta que todas las cavidades se han llenado con la formulación líquida. A continuación, el elemento 120 se eleva un poco (aproximadamente 25 mm) y vuelve a su posición original en la parte de corriente arriba de la bandeja 100. A continuación, el elemento 120 se desplaza de nuevo hacia delante en la dirección C mostrada. Esta vez, el elemento se encontrará con los microgránulos congelados en cada una de las cavidades. Los microgránulos son empujados fuera de sus cavidades y recogidos en los compartimentos 121, 122 y 123 respectivamente. En este proceso, cada microgránulo puede permanecer entre 20 y 90 segundos en su cavidad (desde el llenado hasta que son empujados hacia afuera, dependiendo, entre otras cosas, del tamaño del microgránulo: cuanto mayor es el microgránulo, más largo será el proceso de solidificación). Al mismo tiempo, corriente arriba del elemento 120, las cavidades vacías se rellenan como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Este proceso continúa hasta que el recipiente 15 se llena adecuadamente con microgránulos congelados.

30 **Figura 3**

La Figura 3 es una vista esquemática en planta superior de partes del aparato representado en la Figura 2. En esta vista esquemática, se muestra la disposición interna del elemento colector 120. Cada compartimento 121, 122 y 123 comprenden una pared inclinada interior 141, 142 y 143 respectivamente. Cada una de estas paredes está inclinada con respecto a la dirección de desplazamiento C con un ángulo de 10 °. Las paredes golpean los microgránulos congelados y los empujan fuera de sus cavidades. Como todas las paredes están inclinadas, los microgránulos son expulsados con una fuerza dirigida tangencialmente. Esto tiene la ventaja de que los microgránulos son más o menos girados fuera de sus cavidades. Se ha observado que esto reduce significativamente el riesgo de que los microgránulos se dañen. Cuando son empujados hacia fuera, los microgránulos se recogen en la parte posterior de los compartimentos, en este caso, en los redondeles 161, 162 y 163 respectivamente. En la posición corriente abajo del elemento 120 (recipiente 15 adyacente) los microgránulos caerán automáticamente al recipiente 15.

Figura 4

45 La Figura 4 representa esquemáticamente una aguja de llenado en combinación con la cavidad correspondiente. La aguja 132 tiene una punta 232. Dicha punta 232 está dispuesta para tener una posición vertical con respecto a la superficie de la bandeja 100, de manera que la punta coincida con la parte más superior del microgránulo 30 que se va a formar en la cavidad 101. Desde esta posición, la cavidad se llena con la formulación líquida. La velocidad de llenado se puede ajustar para obtener cualquier proceso de llenado deseado. Por ejemplo, cuando se selecciona una velocidad muy baja, se formará un microgránulo con forma bastante irregular, entre otras cosas, porque el fluido no podrá mojar completamente la pared de la cavidad. Cuando se selecciona una velocidad suficientemente alta, se puede obtener una humectación completa. Esta velocidad depende, entre otros factores, de la temperatura real del fluido en el momento del llenado de la cavidad, de la temperatura de pared de la cavidad, de la viscosidad del fluido, etc. Para cada formulación, dicha velocidad se puede determinar mediante la realización de experimentos de rutina. Una vez llenada la cantidad necesaria de la formulación líquida, la aguja se sigue desplazando a la siguiente cavidad. Sin embargo, se prefiere el uso de un tiempo de espera, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 segundos, entre el momento en que toda la formulación se ha dispensado y el momento en que la aguja empieza a desplazarse de nuevo. Esto puede evitar la perturbación mecánica del microgránulo administrado. Se observa que, en este ejemplo concreto, se representa un microgránulo esférico 30. Sin embargo, también se pueden formar otras formas. En cualquier caso, la posición óptima para la punta se encuentra justo en la parte más superior del microgránulo que se forme.

Figura 5

65 En la Figura 5, se representa esquemáticamente un liofilizador (aparato de criodesecación). Dicho liofilizador podría ser, por ejemplo, el Christ Epsilon 2-12D disponible en Salm en Kipp, Breukelen, Países Bajos. El liofilizador 1

comprende un alojamiento 2 y múltiples estantes 3. El Epsilon 2-12D comprende 4 + 1 estantes, por cuestiones de conveniencia, tres de estos estantes (en concreto, los estantes 3a, 3b y 3c) se muestran en la Figura 1. Cada uno de estos estantes está provisto de un elemento calefactor 5 (indicado con números 5a, 5b y 5c respectivamente) para calentar de manera uniforme los estantes 3. El calentamiento se controla haciendo uso de la unidad de procesamiento 10. El alojamiento está conectado a una unidad de bomba 11 para proporcionar una presión baja adecuada dentro del alojamiento 2. El interior del alojamiento se puede enfriar hasta una temperatura tan baja como de -60 °C mediante el uso de la unidad de refrigeración 12, que contiene, en particular, un condensador (de hecho, es el condensador que se mantiene a aproximadamente -60 °C el que actúa como una fuerza impulsora para la condensación del hielo sublimado). Los estantes 3a y 3b están provistos de placas negras de PTFE 8 y 8' fijadas a su parte inferior. El coeficiente de emisividad de estas placas es de 0,78. Mediante el contacto íntimo entre estas placas negras y los estantes, estas placas se pueden calentar casi hasta la misma temperatura que los propios estantes. De esta manera, las placas 8 se pueden considerar una fuente de calor además de los propios estantes 3.

Situados en los estantes están los recipientes 15 y 15'. Estos recipientes están hechos de un material conductor del calor, en este caso, tereftalato de polietileno relleno de negro de carbono. Los recipientes están en un contacto conductor del calor con los estantes en los que descansan. En la disposición mostrada, los recipientes están llenos de microgránulos congelados 30 que forman, de este modo, un lecho 29 de microgránulos empaquetados en cada recipiente. Mediante el calentamiento de los estantes, las partículas pueden recibir calor a través de la parte inferior y las paredes laterales calentadas de los recipientes, y por irradiación desde las placas calentadas 8 y 8', respectivamente. Se observa que cada recipiente 15 tiene una anchura y una longitud de aproximadamente 20 a 30 cm y una altura de aproximadamente 4 cm. La altura del lecho empaquetado tras llenarse el recipiente normalmente es de 1,5 a 3 cm. Esto conduce a valores típicos para una relación de aspecto del lecho de entre $20/3 \approx 7$ a aproximadamente $30/1,5 = 20$. Sin embargo, también se puede usar la disposición en monocapas de los microgránulos.

Figura 6

La Figura 6 muestra esquemáticamente un aparato de ensayo de tracción para el establecimiento de la resistencia al aplastamiento de un comprimido. Esta figura es una vista lateral esquemática de un aparato de ensayo de tracción LR5K Plus (disponible en Lloyd Instruments, RU), con una celda de carga 400, para ensayar la resistencia al aplastamiento de un comprimido de 30. Para ello, el comprimido 30 está siendo sometido a una fuerza de carga con la varilla 401 mientras descansa sobre el soporte 300.

Figura 7

En la Figura 7, se muestra esquemáticamente un envase 500 que contiene un comprimido de acuerdo con la invención. El envase 500 comprende una base rectangular y varios blíster 501 que contienen los comprimidos 30 en su interior. El envase de blíster puede ser de despegar, en el que se puede despegar una capa (no mostrada) fijada a la base rectangular para abrir cada uno de los blíster y extraer el respectivo comprimido. Además, en particular cuando la estabilidad mecánica del comprimido es suficiente, la capa puede ser de un tipo más convencional (a menudo, de papel de aluminio), en la que cada comprimido es presionado a través de la capa.

Figura 8

La Figura 8 muestra esquemáticamente un dispositivo alternativo para establecer la estabilidad mecánica de un ODT. Con este dispositivo, se muestra la propensión de los comprimidos liofilizados para permanecer intactos tras presionarlos a través de un papel de aluminio. Los troqueles 3001 y 3002 son unidades que contienen orificios cilíndricos de diámetro 13. Se coloca una lámina de aluminio 3005 con un espesor de 5 μm entre los troqueles y se cubren con un anillo de caucho 3003 para evitar el movimiento del papel de aluminio. Se coloca un comprimido liofilizado 30 sobre el papel de aluminio y se puede presionar a través del papel de aluminio usando una varilla de vidrio 4001, ejerciendo una fuerza manual sobre la varilla. Tras presionar los comprimidos a través del papel de aluminio, se pueden recoger bien comprimidos enteros o fragmentos de comprimidos debajo del troquel 3002.

Figura 9

La Figura 9 muestra ejemplos de comprimidos o fragmentos de comprimidos tras realizar el ensayo de medición de la propensión a permanecer intactos tras presionarlos a través de un papel de aluminio. La Figura 9a muestra comprimidos 30 que permanecen intactos cuando se presionan a través de un papel de aluminio de 5 μm . La Figura 9b muestra comprimidos 30 que se fragmentan al someterlos al mismo ensayo.

Ejemplo 1

Para obtener comprimidos para la formulación vacunal, se cosechó virus vivo a partir de huevos. Se mezcló el fluido alantoideo que contenía el virus (ya sea IB o ND; véase la Tabla 2) con un estabilizador. El estabilizador se conoce a partir del documento WO2006/094974 A2 y, en particular, se describe en la Tabla 5 de dicha solicitud de patente (con un contenido de glicina de 160 g/l). También se describe el método de adición del estabilizador en dicha

solicitud de patente, en concreto, en el esquema general de la parte introductora del apartado de "Ejemplos", en la página 24.

5 Se usa una placa que tiene tres filas de cavidades de acuerdo con la Figura 1B. En cada una de estas cavidades, se dispensan aproximadamente 100 μ l de formulación líquida en aproximadamente 0,3 segundos. La formulación iniciará la congelación inmediatamente después de entrar en contacto con la pared de la cavidad. Sin embargo, transcurren aproximadamente 15 segundos antes de que el microgránulo se congele del todo, de modo que se pueda manipular mecánicamente. Tras ello, los microgránulos (que tienen un diámetro de aproximadamente 10 5,7 mm) se presionan fuera de las cavidades (como se explica en combinación con las Figuras 2 y 3) y se transfieren al recipiente de liofilización 15.

Los microgránulos congelados (que tienen una temperatura de aproximadamente menos 45 $^{\circ}$ C) se disponen en el recipiente 15 en forma de un lecho empacado con una relación de aspecto de aproximadamente 15. Entonces, se disponen múltiples recipientes en el liofilizador (véase la Figura 5), que previamente se ha llevado a una temperatura de aproximadamente -35 $^{\circ}$ C. El liofilizador se somete al siguiente ciclo de liofilización (Tabla 1).

Tabla 1

Fase	Tiempo [h:m]	Temp [$^{\circ}$ C]	Vacío [kPa (mbar)]
Congelación	00:30	-35	100 (1.000)
Preparación	00:20	-35	100 (1.000)
Sublimación inicial	00:10	-35	0,037 (0,370)
Sublimación 1	03:00	40	0,037 (0,370)
Sublimación 2	16:00	40	0,037 (0,370)
Etapa de cierre	00:01	4	0,0021 (0,021)

20 Como se puede observar en la Tabla 1, tras cargar los estantes con los recipientes llenos, primero se mantienen los estantes a una temperatura de -35 $^{\circ}$ C durante 30 minutos (la fase de "congelación"). Con ello, los microgránulos congelados se llevan hasta una temperatura de -35 $^{\circ}$ C. La presión se mantiene a la atmosférica. Entonces, se estabiliza la temperatura de los estantes a -35 $^{\circ}$ C durante 20 minutos, y la presión sigue siendo la atmosférica ("Preparación"). A continuación, se reduce la presión hasta 0,037 kPa (0,370 mbar) en un período de diez minutos, y la temperatura de los estantes se mantiene a -35 $^{\circ}$ C ("sublimación Inicial"). En estas condiciones, el líquido 25 congelado ya se sublima y se suministra calor a los microgránulos mediante las dos fuentes de calor por conducción y radiación, respectivamente. Sin embargo, la velocidad de sublimación en estas condiciones es relativamente baja. Para aumentar la velocidad de sublimación, se llevan los estantes a una temperatura de 40 $^{\circ}$ C en un período de 3 horas ("Sublimación 1"), y se mantienen a esa temperatura durante 16 horas ("Sublimación 2"). Se mantiene la presión al valor bajo de 0,037 kPa (0,370 mbar). A partir de entonces, la presión se reduce aún más a 0,0021 kPa 30 (0,021 mbar), mientras que la temperatura de los estantes se lleva a 4 $^{\circ}$ C. Esta última etapa tarda 1 minuto ("Etapa de cierre"). Tras ello, se completa el proceso de sublimación y aproximadamente el 98 % del líquido congelado ha abandonado los microgránulos, transformándolos así en comprimidos de disgregación rápida. A continuación, se dirige gas nitrógeno seco con una temperatura de aproximadamente 20 $^{\circ}$ C al liofilizador hasta que la presión es aproximadamente la atmosférica. Esto lleva aproximadamente 2 minutos. Entonces, se puede abrir la puerta para 35 extraer los comprimidos. Cuando se usa el presente método, se puede observar que es posible obtener un resultado de liofilización homogénea, visible como un lecho homogéneo de microgránulos liofilizados. Después de abrir el liofilizador, los comprimidos preferentemente no se someten a un ambiente húmedo para tratar de evitar la condensación del agua sobre los comprimidos. En particular, los comprimidos se llenan en recipientes, en un armario con una atmósfera de aire o nitrógeno seco. Tras llenar los recipientes, se cierran y se almacenan en un 40 lugar fresco (4-8 $^{\circ}$ C) hasta su posterior uso.

De esta manera, se pueden obtener comprimidos esféricos liofilizados con un diámetro medio de aproximadamente 5 mm y medio, y que contienen un ingrediente vacunal como se muestra en la Tabla 2.

45

Tabla 2

Componente farmacéutico	Dosis de componente activo por partícula [\log^{10} EID ₅₀]
Virus vivo de la bronquitis infecciosa, cepa 4-91	6,6
Virus vivo de la bronquitis infecciosa, serotipo Massachusetts, Ma5	6,5
Virus vivo de la bronquitis infecciosa, serotipo Massachusetts, H120	6,0
Virus vivo de la enfermedad de Newcastle	8,5
Virus vivo de la enfermedad de Newcastle	9,0

Los comprimidos se pueden usar para proporcionar un envase farmacéutico. Este envase consiste en un recipiente (tal como un vial de vidrio o de plástico) que contiene uno o más de los comprimidos y, opcionalmente, otros

constituyentes. El ingrediente vacunal de los comprimidos se puede administrar a un animal de la siguiente manera.

Para los comprimidos IB, en primer lugar, se reconstituyen uno o más de estos comprimidos en un volumen de solución salina fisiológica, tras lo que los comprimidos se disgregan inmediatamente (en 60 segundos). La vacuna resultante se puede administrar a pollos por medio de un gotero estandarizado en una fosa nasal o en un ojo. Para los comprimidos ND, estos se pueden mezclar con un volumen de agua fría limpia. La vacuna resultante se puede administrar a pollos a través de un método de pulverización o mediante el agua potable.

Ejemplo 2

Para obtener comprimidos que contengan un fármaco químico, se puede usar una placa que tenga tres filas de cavidades de acuerdo con la Figura 1C. En cada una de estas cavidades, se dispensan aproximadamente 500 µl de formulación líquida en aproximadamente 2 segundos. A esta velocidad de dosificación, la pared de la cavidad se humedece completamente y, por lo tanto, la superficie de la parte del microgránulo que está en la cavidad (antes de extraerse la microgránulo de la cavidad) es una impresión negativa de la superficie de la cavidad, en este caso, una superficie lisa sin hendiduras ni arrugas. Si hubiera un logotipo (ya sea positivo o negativo) en la cavidad, dicho logotipo sería visible en la superficie del microgránulo. A continuación, se dan ejemplos de formulaciones líquidas que se pueden usar para fabricar microgránulos congelados:

Formulación líquida 1: asenapina al 2 por ciento en peso (maleato de (3aS,12bS)-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (1:1); ORG 5222), gelatina hidrolizada al 4 por ciento en peso (disponible en Croda, Yorkshire, Inglaterra), manitol al 3 por ciento en peso (PEARLITOL[®], tipo C160, disponible en Roquette, Lestrem, Francia) y qs de agua (*quantum sufficiat*, es decir, añadida hasta completar el 100 % del peso total).

Formulación líquida 2: antagonista de los receptores de la trombina bisulfato de SCH 530348 al 16 por ciento en peso (TRA; véase el documento US 7.235.567), gelatina hidrolizada al 3,5 por ciento en peso, manitol al 3 por ciento en peso, citrato de sodio dihidratado al 3,73 por ciento en peso, ácido cítrico monohidratado al 1,41 por ciento en peso y qs de agua.

Formulación líquida 3: TRA al 8 por ciento en peso, gelatina al 8 por ciento en peso (Sol P, disponible en Gelita, Eberbach, Alemania), manitol al 9 por ciento en peso, citrato de sodio dihidratado al 3,73 por ciento en peso, ácido cítrico monohidratado al 1,41 en peso y qs de agua.

Formulación líquida 4: TRA al 8 por ciento en peso, gelatina al 8 por ciento en peso (Sol P, disponible en Gelita, Eberbach, Alemania), manitol al 9 por ciento de peso y qs de agua.

La formulación comenzará a congelarse inmediatamente después de entrar en contacto con la pared de la cavidad. Sin embargo, transcurren aproximadamente 45 segundos antes de que el microgránulo se congele del todo, de modo que se pueda manejar mecánicamente. Tras ello, los microgránulos (que tienen un diámetro de aproximadamente 9,8 mm) se presionan fuera de las cavidades (como se explica en combinación con las Figuras 2 y 3) y se llevan al recipiente de liofilización 15.

Se disponen los microgránulos congelados (que tienen una temperatura de aproximadamente menos 45 °C) en el recipiente 15 en forma de una monocapa rellena densamente. A continuación, se colocan múltiples recipientes en el liofilizador (véase la Figura 5), que previamente se ha llevado a una temperatura de aproximadamente -35 °C. Se somete el liofilizador al siguiente ciclo de liofilización (Tabla 3).

Tabla 3

Fase	Tiempo [h:m]	Temp [°C]	vacío [kPa (mbar)]
Congelación	00:30	-35	100 (1.000)
Preparación	00:30	-35	100 (1.000)
Sublimación inicial, parte 1	00:10	-35	0,031 (0,310)
Sublimación inicial, parte 2	05:00	-15	0,031 (0,310)
Sublimación 1	07:00	10	0,031 (0,310)
Sublimación 2	24:00	35	0,031 (0,310)
Etapa de cierre	00:01	35	0,031 (0,310)

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, tras la "etapa de cierre", el proceso de sublimación se completa y aproximadamente el 98 % del líquido congelado ha abandonado los microgránulos, transformándolos así en comprimidos de disgregación rápida. A continuación, se dirige gas nitrógeno seco con una temperatura de aproximadamente 20 °C al liofilizador hasta que la presión es aproximadamente la atmosférica. Esto lleva aproximadamente 2 minutos. Entonces, se puede abrir la puerta para extraer los comprimidos. Los comprimidos se llenan en recipientes, en un armario con una atmósfera de aire o nitrógeno seco. Tras llenar los recipientes, se

cierran y se almacenan en un lugar fresco (4-8 °C) hasta su posterior uso.

La disgregación de los comprimidos resultantes se puede ensayar poniendo un comprimido en un vaso de precipitados lleno de agua que tenga una temperatura de 37 °C, y midiendo el tiempo que transcurre antes de que el comprimido se disgregue, en esencia, por completo (no hay trozos de gran tamaño visibles a simple vista por el ojo humano). Parece que todos los comprimidos fabricados con las formulaciones líquidas 1, 2, 3 y 4 se disgregan en 5-10 segundos.

Ejemplo 3

En el presente ejemplo, se describen diversos métodos de evaluación de la estabilidad mecánica de un comprimido. El primer ensayo es un ensayo de friabilidad de comprimidos que se usa comúnmente para ensayar la vulnerabilidad de los comprimidos a la manipulación mecánica. Hay un aparato y un método para evaluar de forma inequívoca dicha friabilidad que se encuentran disponibles en DeltaLab, Moirans of France: dispositivo de ensayo de la friabilidad y la abrasión de comprimidos A4113. También hay otros aparatos y métodos disponibles en el mercado.

Un método para evaluar otra propiedad que se puede usar para caracterizar la estabilidad mecánica de un comprimido es el establecimiento de la resistencia al aplastamiento de un comprimido. El principio de este método de ensayo es que se coloca una cepa en un comprimido y se mide la fuerza resultante hasta que el comprimido está completamente aplastado. Para ello, se puede usar un dispositivo de ensayo de la tracción LR5K Plus de Llyod Instruments (Fareham, Hants, RU). En el presente ejemplo, se usó la celda de carga XLC 50N (véase la Figura 6). La velocidad de desplazamiento del punzón (también denominada "extensión") fue de 10 mm/min. Se detectaron perfiles de fuerza-desplazamiento del triple, y se determinaron patrones de rotura con el programa informático Nexygen que ha sido suministrado con el dispositivo de ensayo. Cabe señalar que, como alternativa, la resistencia al aplastamiento se podría medir con el Pharmatest PTB 300/301 (disponible en Pharmatest, Hainburg, Alemania).

En un primer experimento, se ha fabricado una serie de comprimidos de placebo esféricos de 250 µl (que no contienen sustancia medicinal) con un método descrito anteriormente en el presente documento (Ejemplo 2), que difieren, sin embargo, en el tamaño de las cavidades: el radio es de 3,9 mm y la profundidad es de 3,0 mm. Se usaron diversas formulaciones líquidas, comprendiendo cada una de ellas una cantidad diferente del gelificante Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Alemania) y vehículo cristalino de manitol (PEARLITOL[®], tipo C160, obtenido en Roquette, Lestrem, Francia) para llegar a diversos microgránulos diferentes. Además de estos compuestos, las formulaciones líquidas comprendían agua. En la Tabla 5, se muestran las diversas composiciones.

Tabla 5

Lote	Gelatina (% en peso)	Manitol (% en peso)	cs de agua
Sol P1	4	3	93
Sol P2	4	6	90
Sol P3	4	9	87
Sol P4	8	3	89
Sol P5	8	6	86
Sol P6	8	9	83
Sol P7	12	3	85
Sol P8	12	6	82
Sol P9	12	9	79

Cuando se está ensayando la resistencia al aplastamiento de un comprimido con el dispositivo de ensayo de tracción LR5K de Llyod Instruments, en primer lugar, la carga se aumenta con la extensión. Transcurrido algún tiempo, cuando el comprimido falla (es decir, se rompe), el aumento de la carga se detiene o incluso se reduce. La carga máxima en el momento del fallo se denomina resistencia al aplastamiento. Los resultados de las mediciones de las resistencias al aplastamiento de los comprimidos se representan en la Tabla 6.

Tabla 6

Formulación	Resistencia al aplastamiento media (N)
Sol P1	0,71
Sol P2	1,81
Sol P3	2,39
Sol P4	4,11
Sol P5	2,68
Sol P6	4,39
Sol P7	5,89
Sol F8	4,45

Sol P9	4,19
--------	------

Lo que se puede observar es que la resistencia al aplastamiento media es relativamente alta para estos comprimidos (todos ellos basados en la formulación líquida que comprende 3 o más por ciento en peso de un vehículo cristalino y 4 o más por ciento en peso de un gelificante).

En un segundo experimento, se ha fabricado una serie de comprimidos achatados de 500 µl que contienen opcionalmente TRA (como se menciona en el Ejemplo 2) como sustancia medicinal, con un método según lo descrito anteriormente en el presente documento (Ejemplo 2), que difieren, sin embargo, en el tamaño de las cavidades: el radio es de 12,0 mm y la profundidad es de 3,0 mm. Se usaron diversas formulaciones líquidas, comprendiendo cada una de ellas una cantidad diferente de gelificante Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Alemania) y vehículo cristalino, compuesto de varias cantidades de manitol (PEARLITOL[®], tipo C160, obtenido en Roquette, Lestrem, Francia) y sacarosa (α -D-glucopiranosil- β -D-fructofuranósido). Además de estos compuestos, las formulaciones líquidas comprendían qs de agua. En la tabla 7, se muestran las diversas composiciones.

Tabla 7

Lote	Gelatina (% en peso)	Manitol (% en peso)	Sacarosa (% en peso)	TRA (% en peso)
K	8	9	2	-
L	8	9	4	-
M	8	12	2	-
N	8	12	4	-
O	8	9	2	8
P	8	12	2	8

Parecía que la resistencia al aplastamiento de cada uno de los comprimidos era igual, de aproximadamente 5 N. Esto significa que ni la sacarosa adicional ni la sustancia medicinal tienen una influencia significativa en la resistencia de los comprimidos en este experimento. Por lo tanto, la cantidad de 8 por ciento en peso de gelatina y más de 9 por ciento en peso de manitol (9 o 12 %) que resultó dar una resistencia al aplastamiento muy buena en el primer experimento, parece ser muy adecuada para un comprimido, en particular, para un comprimido que necesita tener una estabilidad mecánica alta en sí.

Ejemplo 4

Se ha determinado la propensión de los comprimidos a permanecer intactos tras presionarlos a través de un papel de aluminio usando el dispositivo descrito en combinación con la Figura 8. En este ejemplo, este ensayo se conoce como el "ensayo de presión". Se produjeron comprimidos de diferentes composiciones. Se variaron las cantidades y las proporciones de dos tipos de gelatina para obtener un gelificante, de acuerdo con los datos publicados por Chandrasekhar, R., Hassan, Z., AlHusban, F, Smith, A. M y Mohammed, A. R. *Eur. J. Pharm. Biopharm* 72 (2009) 119-129. Se usaron dos tipos de gelatina: Sol P (una gelatina no gelificante) y BS100 (una gelatina gelificante, es decir, una gelatina que, a una concentración del 4 % (p/p) y a la temperatura de dosificación de la formulación líquida, forma un gel en dicha formulación líquida cuando se deja en un estado estacionario durante 24 horas). Esta última gelatina se encuentra disponible en Gelita, Eberbach, Alemania. La cantidad de manitol (PEARLITOL[®], tipo C160), se mantuvo a dos niveles. Todos los comprimidos contenían 2 % (m/v) de un fármaco, en este caso, asenapina (véase el Ejemplo 2). Se fabricaron comprimidos esféricos y planos, achatados, con un volumen de 250 µl y se ensayaron en el ensayo de presión. A modo comparativo, también se ensayó un comprimido de 250 µl disponible en el mercado ("Comprimido"). Dicho comprimido contenía 2 % de un fármaco, 4 % de un gelificante desconocido y 3 % de manitol. Tras el ensayo, los comprimidos bien quedaron intactos o se fracturaron en numerosos trozos, lo que se ilustra mediante los dibujos esquemáticos de la Figura 9. La Tabla 8 resume los resultados y presenta el porcentaje de comprimidos intactos al ensayarse 10 microgránulos de cada composición, y la forma y el volumen específicos. Cabe señalar que los ODT, en general, son tan friables que se entiende comúnmente que no quedarán comprimidos intactos en el escenario seleccionado. Sorprendentemente, sin embargo, se encontró que, usando la presente invención, se pueden fabricar comprimidos que permanecen intactos cuando se presionan a través de un papel de aluminio de espesor de 5 µm.

Los resultados de la Tabla 8 también implican un efecto de la forma del comprimido para sobrevivir al ensayo de presión. En general, las formas esférica y achatada parecen ser superiores en comparación con los comprimidos planos. Es posible expresar la curvatura de la superficie con respecto al diámetro de la unidad. El principio de dosificación del método de acuerdo con la invención, junto con el hecho de que el líquido dosificado tiene una cierta tensión superficial, implica que las superficies de los comprimidos se pueden describir como dos hemisferios en el caso de los comprimidos esféricos y dos casquetes esféricos conectados en el caso de los comprimidos achatados. Debido al hecho de que los microgránulos se contraen durante la liofilización o durante el almacenamiento, o durante ambos, el volumen de dosificación no es una predicción adecuada de las futuras dimensiones de los comprimidos. Es posible calcular el radio de curvatura del casquete y correlacionarlo con el diámetro del comprimido

ES 2 558 852 T3

usando las dimensiones del comprimido, usando la información ampliamente disponible que correlaciona las dimensiones de casquete con su volumen. Por ejemplo, la curvatura relativa K del comprimido se define por la proporción del radio de curvatura (R) del casquete con respecto a la mitad del diámetro del comprimido (D):

$$K = 2R/D$$

Los valores más altos de curvatura relativa se correlacionan con las superficies más planas. Las esferas usadas en este ensayo tenían una curvatura relativa K de aproximadamente 1,0. Los comprimidos achatados tenían una curvatura relativa K de aproximadamente 1,2, y los comprimidos planos tenían una curvatura relativa K de magnitud indefinida. Se puede concluir que un valor de K entre 1 y 1,2 es óptimo.

En general, los comprimidos con aproximadamente el 4 % de gelificante parecen tener una buena resistencia a la fractura cuando se presionan a través de un papel de aluminio. También se encontró que la presencia de al menos un 2 por ciento en peso de una gelatina gelificante (tal como BS100) puede dar lugar a comprimidos con una puntuación muy buena en un ensayo de presión. Esto se puede deber a un grado de "red" superior en estos comprimidos. Sin embargo, se prefieren los comprimidos que tienen una gelatina no gelificante (tal como Sol P) como compuesto adicional en el gelificante, debido a mejores propiedades de disgregación.

Tabla 8

Muestra	Gelatina			Forma	Porcentaje de intactos
	Sol P (% p/v)	BS100 (% p/v)	Manitol (% p/v)		
1	8	0	9	achatada	0
	8	0	9	esférica	0
	8	0	0	comprimido	0
2	0	4	3	achatada	100
	0	4	3	esférica	100
	0	4	3	comprimido	0
3	3	1	3	achatada	0
4	2	2	3	achatada	10
	2	2	3	esférica	40
	2	2	3	comprimido	0
5	2	2	8	achatada	40
	2	2	8	esférica	100
	2	2	8	comprimido	0
6	1	3	3	achatada	100
	1	3	3	esférica	80
	1	3	3	comprimido	0
7	4	0	3	achatada	0
Comprimido	4*		3	comprimido	0

*Tipo de gelatina desconocido

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso de preparación de un comprimido de disgregación rápida (30) que contiene una sustancia medicinal, que comprende las etapas de:
- proporcionar una formulación líquida que comprende la sustancia medicinal;
 - proporcionar un elemento sólido (100) que tiene formada en su interior al menos una cavidad (101);
 - enfriar el elemento sólido (100) hasta una temperatura por debajo de la temperatura de congelación de la formulación;
 - 10 - llenar la cavidad (101) con la formulación líquida;
 - solidificar la formulación mientras se encuentra en la cavidad (101) para formar un microgránulo sólido (30) que comprende la sustancia medicinal sin conformar de manera activa toda la superficie del microgránulo (30);
 - extraer el microgránulo (30) de la cavidad; y
 - 15 - secar el microgránulo (30) al vacío para obtener el comprimido (30);
- caracterizado por que** el volumen de la cavidad (101) es inferior al 50 % del volumen del microgránulo (30).
- 20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la formulación se enfría mediante la extracción por conducción de calor de la formulación a través de una pared de la cavidad.
3. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el volumen del microgránulo (30) es superior a un volumen máximo de una gotita libre de la formulación líquida a una temperatura y una presión usadas cuando se llena la cavidad (101).
- 25 4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** una sección transversal de la parte del microgránulo (30) que está en la cavidad (101) es inferior a una sección transversal de la cavidad (101) en su entrada.
- 30 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el microgránulo (30) se extrae de la cavidad (101) mediante la aplicación de una fuerza de empuje en el microgránulo (30).
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** el microgránulo (30) es presionado fuera de la cavidad (101) usando una fuerza dirigida tangencialmente.
- 35 7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se colocan múltiples microgránulos (30) en un lecho empacado (29) antes de secarse los microgránulos (30) al vacío.
- 40 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** los microgránulos (30) se envasan en un recipiente conductor del calor (15) que tiene un fondo y paredes laterales, y por que se suministra una fuente de calor (8) sobre una capa superior de los microgránulos (30) empacados, fuente de calor (8) que tiene una superficie dirigida hacia una capa superior del lecho (29), superficie que tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, tras lo que los microgránulos (30) se someten al vacío mientras que, al mismo tiempo, calientan al menos el fondo del recipiente (15) y dicha superficie para proporcionar calor a los microgránulos (30) con el fin de
- 45 mantener el secado de los microgránulos (30).

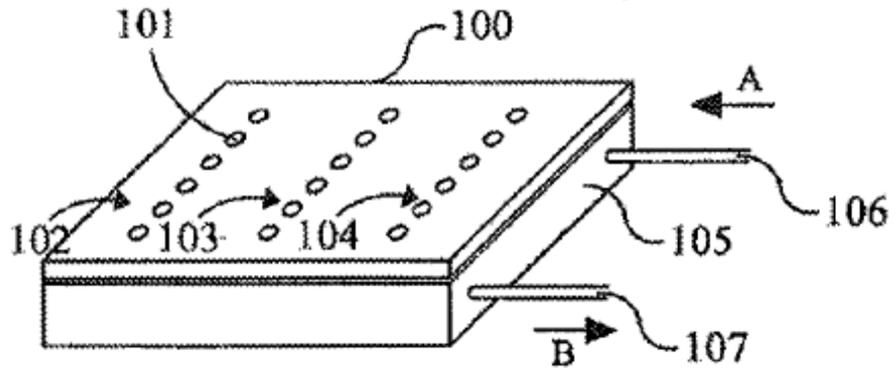


FIG. 1A

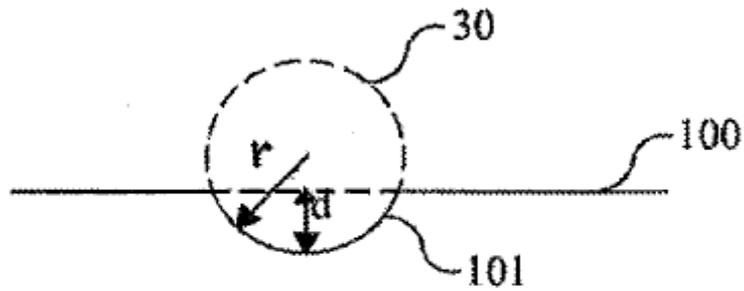


FIG. 1B

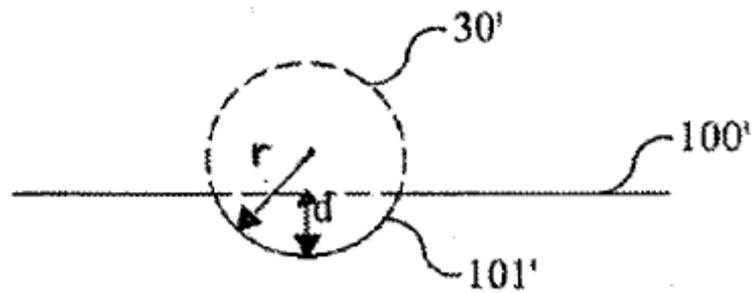


FIG. 1C

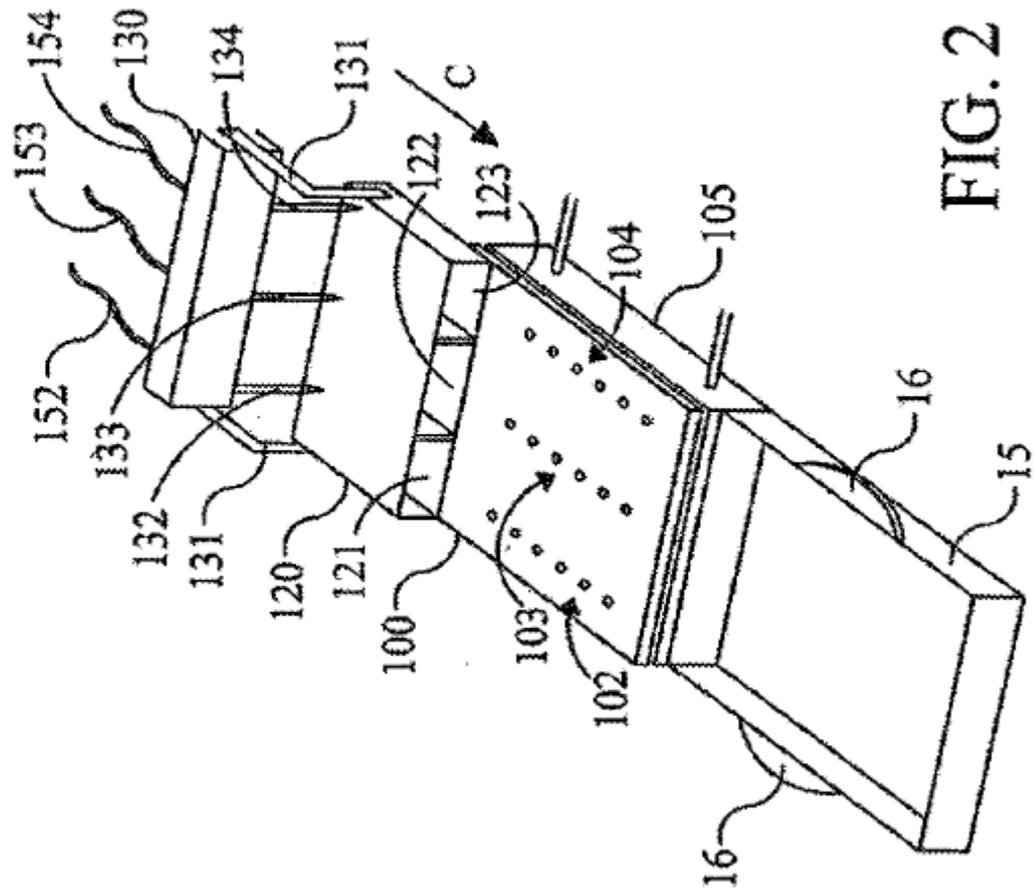


FIG. 2

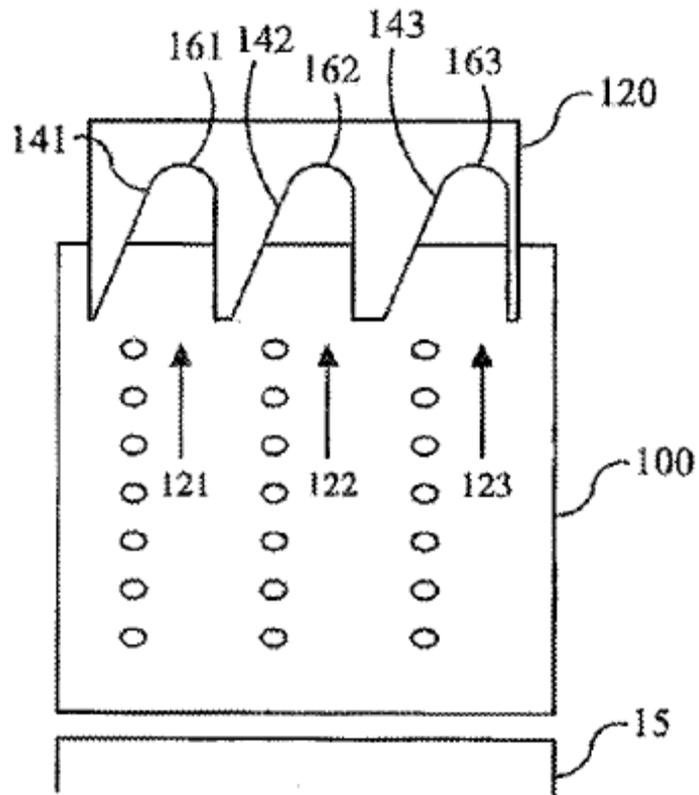


FIG. 3

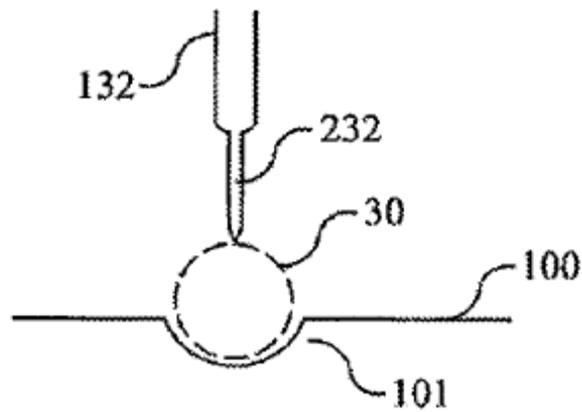


FIG. 4

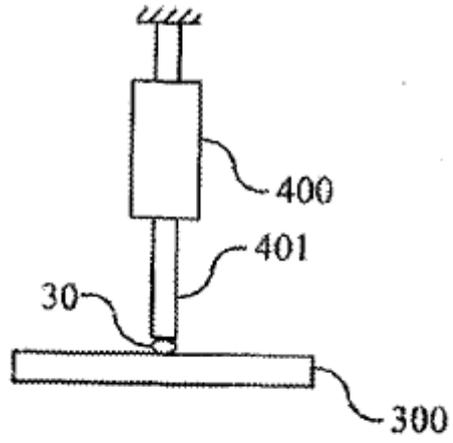


FIG. 6

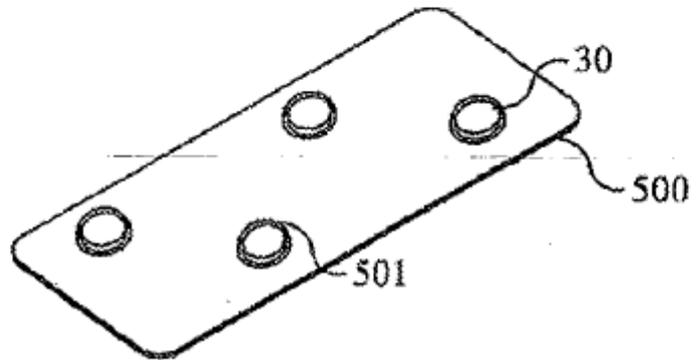


FIG. 7

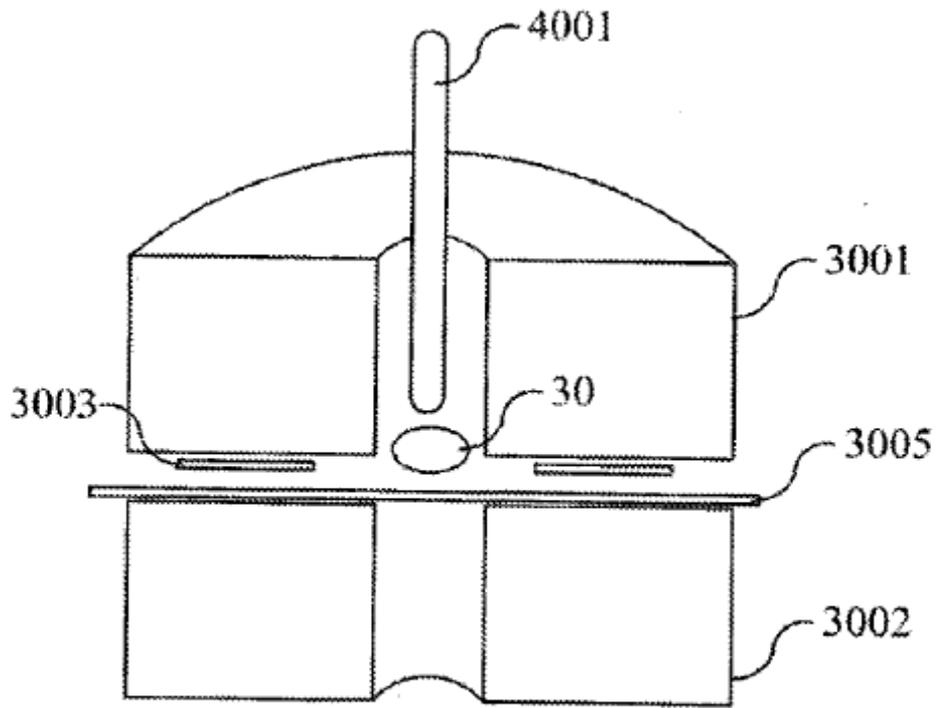


FIG. 8

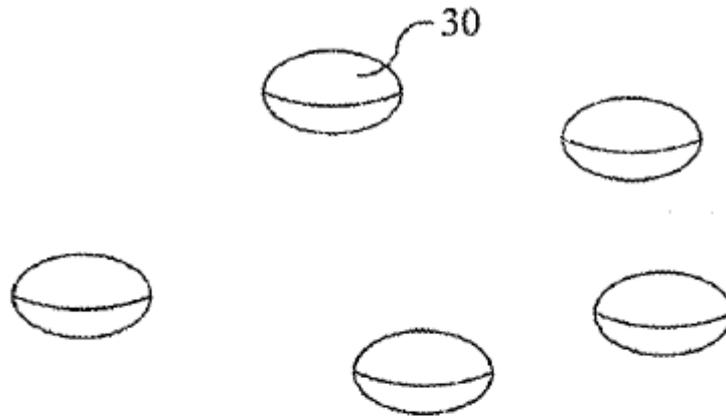


FIG. 9a

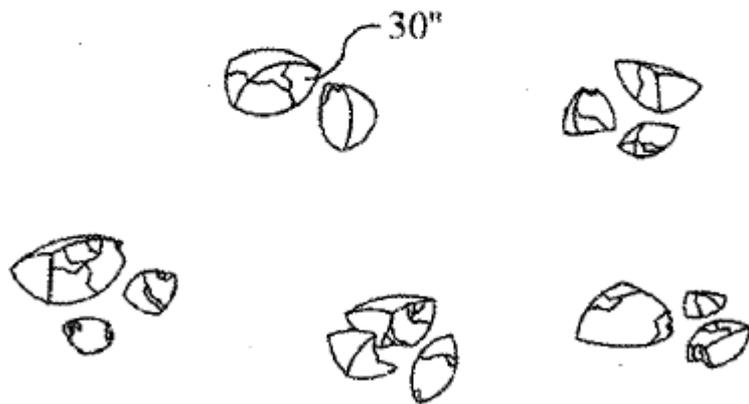


FIG. 9b