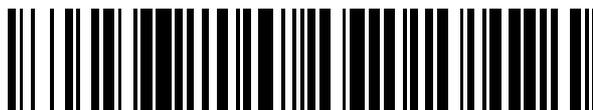


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 429**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2010 PCT/US2010/000701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10104563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010 E 10742920 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2405905**

54 Título: **Excipientes y sistemas de excipientes de compresión directa altamente compactables y durables**

30 Prioridad:

09.03.2009 US 158566 P
09.03.2010 US 661016

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2016

73 Titular/es:

SPI PHARMA, INC. (100.0%)
503 Carr Road, Suite 210
Wilmington, DE 19809, US

72 Inventor/es:

TILLOTSON, JOHN y
PROPST, CECIL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 588 429 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

Excipientes y sistemas de excipientes de compresión directa altamente compactables y durables

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una dispersión sólida altamente compactable y durable y al sistema de excipientes fabricado a partir de la misma, que comprenden hidratos de carbono co-procesados que tienen diferentes solubilidades y/o concentraciones y estructuras de placa microcristalina, y a formulaciones producidas a partir de los mismos, formulaciones que son directamente comprimibles en formas de dosificación sólidas. En algunas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación sólidas presentan propiedades organolépticas superiores, una rápida disgregación y/o una buena robustez. En algunas realizaciones, la presente
10 invención también incluye, pero no se limita a, las formas de dosificación sólidas producidas por compresión directa de la dispersión sólida y/o el sistema de excipientes co-procesados.

En algunas realizaciones, la presente invención también se refiere a dispersiones sólidas de hidratos de carbono co-procesados que producen formulaciones que son directamente comprimibles en formas de dosificación sólidas, dispersiones sólidas que tienen una estructura de placa microcristalina.

Antecedentes de la invención

15 Los excipientes y sistemas de excipientes existentes, tales como los productos de manitol directamente comprimibles disponibles en el mercado requieren presiones más altas para conseguir un comprimido empaquetable. Como resultado, puede haber una pérdida en el tiempo de disgregación provocada por la pérdida de porosidad a similar dureza. Pueden usarse cargas-aglutinantes insolubles, tales como celulosa microcristalina, para
20 fabricar comprimidos aceptables a presiones más bajas, pero pueden conducir a una estabilidad y/o disolución malas y tener mala sensación en la boca. Presiones más altas pueden conducir a la ruptura de muchos ingredientes activos farmacéuticos (IAF) revestidos. Los productos de alto porcentaje de sorbitol (> 6 %) son más aceptables desde un perfil de presiones, pero pueden conducir a una mala estabilidad y requerir niveles más altos de disgregantes para alcanzar un tiempo de disgregación inferior a 60 segundos. La mayor presión necesaria para la durabilidad del comprimido restringe el tipo de revestimiento, la formulación del revestimiento y el espesor del revestimiento que puede utilizarse sobre el IAF en comprimidos dispersables orales. Esta restricción requiere excipientes y revestimientos que sobrevivan mejor durante el procedimiento de compactación. Muchos IAF poco solubles se micronizan. Es importante mantener el área superficial para que estos IAF obtengan el perfil de disolución deseado. La presión más alta puede provocar la aglomeración de IAF micronizados en la etapa de
30 compresión y la fusión de las partículas de IAF y la pérdida de área superficial. Algunos IAF tales como la aspirina son muy blandos y deformables, y durante la compresión la presión reubica estos IAF blandos en la superficie del comprimido, especialmente en los comprimidos de tamaño más pequeño. Es importante usar excipientes de baja presión que sean hidrosolubles, que también puedan fluir fácilmente con el IAF con la presión de compresión para mantener el tiempo de disgregación y posterior tiempo de disolución del comprimido y evitar que las superficies del comprimido se conviertan en hidrófobas por el movimiento de IAF.
35

El documento WO 03/051338 describe un sistema de hidratos de carbono co-procesados y formulaciones producidas del mismo, formulaciones que son directamente comprimibles en formas de dosificación sólidas, algunas de las cuales se disuelven o disgregan rápida y completamente en la cavidad oral en 60 segundos. El documento US 2007/275058 describe comprimidos de disgregación rápida en la cavidad oral que tienen un tiempo de
40 disgregación más corto en la cavidad oral, así como una dureza suficiente. El documento US 6.274.727 describe una composición, que comprende uno o más polioles, que tiene una deformabilidad prolongada y puede procesarse para proporcionar comprimidos, comprimidos compactos o caramelos duros.

Breve resumen de la invención

45 Una realización de la presente invención se refiere a una dispersión sólida y un sistema de excipientes altamente compactables, como se establece en las reivindicaciones, incluyendo, pero no limitados a, hidratos de carbono co-procesados que tienen diferentes solubilidades y que forman una estructura de placa microcristalina en capas, y a formulaciones producidas a partir de los mismos. En una realización, dichas formulaciones son directamente comprimibles en formas de dosificación sólidas, algunas de las cuales presentan propiedades organolépticas, una disgregación y/o una robustez superiores. En una realización, la invención también incluye, pero no se limita a,
50 formas de dosificación sólidas producidas comprimiendo directamente el sistema de excipientes de dispersión sólida co-procesado. En una realización, la presente invención también se refiere a dispersiones sólidas de hidratos de carbono co-procesados que producen formulaciones que son directamente comprimibles en formas de dosificación sólidas.

55 En una realización, la estructura de placa microcristalina de la dispersión sólida de la presente invención permite la producción de formas de dosificación sólidas que tienen una densificación uniforme, una baja friabilidad a bajas presiones y/o tiempos de disgregación relativamente constantes bajos a diversas durezas.

De acuerdo con algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye al menos tres hidratos de carbono, en la que un

5 primer hidrato de carbono está presente en una cantidad del 70 % en peso al 99,5 % en peso, un segundo hidrato de carbono está presente en una cantidad del 0,5 % en peso al 30 % en peso y un tercer hidrato de carbono está presente una cantidad del 0,5 % en peso al 30 % en peso como se proporciona en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, el primero, el segundo y el tercer hidrato de carbono son polioles como se define en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, los al menos tres hidratos de carbono se co-secan por pulverización. En algunas realizaciones, los al menos tres hidratos de carbono se granulan en lecho fluido. En algunas realizaciones, los al menos tres hidratos de carbono se co-granulan. En algunas realizaciones, los al menos tres hidratos de carbono incluyen manitol, maltitol, lactitol, glucosa, Isomalt y/o sorbitol. En ciertas realizaciones, el primer hidrato de carbono es manitol, el segundo hidrato de carbono incluye maltitol y el tercer hidrato de carbono incluye sorbitol. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye una dispersión sólida con una mezcla de al menos tres hidratos de carbono como se proporciona en las reivindicaciones. En ciertas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una dispersión sólida y un disgregante, tal como crosprovidona.

15 De acuerdo con algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye una mezcla de hidratos de carbono o de hidratos de carbono revestidos. En algunas realizaciones, un hidrato de carbono revestido incluye un poliol revestido. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de polioles revestidos. En ciertas realizaciones, un poliol revestido incluye manitol, tal como manitol secado por pulverización. En algunas realizaciones, un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos revestidos tienen un revestimiento que incluye, pero no se limita a, un copolímero 60:40 de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una dispersión sólida y un disgregante, tal como crosprovidona. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye un sistema de excipientes con un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos.

25 De acuerdo con algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye, pero no se limita a una mezcla de al menos tres hidratos de carbono y un poliol o mezcla de polioles revestidos revestidos. En algunas realizaciones, los al menos tres hidratos de carbono incluyen polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la mezcla de al menos tres hidratos de carbono se co-seca por pulverización o se co-granula. En ciertas realizaciones, la mezcla de al menos tres hidratos de carbono incluye manitol, maltitol, Isomalt y/o sorbitol. En ciertas realizaciones, los al menos tres hidratos de carbono incluyen del 70 % en peso al 99,5 % en peso de manitol, del 0,5 % en peso al 30 % en peso de maltitol y del 0,5 % en peso al 30 % en peso de sorbitol. En algunas realizaciones, el poliol revestido tiene un revestimiento que incluye, pero no se limita a, un copolímero 60:40 de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye una dispersión sólida de al menos tres hidratos de carbono y un poliol o mezcla de polioles revestidos revestidos, incluye además un activo, un poliol tal como manitol secado por pulverización y/o un disgregante tal como crosprovidona.

35 En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye un sistema de excipientes que incluye una dispersión sólida como se proporciona en las reivindicaciones de al menos tres hidratos de carbono y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye además un activo y/o un disgregante tal como crosprovidona. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye, además, aproximadamente del 25 % en peso al 99 % en peso de un sistema de excipientes.

Breve descripción de los dibujos

40 El sumario anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos. Con el fin de ilustrar la invención, en los dibujos se muestran una realización o realizaciones preferidas. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a las disposiciones e instrumentalidades precisas mostradas. En los dibujos:

45 La Figura 1 es un diagrama de flujo que representa un procedimiento para el co-secado por pulverización en lecho fluido pulverizado.
 La Figura 2 es una MEB (aumento 2000x) de la Dispersión Sólida A después del co-secado por pulverización.
 La Figura 3 es una micrografía electrónica de barrido (MEB) (aumento 2000x) de una sección transversal rota de la Dispersión Sólida A después de la compresión en comprimidos.
 La Figura 4 es un gráfico que representa la dureza en función de la fuerza de compresión para la Dispersión Sólida A en comprimidos.
 50 La Figura 5 es un gráfico que representa la friabilidad en función de la dureza para la Dispersión Sólida A en comprimidos.
 La Figura 6, que comprende las Figuras 6A-6K, es un conjunto de MEB de diferentes composiciones de manitol después de secarse en el secador por pulverización.
 La Figura 6A es una MEB (aumento 100X) de manitol secado por pulverización Mannogem®-EZ de calidad USP producido por SPI Pharma, Inc.
 55 La Figura 6B representa la Figura 6A al aumento 1000x.
 La Figura 6C representa la Figura 6A al aumento 2000x.
 La Figura 6D es una MEB (aumento 100x) de manitol secado por pulverización Mannogem®-EZ de calidad USP producido por SPI Pharma, Inc.
 60 La Figura 6E representa la Figura 6D al aumento 1000x.
 La Figura 6F representa la Figura 6D al aumento 2000x.

La Figura 6G es una MEB (aumento 100X) de manitol HS secado por pulverización producido por SPI Pharma, Inc.

La Figura 6H representa la Figura 6G al aumento 1000x.

La Figura 6I representa la Figura 6G al aumento 2000x.

5 La Figura 6J es una MEB (aumento 1000x) de manitol secado por pulverización Parteck® M 200 de calidad EP producido por Merck KGaA.

La Figura 6K representa la Figura 6J al aumento 2000x.

La Figura 7, que comprende las Figuras 7A-7C, es un conjunto de MEB de la Dispersión Sólida A después del co-secado por pulverización.

10 La Figura 7A es una MEB (aumento 100x) de la Dispersión Sólida A.

La Figura 7B representa la Figura 7A al aumento 1000x.

La Figura 7C representa la Figura 7A al aumento 2000x.

La Figura 8 es un gráfico que representa la dureza en función de la fuerza de compresión para la comparación de la Dispersión Sólida A en comprimidos con otros excipientes.

15 La Figura 9 es un gráfico que representa la disgregación en función de la fuerza de compresión para la comparación de la Dispersión Sólida A en comprimidos con otros excipientes.

La Figura 10 es un dibujo de una realización de la estructura de placa microcristalina de la dispersión sólida.

La Figura 11 es un gráfico que representa la resistencia a la tracción radial en función del % de porosidad para la Dispersión Sólida A en comprimidos.

20 La Figura 12 es un gráfico que representa la dureza en función del % de porosidad para la Dispersión Sólida A en comprimidos.

La Figura 13 es un gráfico que representa el % de friabilidad en función del % de porosidad para la Dispersión Sólida A en comprimidos.

25 La Figura 14 es un gráfico que representa la dureza en función de la fuerza de compresión para la comparación de la Dispersión Sólida A en comprimidos y formulaciones de lactosa Fast Flo® (Wisconsin Dairies).

La Figura 15 es un gráfico que representa la friabilidad en función de la fuerza de compresión para la comparación de la Dispersión Sólida A en comprimidos y formulaciones de lactosa Fast Flo® (Wisconsin Dairies).

30 La Figura 16 es un gráfico que representa la disgregación y la friabilidad en función de la dureza para el Sistema de Excipientes A en comprimidos.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada es de ejemplo y explicativa y pretende proporcionar una explicación adicional de la invención descrita en el presente documento. Otras ventajas y características nuevas serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

35 En una realización, el objetivo de la presente invención era superar los inconvenientes de los excipientes y sistemas de excipientes existentes y proporcionar sistemas de excipientes que aumenten la compactabilidad y la durabilidad del comprimido a fuerzas de compresión más bajas, mejoren la dureza del comprimido, la estabilidad, reduzcan el tiempo de disgregación y/o mejoren las propiedades organolépticas. El beneficio de que el tiempo de disgregación sea independiente de la fuerza de compresión en el sistema de excipientes permite una mayor robustez en el procedimiento para la fabricación de un comprimido.

40 En una realización, se descubrió sorprendentemente que las dispersiones sólidas, los sistemas de excipientes y las formulaciones co-procesados de la presente invención son altamente compactables y cuando se comprimen en formas de dosificación sólidas presentan una densificación uniforme, baja friabilidad a bajas presiones y/o tiempos de disgregación bajos relativamente constantes a diversas durezas. En una realización, las formas de dosificación sólidas de la presente invención presentan propiedades organolépticas superiores, una rápida disgregación y/o una buena robustez del comprimido en aplicaciones de comprimidos masticables y dispersables orales.

45 En una realización, la presente invención se refiere a dispersiones sólidas y sistemas de excipientes de compresión directa altamente compactables y durables como se establece en las reivindicaciones que comprenden polioles co-procesados, algunos de los cuales tienen diferentes solubilidades y forman una estructura de placa microcristalina, y formulaciones producidos a partir de los mismos, formulaciones que son directamente comprimibles en formas de dosificación sólidas, algunas de las cuales presentan propiedades organolépticas superiores, una rápida disgregación y/o una buena robustez. En una realización, la presente invención se refiere a dispersiones sólidas y sistemas de excipientes de compresión directa altamente compactables y durables que comprenden hidratos de carbono co-procesados, algunos de los cuales tienen diferentes concentraciones de hidratos de carbono y forman una estructura de placa microcristalina. La presente invención se refiere a las formas de dosificación sólidas producidas por la compresión directa de la dispersión sólida y/o el sistema de excipientes co-procesados.

50 La presente invención se refiere a dispersiones sólidas de acuerdo con las reivindicaciones que forman partículas que tienen una estructura de placa microcristalina y que producen formulaciones que son comprimibles directamente en formas de dosificación sólidas.

60

La estructura de placa microcristalina de las dispersiones sólidas de la presente invención permiten la producción de formas de dosificación sólidas que tienen una densificación uniforme, baja friabilidad a bajas presiones y/o tiempos de disgregación bajos relativamente constantes a diversas durezas.

- 5 Las formas de dosificación sólidas de la presente invención muestran una o más de una funcionalidad superior, tal como la capacidad de formación de comprimidos, las características organolépticas, el tiempo de disgregación y una sensibilidad disminuida a las presiones de compactación; un aumento de la presión de compactación puede dar como resultado una disminución favorable en la friabilidad y un aumento sorprendentemente bajo del tiempo de disgregación. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes de la presente invención es independiente del pH. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes de la presente invención es dispersable en agua.
- 10 Los tiempos de disgregación relacionados con los sistemas de excipientes, las formulaciones farmacéuticas y las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden medirse de acuerdo con la USP 32, capítulo 701. La friabilidad relacionada con los sistemas de excipientes, las formulaciones farmacéuticas y las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden medirse de acuerdo con la USP 32, capítulo 1216. La fuerza de rotura de comprimidos relacionada con los sistemas de excipientes, las formulaciones farmacéuticas y las formas de dosificación
- 15 dosificación sólidas de la presente invención pueden medirse de acuerdo con la USP 32, capítulo 1217. El tiempo de disgregación oral puede medirse considerando el tiempo necesario para que 1 comprimido de disgregación oral se disgregue en la cavidad oral de un panelista, medido desde el momento de la colocación del comprimido hasta el momento en el que se ha producido la percepción de la disgregación completa, determinado por el panelista. Se usará un conjunto de 10 observaciones ($n = 10$) de los panelistas para calcular una desviación media y típica del
- 20 tiempo de disgregación oral.

La presente invención se describe en el presente documento usando varias definiciones, como se expone a continuación y en toda la solicitud.

Definiciones

- 25 El término "aproximadamente" se entenderá por expertos habituales en la materia y variará hasta cierto punto en el contexto en el que se use. Si existen usos del término que no estén claros para expertos habituales en la materia dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del valor particular.

- 30 La frase "disolverse o disgregarse completamente" utilizada en el contexto de la presente invención, significa que la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega hasta el punto en que el paciente cree que la forma de dosificación sólida está disuelta o disgregada por completo. Es decir, el paciente ya no puede detectar ningún grumo o partícula grande significativa de la forma de dosificación sólida original. En cambio, en el punto en el tiempo en el que la dosificación sólida se ha disuelto o disgregado completamente en la cavidad oral del paciente, la forma de dosificación sólida tiene preferentemente una sensación cremosa y agradable en la boca que es propicia para su deglución.

- 35 Las expresiones "forma de dosificación sólida", "comprimido" y "preparación sólida" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención. Debe interpretarse que estos términos incluyen una composición en polvo compactada o comprimida obtenida mediante la compresión o la formación de otra manera de la composición para formar un sólido que tiene una forma definida.

- 40 La expresión "directamente comprimible" significa que la composición puede comprimirse en forma de comprimido en máquinas de formación de comprimidos convencionales (incluyendo, pero no limitadas a las máquinas de formación de comprimidos de alta velocidad) usando punzones y troqueles convencionales (es decir, sin ninguna superficie especialmente mecanizada, conformada o revestida), sin que se adhiera ninguna cantidad significativa de la composición a los punzones y troqueles.

Debe interpretarse que la expresión "cavidad oral" incluye, pero no debe limitarse a, la cavidad bucal.

- 45 La expresión "hidratos de carbono co-procesados" significa el procesamiento de al menos dos hidratos de carbono juntos para fabricar un único producto. Por ejemplo, el manitol y el sorbitol pueden co-secar por pulverización preparando primero una única solución de manitol y sorbitol. Otro ejemplo incluye la co-granulación de manitol y sorbitol.

- 50 La expresión "estructura de placa microcristalina" significa capas de depósitos amorfos cristalinos y/o eutécticos, preferentemente placas planas y mucho más preferentemente placas planas laminares. Las capas de microplaca tienen un espesor de menos de 5 micrómetros ($5\ \mu\text{m}$), preferentemente de menos de 3 micrómetros ($3\ \mu\text{m}$) y mucho más preferentemente menos de 1 micrómetro ($1\ \mu\text{m}$). Las placas microcristalinas están compuestas principalmente del 0 % de un núcleo cristalino, preferentemente del 10 % de un núcleo cristalino y mucho más preferentemente del 99,5 % de un núcleo cristalino y el 100 % de una mezcla eutéctica, preferentemente más del 90 % de una mezcla eutéctica y mucho más preferentemente más del 0,5 % de una mezcla eutéctica.

- 55 La expresión "dispersión sólida" significa un producto sólido que consiste en una fase continua (el dispersante) y una fase dispersa, en la que la dispersión sólida incluye componentes miscibles de diferentes solubilidades y/o

concentraciones. La fase dispersa puede ser también una fase continua si el dispersante es un eutéctico totalmente molecularmente miscible con el dispersante, un eutéctico discontinuo parcialmente miscible o una mezcla de componentes cristalinos o amorfos estructurados incorporados en una estructura fundida en la que el punto de fusión de la dispersión sólida no se reduce en más de 5 °C del punto de fusión del dispersante y el calor de fusión de la dispersión sólida no se reduce en más de 40 J/g del calor de fusión del dispersante.

La expresión "dispersión sólida en capas" significa una dispersión sólida estructurada en capas. La capa principal y más significativa es una primera capa o núcleo cristalino o firme. Esta capa se desarrolla primero en base a condiciones de saturación o se añade como una partícula suspendida, seguido de una cristalización o co-cristalización del dispersante con la siguiente fase dispersa más insoluble. Esto puede ir seguido de una tercera o cuarta capa o más componentes dispersos que co-cristalizan, conteniendo por tanto el material del núcleo y el componente o componentes dispersos anteriores.

Se interpretará que el término "formulación" incluye una dispersión sólida y/o sistema de excipientes más un ingrediente activo, un lubricante, opcionalmente un disgregante, opcionalmente un deslizante, opcionalmente un edulcorante, opcionalmente un aromatizante, opcionalmente un colorante y opcionalmente otros excipientes.

Se ha descubierto que los procedimientos, productos o sistemas existentes dirigidos a la disgregación o disolución rápidas en la boca tienen limitaciones en ciertos aspectos. Específicamente, hasta ahora ha sido difícil producir un comprimido con fuerzas de compresión bajas que sea suficientemente robusto (por ejemplo, baja friabilidad, bajas fuerzas de expulsión, suficiente dureza) como para ser procesado en máquinas de formación de comprimidos de alta velocidad, especialmente a presiones de compresión bajas, y enviado en paquetes de bajo coste y, al mismo tiempo, conserve las propiedades de disgregación o disolución rápidas. Esto es especialmente evidente cuando se produce un comprimido que tiene altas dosis de ingredientes activos farmacéuticos (IAF) o cuando se produce un comprimido que tiene IAF revestidos con diferentes polímeros, ceras y similares, con fines de enmascaramiento del sabor, protección del IAF, liberación sostenida y/o controlada.

En una realización, una ventaja de las dispersiones sólidas, los sistemas de excipiente y las formulaciones de la presente invención es que pueden conformarse en comprimidos de alta calidad en máquinas de formación de comprimidos convencionales (incluyendo máquinas de formación de comprimidos de alta velocidad, tales como las fabricadas por Killian o Korsh, capaces de producir al menos 75.000 comprimidos por hora) usando punzones y troqueles convencionales. Los punzones y troqueles "convencionales" antes mencionadas son mucho menos caros de producir y de mantener que los punzones y troqueles revestidos (por ejemplo, los revestidos de teflón) utilizados para producir comprimidos a partir de formulaciones que son pegajosas o difíciles de comprimir.

En una realización, la presente invención supera estas limitaciones mediante la producción de dispersiones sólidas de hidratos de carbono co-procesados con diferentes solubilidades. En una realización, la presente invención supera estas limitaciones mediante la producción de dispersiones sólidas de hidratos de carbono co-procesados con diferentes concentraciones. La presente invención supera estas limitaciones mediante la producción de dispersiones sólidas de los hidratos de carbono co-procesados con diferentes concentraciones y con una estructura de placa microcristalina. En una realización, la dispersión sólida de la presente invención formada a partir del co-procesamiento de dos o más hidratos de carbono se caracteriza por un único pico de una medición de CDB (calorímetro diferencial de barrido).

En una realización, la estructura de la placa microcristalina de la dispersión sólida permite la producción de formas de dosificación sólidas que tienen una densificación uniforme, una baja friabilidad a presiones de compresión bajas y/o tiempos de disgregación bajos relativamente constantes a diferentes durezas. En una realización, la dispersión sólida de la presente invención, en última instancia produce una formulación que es comprimible en un comprimido. Este comprimido es lo suficientemente robusto como para soportar el esfuerzo de manipulación durante la producción, el empaquetamiento y el transporte, sin un procesamiento o una manipulación especiales, al tiempo que conserva las propiedades de disgregación o disolución rápidas y/o las propiedades organolépticas superiores como una sensación cremosa y sin grumos en la boca sin ninguna sensación arenosa en la cavidad oral. Adicionalmente, en una realización, la presente invención permite que se fabriquen comprimidos robustos sin agrietamiento del revestimiento del IAF, donde la integridad del revestimiento es crítica para el sabor y/o la funcionalidad de liberación controlada o entérica.

50 Mezcla de hidratos de carbono

Los hidratos de carbono útiles en la presente invención son polioles como se define en las reivindicaciones. Los polioles son los alcoholes de azúcar de fórmula general $\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2-\text{OH}$, donde n es de 2 a 6 y preferentemente de 3 a 6, y sus anhídridos diméricos. En algunas realizaciones, los polioles incluyen, pero no se limitan a sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, lactitol, Isomalt y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la dispersión sólida no incluye xilitol.

Componentes

La porción de manitol de la dispersión sólida o sistema de excipientes puede ser de cualquier fuente, tal como polvo de MANNOGEM™ (SPI Pharma, Inc., Wilmington, DE). Otras fuentes de polvo de manitol incluyen polvo de manitol

GETEC (Brasil) y PEARLITOL™ (Roquette, Francia).

La porción de maltitol de un sistema de excipientes puede ser de cualquier fuente, tal como MR20 Amalty (Towa Chemical Industry Co., Ltd., Tokio, Japón), Mattisorb® (Roquette, Francia) o Maltidex™ (Cargill, Inc.)

5 La porción de sorbitol de la dispersión sólida o sistema de excipientes puede ser de cualquier fuente, tal como Neosorb® (Roquette, Francia) o Sorbidex™ (Cargill, Inc.).

En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye un primer hidrato de carbono, un segundo hidrato de carbono que es un poliol, un tercer hidrato de carbono que es un poliol y el primer hidrato de carbono es manitol. El segundo hidrato de carbono es un poliol como se define en las reivindicaciones. El tercer hidrato de carbono es un poliol como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye del 80 % en peso al 99,5 % en peso del primer hidrato de carbono, del 0,5 % en peso al 20 % en peso del segundo hidrato de carbono y del 0,5 % en peso al 20 % en peso del tercer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye aproximadamente el 80 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 80,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 81 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 81,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 82 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 82,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 83 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 83,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 84 % en peso del primer hidrato de carbono; el 84,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 85 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 85,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 86 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 86,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 87 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 87,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 88 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 88,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 89 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 89,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 90 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 90,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 91 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 91,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 92 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 92,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 93 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 93,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 94 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 94,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 95 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 95,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 96 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 96,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 97 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 97,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 98,5 % en peso del primer hidrato de carbono; aproximadamente el 99 % en peso del primer hidrato de carbono o aproximadamente el 99,5 % en peso del primer hidrato de carbono.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 94 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 94,5 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 95 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 95,5 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 96 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 96,5 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 97 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 97,5 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 98 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 98,5 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 99 % en peso del primer hidrato de carbono. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye más del 99,5 % en peso del primer hidrato de carbono.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye aproximadamente el 0,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 1 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente 1,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 1,7 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 2 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 2,3 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 2,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 3 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 3,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 4 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 4,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 5,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 6 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 6,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 7 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 7,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 8 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 8,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 9 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 9,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 10 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 10,5 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente el 11 % en peso del segundo hidrato de carbono; aproximadamente

En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos de 5 % en peso de sorbitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 4 % en peso de sorbitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 3 % en peso de sorbitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 2 % en peso de sorbitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 1 % en peso de sorbitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 0,75 % en peso de sorbitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 5 % en peso de maltitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 4 % en peso de maltitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 3 % en peso de maltitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 2 % en peso de maltitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 1 % en peso de maltitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye menos del 0,75 % en peso de maltitol y dos polioles como se define en las reivindicaciones.

Procedimientos de fabricación

Puede usarse cualquier procedimiento adecuado para la fabricación de una dispersión sólida de al menos tres hidratos de carbono, incluyendo, pero no limitados al secado por pulverización, lecho fluido, co-granulado o mezcla por alta cizalla.

Co-secado por pulverización

En algunas realizaciones, la dispersión sólida de al menos tres hidratos de carbono se formó mediante co-secado por pulverización. Un procedimiento adecuado de co-secado por pulverización se describe en la Patente de los EE.UU. N.º 7.118.765. Cualquier secador por pulverización puede ser útil en la presente invención. En algunas realizaciones de la invención, se usó un secador por pulverización de lecho fluido S1 con un diámetro de 2,1 metros (DRYTEC; Tonbridge, Kent, Inglaterra). El secador por pulverización opera mediante atomización de un material de alimentación líquido en una corriente de aire u otro gas. El uso principal de los equipos de secado por pulverización es el secado, pero el equipo también puede usarse para aglomerar, congelar, encapsular, enfriar y/o acondicionar la composición de la presente invención. Se muestra un diagrama de flujo que representa el patrón de funcionamiento del secador por pulverización de lecho fluido en la Figura 1.

El aire para el secado se calienta mediante un calentador **1** y entra por la parte superior de una cámara de secado **4** a través de un conducto de aire caliente **8**. Una bomba de alimentación **2** entrega la alimentación líquida a través de la línea de alimentación **3** a un atomizador que pulveriza la composición en gotitas finas en una corriente de aire caliente que entra por la parte superior de una cámara de secado **4**. Esto provoca un secado rápido debido a la gran área líquida expuesta. En la presente invención, puede usarse uno de varios pulverizadores. Por ejemplo, pueden usarse un atomizador centrífugo, una boquilla de dos fluidos que usa un chorro de aire comprimido para atomizar la alimentación o un atomizador de boquilla de presión en la presente invención.

Un lecho fluido integrado **10** está unido en la parte inferior de la cámara **4**. Los finos y el aire salen por una salida lateral **9** del cono de la cámara de secado **4** a un ciclón **5**. El ciclón **5** separa los finos del aire. El aire se expulsa a través de un filtro de bolsa **6**. Los finos se reciclan a la parte superior de la cámara de secado **4** dentro de una zona húmeda **11** donde se produce la aglomeración y cae en el lecho fluido integrado **10**. La acción de la fluidificación por el aire caliente suministrado al lecho fluido permite que las partículas más gruesas se sequen más y los finos se lleven al ciclón **5**.

Después, la solución de hidratos de carbono (al menos tres polioles) se alimentó en la unidad de cámara de secado de lecho fluido de pulverización integrada en condiciones de sellado y una corriente controlada de aire caliente a una temperatura de aproximadamente 200 grados Celsius (°C) secó la solución en forma de gotitas finas. Una vez que se alcanzó el tamaño de partícula deseado, se recogió el producto de hidrato de carbono. El tamaño de partícula puede variar de aproximadamente 0,1 a 500 micrómetros (de 0,1 a 500 μ m). En una realización de la presente invención, al menos el 85 % de las partículas tenían aproximadamente 100 micrómetros (100 μ m) o más. En otra realización de la presente invención, al menos el 50 % de las partículas tenían aproximadamente 100 micrómetros (100 μ m) o más. Las partículas más pequeñas ("finos") generados durante este procedimiento se reciclaron de nuevo a la parte superior de la cámara de secado **4** para una aglomeración adicional.

Se preparó una mezcla secada por pulverización de 92 % de manitol/8 % de maltitol en una Anhidro Micra- 35 usando una temperatura de entrada de 195 °C, una temperatura de salida de 90 a 95 °C, un flujo de aire de 32 kg/hora, una disminución de presión de gas de 2,6 psig (18 kPa), un flujo de aire de atomización a 4,1 kg/hora, una temperatura de aire de atomización de 60 °C, una presión de aire de atomización de 39 psig (268 kPa), una temperatura de la camisa de la cámara a 90 °C y una temperatura de superficie de la camisa del ciclón de 90 °C. La velocidad de pulverización del líquido se ajustó para mantener una temperatura de salida de 90 °C.

Co-granulación

En algunas realizaciones de la invención, una composición de la invención se preparó mediante co-granulación.

Lecho fluido

- En algunas realizaciones, se preparó una dispersión sólida de al menos tres hidratos de carbono con un lecho fluido.
- 5 En un ejemplo, puede prepararse una mezcla de manitol, maltitol y sorbitol mediante la adición de 20 kg de polvo de manitol Vwm de 30 µm de diámetro o menos molido (como Getec, Roquette, etc) a un lecho fluido (tal como Fluid Air Modelo 50 L). Se fabricó una solución de 170 g de maltitol y 80 g de manitol en 500 ml de agua (solución A). También se fabricó una solución a partir de 170 g de maltitol, 320 g de manitol y 460 g de sorbitol en 2000 ml de agua. (Solución B). Con una temperatura de entrada de 80 °C, el lecho de polvo de manitol se calentó a 30 °C, con
- 10 un volumen de aire de 140 PCM (238 m³/hora). Después, la Solución A puede pulverizarse encima a una velocidad de 70 g/min, seguida por la Solución de B a 70 a 150 g/min para obtener aglomerados. Después, el producto puede secarse a 80 °C y 140 PCM (238 m³/hora) hasta que el producto tenga menos del 0,5 % de humedad.

Alta cizalla

- En algunas realizaciones, se preparó una dispersión sólida de al menos tres hidratos de carbono usando alta cizalla.
- 15 En un ejemplo, puede prepararse una mezcla de manitol, maltitol y sorbitol mediante la adición de 20 kg de polvo de manitol Vwm de 30 µm de diámetro o menos molido (como Getec, Roquette, etc) y 170 g de maltitol a un mezclador de alta cizalla horizontal (tal como el mezclador Littleford de 5 pies cúbicos - JH Day Cincinnati Ohio). En algunas realizaciones, la solución se fabricó a partir de 170 g de maltitol, 160 g de manitol y 460 g de sorbitol en 1000 ml de agua. La solución puede añadirse al mezclador de alta cizalla para granular partículas. Si es necesario, puede
- 20 añadirse líquido adicional para obtener las partículas del tamaño deseado. Después, las partículas pueden secarse a 80 °C y 140 PCM (238 m³/hora) en un lecho fluido (tal como Fluid Air Modelo 50 L) hasta que el producto tenga menos del 0,5 % de humedad. Después, el producto puede molerse y tamizarse al tamaño de partícula apropiado si es necesario, usando, por ejemplo, un FitzMill Modelo D6 (Fitzpatrick Company) a 2000 rpm y un tamiz y un tamizador Sweco usando, por ejemplo, un tamiz de malla 20.

Características

- En algunas realizaciones, las dispersiones sólidas y/o sistemas de excipientes que incluyen al menos tres hidratos de carbono, tales como manitol, maltitol o Isomalt y sorbitol, presentan una funcionalidad superior, tal como la formación de comprimidos, la durabilidad, las características organolépticas, el tiempo de disgregación y/o una
- 30 disminución ventajosa de la sensibilidad a la cantidad de compactación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una presión de compactación aumentada aplicada a la dispersión sólida o sistema de excipientes da como resultado un comprimido con un valor de friabilidad más favorable, valores de dureza aumentados, y, sorprendentemente, solo un ligero aumento en el tiempo de disgregación. Dichas características pueden presentarse para dispersiones sólidas o sistemas de excipientes incluyendo hidratos de carbono co-granulados y/o secados por pulverización.

- Un sistema de excipientes que incluye el 90 % en peso de manitol y el 10 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 14 kP (137 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 15 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,20 %. Dicho sistema de excipientes puede tener un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 10 minutos.
- 35

- Un sistema de excipientes que incluye el 90 % en peso de manitol y el 10 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 32 kP (314 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 30 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,08 %. Dicho sistema de excipientes puede tener un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 10 minutos.
- 40

- Un sistema de excipientes que incluye el 99 % en peso de manitol y el 1 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 16 kP (157 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 15 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,14 %. Dicho sistema de excipientes puede tener un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 8 minutos.
- 45

- Un sistema de excipientes que incluye el 99 % en peso de manitol y el 1 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 22 kP (216 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 30 kN. Dicho sistema de excipiente puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,18 %. Dicho sistema de excipientes puede tener un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 8 minutos.
- 50

- Un sistema de excipientes que incluye el 96,5 % en peso de manitol y el 3,5 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 14 kP (137 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 15 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,22 %. Dicho sistema de excipientes puede tener un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 6 minutos.
- 55

- Un sistema de excipientes que incluye el 96,5 % en peso de manitol y el 3,5 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 28 kP (275 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 30 kN. Dicho sistema

de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,22 %. Dicho sistema de excipientes puede tener un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 8 minutos.

5 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye el 96 % en peso de manitol, el 1,7 % en peso de maltitol y el 2,3 % en peso de sorbitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 22 kP (216 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 13 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,11 %.

10 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye el 96 % en peso de manitol, el 1,7 % en peso de maltitol y el 2,3 % en peso de sorbitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 50 kP (490 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 33 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,13 %.

En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye el 91,2 % en peso de manitol, el 6,5 % en peso de maltitol y el 2,3 % en peso de sorbitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 18 kP (177 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 13 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,20 %.

15 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye el 91,2 % en peso de manitol, el 6,5 % en peso de maltitol y el 2,3 % en peso de sorbitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 35 kP (343 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 33 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,24 %.

20 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye el 91,2 % en peso de manitol, el 2,3 % de sorbitol y el 6,5 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 14 kP (137 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 13 kN. Dicho sistema de excipientes puede tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,17 %.

25 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye el 91,2 % en peso de manitol, el 2,3 % de sorbitol y el 6,5 % en peso de maltitol tiene un valor de dureza de aproximadamente 45 kP (441 N) tras la aplicación de una fuerza de compresión de 34 kN. Dicho sistema de excipientes pueden tener un valor de friabilidad de aproximadamente el 0,13 %.

30 En algunas realizaciones, el contenido de humedad de la dispersión sólida puede ser de menos de aproximadamente el 8 %, de menos de aproximadamente el 5 %, de menos de aproximadamente el 3 %, de menos de aproximadamente el 2 %, de menos de aproximadamente el 1 % o de menos de aproximadamente el 0,5 %. En una realización de la presente invención, el contenido de humedad de la dispersión sólida es de aproximadamente el 0,3 %.

En algunas realizaciones, la friabilidad de la dispersión sólida en forma de polvo es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 %. En algunas realizaciones, la friabilidad de la dispersión sólida en forma de polvo es de menos del 35 %, de menos del 30 %, de menos del 25 % o de menos del 20 %.

35 En algunas realizaciones, la friabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede ser de menos de aproximadamente el 5 %, de menos de aproximadamente el 4 %, de menos de aproximadamente el 3 %, de menos de aproximadamente el 2 %, de menos de aproximadamente el 1 %, de menos de aproximadamente el 0,5 %, de menos de aproximadamente el 0,4 %, de menos de aproximadamente el 0,3 %, de menos de aproximadamente el 0,2 % o de menos de aproximadamente el 0,1 %.

40 En algunas realizaciones, la compactabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede mostrar una dureza de aproximadamente 15 kP (147 N) a aproximadamente 50 kP (490 N) cuando se aplica una fuerza de compresión de aproximadamente 13 kN a aproximadamente 35 kN. En una realización, la compactabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede mostrar una dureza de aproximadamente 15 kP (147 N) a aproximadamente 35 kP (343 N) cuando se aplica una fuerza de compresión de aproximadamente 13 kN a aproximadamente 35 kN. En una realización, la compactabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede mostrar una dureza de aproximadamente 22 kP (216 N) a aproximadamente 50 kP (490 N) cuando se aplica una fuerza de compresión de aproximadamente 13 kN a aproximadamente 35 kN. En una realización, la compactabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede presentar una dureza de más de 15 kP (147 N) a una fuerza de compresión de 13 kN. En una realización, la compactabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede presentar una dureza de más de 35 kP (343 N) a una fuerza de compresión de 35 kN.

50 En una realización, la durabilidad de la dispersión sólida comprimida resultante puede mostrar una friabilidad del 0,5 % o menos cuando se aplica una fuerza de compresión de aproximadamente 13 kN a aproximadamente 35 kN.

55 En una realización, las capas cristalinas de la estructura de placa microcristalina tienen un espesor de menos de 5 micrómetros ($5^{\circ}\mu\text{m}$), preferentemente de menos de 3 micrómetros ($3^{\circ}\mu\text{m}$) y mucho más preferentemente de menos de 1 micrómetro ($1^{\circ}\mu\text{m}$). En una realización, las capas cristalinas de la estructura de placa microcristalina tienen un espesor de aproximadamente 0,5 micrómetros ($0,5^{\circ}\mu\text{m}$) a aproximadamente 5 micrómetros ($5^{\circ}\mu\text{m}$). En una

realización, las capas cristalinas de la estructura de placa microcristalina tienen un espesor de aproximadamente 0,5 micrómetros (0,5 μ m) a aproximadamente 2 micrómetros (2 μ m). En una realización, las capas cristalinas de la estructura de placa microcristalina están en contacto entre sí. En algunas realizaciones, el pequeño tamaño de las capas cristalinas se suma a una sensación cremosa en la boca tras la disgregación.

5 En una realización, una dispersión sólida de la invención con una estructura de placa microcristalina se consigue mediante la selección de polioles con diferentes solubilidades y la fabricación de una solución dentro de un intervalo de porcentaje de saturación de los diferentes componentes de poliol a una temperatura de procedimiento de disolución dada. El porcentaje de saturación se define como (concentraciones del componente a la temperatura del procedimiento) / (saturación del componente a la temperatura del procedimiento) * 100. Las temperaturas que varían de 40 °C a 99 °C pueden usarse para la temperatura del procedimiento de disolución. La secuencia de co-cristalización que forma la estructura de placa microcristalina se basa en el % de saturación de los componentes de la solución.

15 En una realización, el componente núcleo de hidrato de carbono se procesa de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99,5 % de su concentración de saturación, cualquier componente o componentes de transición se añaden a menos de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 59,5 % y el componente de superficie se añade a menos de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 40 %.

20 En una realización más preferida, el componente núcleo de hidrato de carbono se procesa de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99,5 % de su concentración de saturación, cualquier componente o componentes de transición se añaden a menos de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 24,5 % y el componente de superficie se añade a menos de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 %.

En una realización aún más preferida, el componente núcleo de hidrato de carbono se procesa de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99,5 % de su concentración de saturación, cualquier componente o componentes de transición se añaden a menos de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 14,5 % y el componente de superficie se añade a menos de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 15 %.

25 En una realización más preferida, el componente núcleo de hidrato de carbono se procesa de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99,5 % de su concentración de saturación, cualquier componente o componentes de transición se añaden a menos de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4,5 % y el componente de superficie se añade a menos de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 %.

30 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se especula que la interacción entre los hidratos de carbono co-procesados puede ser sustancialmente responsable de las características sorprendentes de las dispersiones sólidas de algunas realizaciones de la invención.

35 En una realización, una dispersión sólida de la presente invención comprende tres zonas: un núcleo, una transición y una superficie. La zona uno es un primer núcleo cristalino de hidrato de carbono. La zona dos, la capa de transición, puede ser una o múltiples capas en las que un solo material dispersado o múltiples materiales dispersos se co-cristalizan con el primer hidrato de carbono. El material de transición dispersado sirve para segmentar y plastificar la zona de transición. Existen dos factores que afectan a la transición; uno es la solubilidad de la fase dispersa en agua a la temperatura del procedimiento. (Véase la Tabla 1 para la solubilidad de diversos hidratos de carbono). El material dispersado soluble inferior a la misma temperatura se co-cristalizará más tarde que los materiales solubles superiores. El otro factor es la concentración del material dispersado en solución. Cuanto mayor sea la concentración se co-cristalizará en etapas más tempranas del procedimiento. Por tanto, el espesor del núcleo y el espesor de la zona de transición pueden ajustarse para obtener la co-cristalización y un núcleo más delgado en etapas tempranas del procedimiento y ajustando ya sea la solubilidad del material dispersado o la disminuyendo la concentración del material dispersado. La zona tres, la zona superficial, incorpora los hidratos de carbono para la colocación de la superficie. La superficie se crea como una composición de múltiples hidratos de carbono con una energía de enlace superficial reducida.

Tabla 1: Solubilidades de hidratos de carbono

Materia Prima	Peso molar	Punto de fusión °C	Solubilidad a 25 (g/100 g de H ₂ O)
Sorbitol	182	99-101	235 g
Manitol	182	165-169	22 g
HSH	HP+	N/a	Soluble
Solución de maltitol		N/ a	Soluble
Maltitol	344	144-147	175 g
Xilitol	152,17	92-95	200 g

(Continuación)

Materia Prima	Peso molar	Punto de fusión °C	Solubilidad a 25 (g/100 g de H ₂ O)
Monohidrato de lactitol	362,33	95-101	140 g
Isomalt anhidro	344,32	145-150	39 g
Eritritol	122	119-123	61 g
Glicerina	99	17,8	Soluble
Polidextrosa	<22,00	130	80 g
Sacarosa	342	160-186	185 g
Fructosa	180	102-105	400 g
Maltosa	342	120-125	70 g

El uso de la solubilidad diferencial (Porcentaje de saturación) como un medio de controlar la estructura de placa microcristalina se basa en la cantidad de agua restante en la gota de dispersión sólida. El porcentaje de saturación del primer hidrato de carbono era más cercano al 100 % provocando que se cristalice primero. A medida que el procedimiento de evaporación continuaba, la cantidad de agua restante se reducía a condiciones de saturación para el próximo porcentaje de dispersante de saturación. Por tanto, la co-cristalización de cada uno de los materiales dispersados restantes se producía en un orden planificado. Tanto el enfriamiento como la evaporación pueden provocar la cristalización. Como el procedimiento puede configurarse para que sea isotérmico en un intervalo estrecho, el enfriamiento de las partículas especialmente en el secado por pulverización se consideró insignificante. En el siguiente ejemplo de la Tabla 2, la temperatura de disolución era de 80 °C y el producto secado que salió del secador por pulverización estaba de 85 a 95 °C. El enfriamiento de las gotas era por tanto limitado.

El cálculo para la evaporación implica el cálculo de la cantidad de agua restante para mantener la solubilidad de cada material a medida que el procedimiento de evaporación continúa. La Tabla 2 a continuación muestra la solubilidad a 80 °C, la temperatura del líquido de pulverización. La cantidad de agua necesaria para estar a saturación se calcula en la columna 2, restando de 100. Las concentraciones de materiales seleccionadas se colocaron en agua en el presente documento, 55 kilos de agua. Nótese que el manitol cristalizó después de que se había evaporado el 8,84 % del agua, seguido de la co-cristalización del maltitol con manitol cuando el 99,65 % del agua se había evaporado o quedaba el 0,35 % del agua, y después la co-cristalización del sorbitol cuando el 99,83 % del agua se había evaporado o quedaba el 0,17 % del agua. El cálculo usa una relación de (cantidad de agua a saturación) / (cantidad de hidratos de carbono a saturación) como una relación multiplicada por la cantidad de hidratos de carbono en el lote para determinar la cantidad de agua a saturación. Por ejemplo, $(8/92 * 1,08) = 0,09375$ para el sorbitol. La secuencia de la saturación y la cantidad de material que sale de la disolución es por tanto el factor determinante para el grosor y la composición del núcleo, la transición y la superficie. Los materiales seleccionados para la inclusión se seleccionaron como los que formarán una dispersión sólida como se define en el presente documento.

La primera cristalización puede ser un material cristalino o co-cristalizado como núcleo y la transición a la superficie puede ser la misma co-cristalización y por tanto un sistema de dos hidratos de carbono. En primer lugar, para cristalizarse, la fase dispersante puede ser de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 99,5 % de la masa total, con una zona de transición del 0 % al 99,5 % y una zona de superficie del 0,5 al 99,5 %.

Se preparó una solución de tres o más hidratos de carbono con diferentes solubilidades. Con el fin de co-cristalizar los hidratos de carbono en una dispersión sólida con una estructura de microplacas, esta solución se procesó primero a aproximadamente el 100 por ciento de saturación o más del hidrato de carbono con el mayor porcentaje de saturación en la solución.

La secuencia de cristalización/co-cristalización de tres o más hidratos de carbono se produce ya sea debido a la pérdida de disolvente, al cambio de temperatura de la solución o ambos. La estructura de microplacas está dictada por el % de saturación de hidratos de carbono seleccionados en la preparación de la solución líquida para procesarse. El procedimiento de co-cristalización puede conseguirse mediante la pulverización del líquido de cerca del ~ 100 % de saturación en un lecho fluido o secador de pulverización o pulverizando una suspensión nucleada (que contiene pequeños microcristales) en un lecho fluido o secador por pulverización. La temperatura del procedimiento puede diseñarse para condiciones de secado a temperaturas de entrada de 40 °C a 210 °C.

Tabla 2: Saturaciones de los hidratos de carbono

	Solubilidad a 80 °C Kilos/100 Kilos de solución	Kilos de agua a saturación	% en la Formulación	Kilos de Agua a saturación (55 kilos en total)	% de agua restante a saturación	% de agua retirada por secado a saturación
Sorbitol	92	8	1,08	0,09375	0,17 %	99,83 %

(continuación)

	Solubilidad a 80 °C Kilos/100 Kilos de solución	Kilos de agua a saturación	% en la Formulación	Kilos de Agua a saturación (55 kilos en total)	% de agua restante a saturación	% de agua retirada por secado a saturación
Maltitol	80,5	19,5	0,8	0,193032	0,35 %	99,65 %
Manitol	47,3	52,7	45	50,13742	91,16 %	8,84 %
Isomalt	71	29,0				
lactitol	82	18,0				

Hidratos de carbono revestidos

En algunas realizaciones, una dispersión sólida y/o sistema de excipientes incluye un poliol revestido y/o mezcla de polioles revestidos. En algunas realizaciones, se reviste una dispersión sólida.

5 Componentes

En algunas realizaciones, una dispersión sólida y/o sistema de excipientes incluye un poliol revestido, tal como manitol, o una mezcla de polioles revestidos. En algunas realizaciones, el manitol puede prepararse mediante el secado por pulverización, tal como el manitol secado por pulverización Mannogem™ EZ (SPI Pharma, Inc., Wilmington, DE). En algunas realizaciones, el manitol secado por pulverización se prepara con un secador por pulverización tal como el Buchi Mini-Spray Drier, modelo B290. En una realización, el manitol secado por pulverización se prepara en el Buchi Modelo B290 usando una punta de boquilla de 0,7 mm, una temperatura de entrada de 200 °C, una temperatura de salida de 90-97 °C mantenida por la velocidad de pulverización, un flujo de aire de 15 ml/min y una solución de manitol al 45 % a una temperatura mínima de 80 °C. El manitol también puede prepararse mediante otros procedimientos adecuados. Los hidratos de carbono y las mezclas de hidratos de carbono, tales como los polioles y las mezclas de polioles pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como, secado por pulverización, lecho fluido, co-granulación o mezclado por alta cizalla como se describe en las sección Mezcla de hidratos de carbono anteriormente.

En algunas realizaciones, los revestimientos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, materiales poliméricos solubles. Los revestimientos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polivinilpirrolidonas, alcoholes polivinílicos, copolímeros de injerto de polietileno, polietilenglicoles, copolímeros de injerto de etilenglicol/propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carragenanos, pectinas, xantanos y alginatos. En algunas realizaciones, un revestimiento adecuado incluye un copolímero 60:40 de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (es decir, copovidona), tal como Plasdone® S630 (International Specialty Products). En algunas realizaciones, una dispersión sólida y/o sistema de excipientes incluye un revestimiento en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso; de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso; de aproximadamente el 0,3 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso; de aproximadamente el 0,4 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso o de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso. En algunas realizaciones, una dispersión sólida y/o sistema de excipientes incluye un revestimiento en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso; aproximadamente el 0,2 % en peso; aproximadamente el 0,3 % en peso; aproximadamente el 0,4 % en peso; aproximadamente el 0,5 % en peso; aproximadamente el 0,6 % en peso; aproximadamente el 0,7 % en peso; aproximadamente el 0,8 % en peso; aproximadamente el 0,9 % en peso; aproximadamente el 1 % en peso; aproximadamente el 1,1 % en peso; aproximadamente el 1,2 % en peso; aproximadamente el 1,3 % en peso; aproximadamente el 1,4 % en peso; aproximadamente el 1,5 % en peso; aproximadamente el 1,6 % en peso; aproximadamente el 1,7 % en peso; aproximadamente el 1,8 % en peso; aproximadamente el 1,9 % en peso; aproximadamente el 2 % en peso; aproximadamente el 3 % en peso; aproximadamente el 4 % en peso o aproximadamente el 5 % en peso.

Procedimientos de fabricación

Puede usarse cualquier procedimiento adecuado para preparar un hidrato de carbono revestido y/o mezcla de hidratos de carbono revestidos.

40 Lecho fluido

En algunas realizaciones, un poliol revestido o una mezcla de polioles, se preparó usando un lecho fluido. En un ejemplo, el manitol revestido con copovidona puede fabricarse como se indica a continuación:

Lista de Ingredientes:

DESCRIPCIÓN	CANT (kg)	Proveedor
Manitol (Mannogem EZ USP/EP)	396,0	SPI Pharma
Copovidona (Plasdone S-630)	4	ISP Corp
Total	400	

Usando un GRANULADOR secador en lecho fluido Fluid Air 1000, se cargó Mannogem EZ en el lecho fluido. Se dejó que la temperatura del producto alcanzara al menos 30 °C antes de la pulverización de la solución. La solución tenía 4 kg de S-630 en 29 kg de agua y se fabricó añadiendo el Plasdone S-630 lentamente a una solución agitada.

- 5 Los parámetros del procedimiento de pulverización incluían 2-4000 PCM (objetivo: 2800 PCM), [3400-6800 m³/hora (objetivo 4760 m³/hora)] temperatura de aire de entrada de 75 a 100 °C y una velocidad de pulverización de la solución de 0,5-2,0 kg/min. El tiempo de funcionamiento aproximado fue de 30 minutos de pulverización. Una vez que la pulverización de la solución se ha completado, el lote puede secarse de acuerdo con los siguientes parámetros: temperatura del producto de 30 a 40 °C (objetivo 35 °C) y flujo de aire de 1000-3000 PCM (1,700 m³/hora). Cuando la temperatura de salida alcanza aproximadamente los 35 °C, puede retirarse una muestra y ensayarse para determinar la humedad a través de un ensayo de LD convencional. Si no se alcanza el nivel de humedad objetivo inferior o igual al 1,0 %, el lote puede enfriarse.

Alta cizalla

- 15 En algunas realizaciones, se preparó un poliol o mezcla polioles revestidos usando alta cizalla. En un ejemplo, se preparó manitol revestido con copovidona añadiendo primero 20 kg de manitol (tal como Mannogem EZ) y 60 g de Plasdone S-630 (copolímero PV/VA) usando un mezclador de alta cizalla, tal como un granulador de alta cizalla Littleford Lodige de 5 pies cúbicos (JH DAY, Cincinnati, OH). Se fabricó una solución de Plasdone S-630 al 12 % en agua usando 140 g de copovidona y 210 g de manitol por 1173 ml de agua. Con los arados del mezclador funcionando a 60 RPM, se pulverizó lentamente la solución de copovidona. El producto puede secarse en un lecho fluido, tal como Air Fluid Modelo 50 L (Fluid Air Corp, Aurora, IL), a una temperatura de entrada de 60 °C y un flujo de aire de 150 PCM (255 m³/hora) hasta que el producto contenga menos del 0,5 % de humedad.

Características

- 25 En algunas realizaciones, una dispersión sólida y/o sistema de excipientes que incluye un poliol revestido o una mezcla de polioles, muestra una funcionalidad superior, tal como la capacidad de formación de comprimidos, las características organolépticas y los tiempos de disgregación más rápidos. Los sistemas de excipientes que incluyen un poliol revestido o una mezcla de polioles, pueden desarrollar rápidamente una fina suspensión líquida sin grumos en la boca tras la disgregación (sensación cremosa en la boca) a aproximadamente el 1 % o menos de concentración de polímero hidrosoluble sin afectar el tiempo de disgregación general del comprimido fabricado a partir de esta composición. En algunas realizaciones, en los comprimidos de disgregación oral, la suspensión de sensación cremosa en la boca desarrollada ayuda a ocultar los IAF de partículas grandes y reduce una sensación desagradable arenosa ya que las partículas en suspensión son microplacas delgadas y solubles. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye un poliol revestido o una mezcla de polioles, muestra una baja friabilidad, incluso a fuerzas de compresión más bajas.

Sistema de excipientes de combinación

- 35 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye (1) una dispersión sólida de al menos tres hidratos de carbono como se expone en las reivindicaciones y (2) un hidrato de carbono revestido y/o mezcla de hidratos de carbono revestidos.

Componentes

- 40 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres hidratos de carbono, que son polioles como se define en las reivindicaciones. Una mezcla de hidratos de carbono adecuado puede incluir, por ejemplo, manitol, maltitol y sorbitol. Los hidratos de carbono pueden co-secarse por pulverización o co-granularse, como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye manitol y maltitol en las cantidades relativas descritas anteriormente. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso la mezcla de polioles; de aproximadamente el 40 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de la mezcla de polioles; de aproximadamente el 45 % en peso a aproximadamente el 55 % en peso de la mezcla de polioles; de aproximadamente el 47 % en peso a aproximadamente el 53 % en peso de la mezcla de polioles o aproximadamente el 50 % en peso de mezcla de polioles.

- 50 Un sistema de excipientes puede incluir de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de hidrato de carbono revestido o de mezcla de hidratos de carbono; de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso de hidrato de carbono revestido o de mezcla de hidratos de carbono; de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso de hidrato de carbono revestido o de mezcla de hidratos de carbono; de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 25 %; de aproximadamente el 17 % en peso a aproximadamente el 23 % en peso de hidrato de carbono revestido o de mezcla de hidratos de carbono o aproximadamente el 20 % en peso de hidrato de carbono revestido o de mezcla de hidratos de carbono.

Procedimientos de fabricación

En algunas realizaciones, los componentes descritos anteriormente se mezclaron. Después, la mezcla puede comprimirse en forma de comprimido mediante procedimientos conocidos, con o sin un Ingrediente Activo Farmacéutico (IAF) revestidos o sin revestir o modificado.

5 Características

10 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye una mezcla de hidratos de carbono como se describe en el presente documento y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos (por ejemplo, al menos un poliol secado por pulverización revestido con un material polimérico soluble), como se ha descrito anteriormente, presenta una funcionalidad superior, tal como la capacidad de formación de comprimidos, la durabilidad, las características organolépticas, el tiempo de disgregación más rápido y/o una disminución ventajosa en la sensibilidad a la presión de compactación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una presión de compactación aumentada da como resultado un comprimido que muestra un valor de friabilidad más favorable, valores de dureza aumentados, y, sorprendentemente, solo un ligero o ningún aumento en el tiempo de disgregación.

15 Además, las presiones de compactación más bajas pueden ser necesarias para conseguir un comprimido con valores de dureza y friabilidad aceptables. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos y una mezcla de hidratos de carbono muestra una baja friabilidad, incluso a las fuerzas de compresión más bajas. Estas propiedades pueden ser útiles para el mantenimiento de las propiedades de enmascaramiento del sabor o de liberación controlada del IAF durante la compactación, evitando la rotura de los componentes tales como el revestimiento de enmascaramiento del gusto o un activo modificado. En algunas realizaciones, los activos se modifican para reducir el sabor desagradable, controlar su liberación, aumentar la biodisponibilidad mediante la mejora de la solubilidad y/o de la penetración o para estabilizar el IAF. En algunas realizaciones, dichas modificaciones evitan la rotura del revestimiento de biopotenciación o la fractura de la estructura del IAF biopotenciado. Ser capaz de formar comprimidos a fuerzas más bajas pueden permitir que estructura permanezca más intacta durante el procedimiento de la formación de comprimidos y puede entregar el API más eficazmente al paciente. El aumento de la compactabilidad a fuerzas de compresión bajas también reduce el desgaste de la prensa y el punzón de formación de comprimidos.

30 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de hidratos de carbono como se describe en el presente documento y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos como se ha descrito anteriormente muestra una funcionalidad superior, tal como las características organolépticas. Los sistemas de excipientes que incluye una mezcla de hidratos de carbono y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos pueden desarrollar rápidamente un líquido espeso, sin grumos en la boca tras la disgregación (sensación cremosa en la boca) a aproximadamente el 1 % o menos de concentración de polímero hidrosoluble sin afectar al tiempo total de disgregación del comprimido. En algunas realizaciones, dicha funcionalidad organoléptica superior ayuda a ocultar los IAF revestidos o sin revestir de partículas grandes y reduce la sensación arenosa.

40 En algunas realizaciones, un sistema excipientes que incluye una mezcla de hidratos de carbono como se describe en el presente documento y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos como se ha descrito anteriormente muestra un potencial de dilución superior. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye una mezcla de hidratos de carbono y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos conserva su funcionalidad incluso después de la dilución con otro material tal como un IAF o disgregante. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes puede ser altamente compactable, con capacidad para una dosis alta de IAF y facilitando de este modo la creación de un comprimido más robusto. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes que incluye una mezcla de hidratos de carbono y un hidrato de carbono o mezcla de hidratos de carbono revestidos es altamente compactable, ya que la aplicación de una fuerza de compresión baja da como resultado un comprimido con niveles de dureza moderados a altos.

Componentes adicionales para los sistemas de excipientes

Los sistemas de excipientes enumerados anteriormente puede incluir un número de componentes adicionales.

50 El sistema de excipientes incluye un poliol. Un poliol adecuado puede incluir manitol, tal como manitol secado por pulverización Mannogem™ EZ (SPI Pharma, Inc., Wilmington, DE). En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso de poliol; de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso de poliol, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de poliol; de aproximadamente el 12 % en peso a aproximadamente el 18 % en peso de poliol o aproximadamente el 15 % en peso de poliol.

55 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, crospovidona (por ejemplo, Plasdone® XL, Kollidone®, Polyplasdone®), ácido alginico, croscarmelosa de sodio (por ejemplo Ac Di-Sol®, Primellose®), goma guar, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, alginato de sodio y glicolato de almidón de sodio (por ejemplo Explotab®). En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye de aproximadamente el 1 % en peso a en polvo 30 % en peso de

disgregante; de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso de disgregante; de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de disgregante; de aproximadamente el 12 % en peso a aproximadamente el 18 % en peso de disgregante o aproximadamente el 15 % en peso de disgregante.

- 5 También pueden incluirse componentes adecuados adicionales en un sistema de excipientes de la presente invención en cantidades adecuadas para conseguir las propiedades deseadas.

En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres hidratos de carbono y un disgregante. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres polioles, tales como manitol, maltitol y sorbitol y un disgregante.

- 10 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres hidratos de carbono, un disgregante y un hidrato de carbono. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres polioles, tales como manitol, maltitol y sorbitol, un disgregante y un poliol.

- 15 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres hidratos de carbono, un disgregante y un hidrato de carbono revestido. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres polioles, tales como manitol, maltitol y sorbitol, un disgregante y un poliol revestido.

En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres hidratos de carbono, un disgregante, un hidrato de carbono y un hidrato de carbono revestido. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye una mezcla de al menos tres polioles, tales como manitol, maltitol y sorbitol, un disgregante, un poliol y un poliol revestido.

- 20 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye un poliol revestido y un disgregante. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye un poliol revestido, un poliol y un disgregante. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye un poliol y un disgregante.

- 25 En algunas realizaciones, un sistema de excipientes incluye un deslizante. Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, gel de sílice, sílice coloidal, sílice pirógena, sílice precipitada, talco y mezclas de los mismos. El componente deslizante del sistema de hidratos de carbono co-procesados está presente preferentemente en un intervalo de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % del peso total del sistema.

El gel de sílice actúa para mejorar las propiedades de flujo de la composición y minimizar la cantidad de material que se adhiere a los punzones y troqueles durante la formación de comprimidos. La sílice coloidal actúa para mejorar las propiedades de flujo de la composición antes de conformarse en comprimidos.

30 Formulación

- En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye un sistema de excipientes como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye una cantidad adecuada de sistema de excipientes. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso de sistema de excipientes. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso de sistema de excipientes; de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de sistema de excipientes; de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de sistema de excipientes; de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de sistema de excipientes: de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso de sistema de excipientes: de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso de sistema de excipientes: de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso de sistema de excipientes: de aproximadamente el 35 % en peso a aproximadamente el 65 % en peso de sistema de excipientes: de aproximadamente el 40 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de sistema de excipientes: de aproximadamente el 45 % en peso a aproximadamente el 55 % en peso o aproximadamente el 50 % en peso de sistema de excipientes.

- En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye un IAF. Los IAF de este tipo adecuados incluyen, pero no se limitan a los descritos en el *Physician's Desk Reference*, 61^a ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2007. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso de IAF; de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso; de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 65 % en peso; de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso; de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 55 % en peso de API; de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de API; de aproximadamente el 35 % en peso a aproximadamente el 45 % en peso de API; de aproximadamente el 37 % en peso a aproximadamente el 43 % en peso de API o aproximadamente el 40 % en peso de API.

55

En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica incluye componentes adecuados incluyendo, pero no limitados a, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes, en cantidades apropiadas para conseguir las propiedades deseadas.

Formas de dosificación sólidas

5 En una realización de la presente invención, la formulación de dispersión sólida se comprime directamente en una forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido) usando un equipo de compresión convencional (por ejemplo, una prensa de formación de comprimidos). Una realización de la forma de dosificación sólida directamente comprimida de la presente invención se disuelve o se disgrega en 10 minutos, preferentemente en menos de 6 minutos. Una realización de la forma de dosificación sólida directamente comprimida de la presente invención se disgrega en el estómago o el intestino en 10 minutos, preferentemente en menos de 6 minutos.

10 En una realización de la presente invención, la formulación de dispersión sólida se comprime directamente en un comprimido para tragar o pastilla para chupar usando un equipo de compresión convencional (por ejemplo, una prensa de formación de comprimidos). Una realización del comprimido para tragar o pastilla para chupar de la presente invención se disuelve o se disgrega en 10 minutos, preferentemente en menos de 6 minutos. Una realización del comprimido para tragar o pastilla para chupar de la presente invención se disgrega en el estómago o el intestino en 10 minutos, preferentemente en menos de 6 minutos.

15 En una realización de la presente invención, la formulación de dispersión sólida se comprime directamente en una forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido), usando un equipo de compresión convencional (por ejemplo, una prensa de formación de comprimidos). Una realización de la forma de dosificación sólida directamente comprimida de la presente invención interactúa con la saliva en la cavidad oral de un paciente y se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en una forma que se traga fácilmente en aproximadamente 60 segundos.

20 En una realización de la presente invención, la formulación de dispersión sólida se comprime directamente en un comprimido oralmente dispersable usando un equipo de compresión convencional (por ejemplo, una prensa de formación de comprimidos). Una realización del comprimido oralmente dispersable de la presente invención se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos.

25 En una realización de la presente invención, la formulación de dispersión sólida se comprime directamente en un comprimido masticable usando un equipo de compresión estándar (por ejemplo, una prensa de formación de comprimidos). Una realización del comprimido masticable de la presente invención se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos.

30 En una realización de la invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en aproximadamente 25 a 50 segundos después de colocar el comprimido en la cavidad oral. En una realización de la invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en aproximadamente 5 a 20 segundos después de colocar el comprimido en la cavidad oral. En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 60 segundos.

35 En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 50 segundos. En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 40 segundos. En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 30 segundos. En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 20 segundos. En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 10 segundos. En una realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega completamente en la cavidad oral en menos de 5 segundos.

40 En una realización, las formas de dosificación sólidas producidas en la presente invención tienen preferentemente una dureza (procedimiento USP convencional) en el intervalo de aproximadamente 1 kP (10 N) a aproximadamente 50 kP (490 N) y una friabilidad (procedimiento USP convencional) en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %.

45 En una realización de la presente invención, las formas de dosificación sólidas producidas tienen una dureza de aproximadamente 7 (69 N) a aproximadamente 39,9 kP (391,3 N) y una friabilidad de menos de aproximadamente el 0,5 % y una disgregación de menos de aproximadamente 30 segundos.

50 En una realización de la presente invención, las formas de dosificación sólidas producidas tienen un intervalo de dureza de aproximadamente 4,8 kP (47,1 N) a aproximadamente 34,1 kP (334,4 N) y una friabilidad de menos de aproximadamente el 0,2 % y una disgregación USP de menos de aproximadamente 60 segundos.

55 En una realización de la presente invención, las formas de dosificación sólidas producidas tienen una dureza (procedimiento USP convencional) en el intervalo de aproximadamente 3 kP (29 N) a aproximadamente 15 kP (147 N) y una friabilidad (procedimiento USP convencional) en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % y se disolverían o disgregarían en menos de 60 segundos.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida incluye una dispersión sólida con una mezcla de al menos tres hidratos de carbono. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida incluye una dispersión sólida con una mezcla de al menos tres polioles. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención incluye una dispersión sólida que incluye manitol y maltitol. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención incluye una dispersión sólida que incluye manitol e Isomalt. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención incluye una dispersión sólida que incluye manitol, maltitol y sorbitol. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención incluye una dispersión sólida que incluye manitol, Isomalt y sorbitol.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención incluye una dispersión sólida que incluye manitol, maltitol y sorbitol. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención incluye una dispersión sólida que incluye manitol, lactitol y sorbitol. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida de la presente invención no incluye xilitol.

Las dispersiones sólidas y sistemas de excipientes altamente compactables de la presente invención pueden usarse como una plataforma de entrega de uno o más ingredientes activos. Uno o más ingredientes activos pueden mezclarse con la dispersión sólida y conformarse en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido. En otra realización, también pueden añadirse ingredientes adicionales tales como un lubricante, aromatizante, colorante o agente edulcorante a la formulación y conformarse en una forma de dosificación sólida.

Cuando la forma de dosificación sólida se coloca en la cavidad oral de un paciente, interactúa con la saliva y se disuelve o se dispersa rápidamente en la cavidad oral del paciente. A medida que la forma de dosificación sólida se disuelve en la cavidad oral del paciente, libera el uno o más ingredientes activos contenidos en la forma de dosificación sólida.

Será evidente para un experto en la materia que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones en los procedimientos y composiciones de la presente invención sin apartarse del ámbito de la invención tal como se establece en las reivindicaciones. Por tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de la presente invención a condición de que estén dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos.

Ejemplos

30 Ejemplo 1: Dispersión sólida de tres hidratos de carbono co-procesados con estructura de placa microcristalina

Se cargó agua en un tanque de mezcla agitado con camisa y el agua se calentó a 78-90 °C. Las siguientes materias primas se añadieron al tanque de mezcla con agitación.

Material	Cantidad en kilos	Porcentaje de Saturación
Manitol	600 kilos	
Maltitol	10,6	
Sorbitol	14,4	
Agua Purificada	760 kilos	
Dióxido de silicio	hasta el 1 % como adyuvante en el procedimiento	

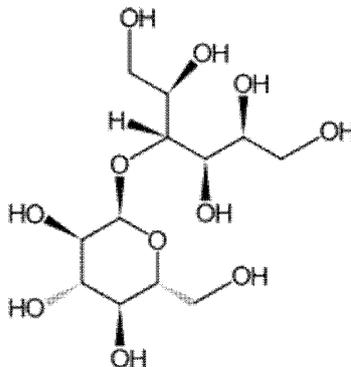
Cuando las materias primas estaban en solución y a temperatura, la solución se secó por pulverización mediante el siguiente procedimiento.

Un atomizador rotatorio de 7 " (18 cm) se puso en marcha con una bomba de alimentación y la capacidad de reciclar partículas de menor tamaño por clasificación del lecho fluido de vuelta a la cámara de secado por pulverización, como se muestra en la Figura 1 y se describe en la sección de Métodos de secado por pulverización. Los parámetros de secado por pulverización eran los siguientes: temperatura de entrada del secador de 195-205 °C; temperatura de entrada del lecho fluido 74-122 °C (solo con fines de control); temperatura de salida del secador 80-95 °C (objetivo 89-92 °C); velocidad de la rueda atomizadora 11250-11600 rpm. La solución se pulverizó a una temperatura de salida del aire del secador de 85 a 90 °C. El producto Dispersión Sólida A se recogió una vez que el sistema se estabilizó y después de que se produjeran aproximadamente 25 kilos de producto. El contenido de humedad del producto descargado debe ser inferior al 0,3 %.

La Figura 2 es una MEB (aumento 2000x) de la dispersión sólida Dispersión Sólida A que presenta la estructura de placa microcristalina. La Figura 2 muestra claramente las placas de la estructura de placa microcristalina. En la presente realización, las placas eran de menos de 1 µm de espesor, en comparación con la escala de 10 µm de la Figura 2 y se dispusieron en capas. Cada capa puede verse como una película relativamente continua. Las capas se

mantenían unidas por la atracción de las superficies compuestas por un eutéctico formado a partir de los tres polioles. Se cree que la estructura de la placa microcristalina se debe a la diferencia en las solubilidades y las concentraciones de los polioles.

El maltitol tiene la siguiente estructura química, con un anillo de glucosa y una molécula de sorbitol unida:



5

En particular, tres de los cinco hidroxilos en el sorbitol unido miran hacia arriba en la estructura de sorbitol proporcionando al sorbitol unido una zona altamente polar hacia arriba. También basándose en el enlace 1,4, la fracción de sorbitol se mantiene en un ángulo con el anillo de glucosa.

10 A 80 °C en solución, el manitol tiene una solubilidad de aproximadamente el 47 % en agua, el maltitol tiene una solubilidad de aproximadamente el 80 % en agua y el sorbitol tiene una solubilidad de aproximadamente el 92 % en agua. En el procedimiento de secado, basándose en la solubilidad y la concentración utilizadas, el manitol cristalizó en la solución primero y muy pronto. El manitol formó núcleos y también hizo crecer núcleos formados. El maltitol comenzó a co-cristalizar con el manitol, seguido por el componente sorbitol.

15 El centro de las placas estaba compuesto por el manito de alto punto de fusión (por tanto de alta resistencia de la unión) que cristalizó primero y durante todo el procedimiento de secado basándose en que estaba próximo a la concentración de saturación en la solución que se secó. Toda la partícula, por calorimetría diferencial de barrido (CDB) era una mezcla eutéctica de un solo pico con un núcleo cristalino (frente a tres picos, uno para cada uno de los 3 polioles) llamada forma de fusión ya que el calor de fusión del manitol cambió ligeramente de unos 293 J/g esperados a ~ 280 J/g, pero su único punto de fusión era todavía era un punto de fusión de beta o alfa manitol característico de ~ 166 °C. La formación formó una placa plastificada con una transición eutéctica, lo que limitó el espesor de la placa y también la adherencia superficial de la placa.

20 Esta superficie eutéctica generó una transición de unión entre capas que estaba débilmente unida, permitiendo de este modo la fractura de baja presión. La delgadez y la naturaleza plana de las placas permitieron la fractura de fragmentos de cristal en forma de astillas que pueden verse en la Figura 3. La Figura 3 es una MEB de la estructura interior de una dispersión sólida A comprimida en un comprimido a 20 kN de presión de compresión partido por la mitad. La anchura de los trozos rotos era de menos de unos pocos micrómetros (micrómetros) de tamaño y de menos de un micrómetro (micrómetro) de espesor.

25 Para fabricar el comprimido, forma de dosificación sólida, de la Figura 3, la Dispersión Sólida A se mezcló en un 8 Quart Vee Mixer (Paterson-Kelley, East Strausburg, PA) con estearato de magnesio al 1,5 % durante 10 minutos. Los comprimidos se fabricaron a una velocidad de 26 RPM sin usar precompresión. Se usó una estación de comprimido de BBCP (borde biselado de cara plana) de 0,625 pulgadas en un MINIPRESS (Globe Pharma, New Brunswick, NJ). El peso del comprimido fue de 1,0 g.

30 Las "astillas" de cristal de manitol eran una "unidad móvil" que se introdujeron en los espacios que aún estaban abiertos en un comprimido según se aplicaba presión. La eficiencia del movimiento a un área de menor presión desde un área de mayor presión proporcionó la ventaja de la deformación plástica. Estas astillas se movieron a la superficie exterior del comprimido a baja presión y crearon una superficie más durable, menos friable.

35 Como puede verse en las figuras 4 y 5, fue sorprendente que a una fuerza de compresión de 13 kN se encontró una dureza de 22 kP (216 N) y una friabilidad de menos del 0,03 %. Lo que fue aún más sorprendente es que la dureza aumentaba linealmente desde una fuerza de compresión aplicada de 13 kN a una fuerza de compresión de 33 kN y estaba en un máximo de dureza de 50 kP (490 N) a una presión de compresión de 33 kN con la friabilidad restante por debajo del 0,2 %, incluso por debajo del 0,15 % para todo el intervalo de fuerza de compresión. El mismo procedimiento aplicado a otras composiciones puede dar como resultado valores de dureza más bajos. por ejemplo, en algunas realizaciones, un 97,7 % en peso de manitol con un 2,3 % de sorbitol exhibieron una dureza de 14 kP (137 N) a 13 kN y un 90 % de manitol con un 10 % de sorbitol, co-secados por pulverización, mostraron una dureza de 16 kP (157 N) a 13 kN.

45

5 El aumento en la segmentación de la fase de transición y la orientación de la superficie fue evidente en la dureza de casi 50 kP (490 N) generada por la dispersión sólida A a una presión de 32 kN frente a los 32 kP (314 N) para el producto secado por pulverización de un 90 % de manitol y un 10 % de sorbitol a 32 kN. La optimización de la formación de capas también se observó en el producto 6,04 % de maltitol/2,3 % de sorbitol, que mostró una dureza de 13 kP (127 N) a una fuerza de compresión de 13 kN y 44 kP (431 N) a una fuerza de compresión de 32 kN.

La Tabla 3 a continuación resume las características físicas de la dispersión sólida Dispersión Sólida A.

Tabla 3: Características de los comprimidos fabricados a partir de Dispersión Sólida A

Fuerza de compresión		Presión		Dureza media		Dureza DesTip		Espesor		Resistencia a tracción radial		Densidad		Friabilidad		Dis USP		Eyección	
Nts	kN	Mpa	kP	N	kP	mm	DesTip	Mpa	DesTip	g/cm3	(%)	Tiempo (s)	Tiempo (s)	Fuerza (N)	Fuerza (N)				
13161	13,16	67	21,8	213,3	0,472	4,516	0,0032	1,895	0,0032	1,123	0,11	160	160	232	232				
15032	15,03	76	25,5	250,0	0,588	4,434	0,0074	2,262	0,0074	1,142	0,14	180	180	274	274				
18881	18,88	95	32,3	316,4	0,500	4,303	0,0036	2,949	0,0036	1,177	0,15	229	229	321	321				
23135	23,14	117	37,9	371,1	0,670	4,181	0,0069	3,561	0,0069	1,209	0,13	396	396	364	364				
27761	27,76	140	44,7	438,3	0,960	4,099	0,0103	4,289	0,0103	1,235	0,12	534	534	398	398				
30718	30,72	155	48,5	475,6	1,023	4,040	0,0057	4,721	0,0057	1,250	0,13	529	529	410	410				
33819	33,82	171	50,3	492,5	1,33	3,998	0,01	4,942	0,01	1,266	0,130	553	553	419	419				

Ejemplo 2: Comparación de la Dispersión Sólida A con Estructura de Placa Microcristalina con otros excipientes y Sistemas de Excipientes

La dispersión sólida Dispersión Sólida A, como se describe en el Ejemplo 1, se comparó con los siguientes sistemas de excipientes.

Producto	Componentes	Figuras
1) Mannogem® EZ grado EP (SPI Pharma)	>98 % de manitol y ~16A %de sorbitol	Figuras 6C
2) Mannogem® EZ USP (SPI Pharma)	>96 % de manitol y ~2 % de sorbitol	Figuras 6D-6F
3) Manitol HS (SPI Pharma)	>86 % de manitol y ~12 % de sorbitol	Figuras 6G-6I
4) Parateck® M 200 grado EP (EM Merck, Alemania)	>98 % de manitol y <2 % de sorbitol	figuras 6J-6K

5 Las Figuras 6A-6C muestran diversos aumentos de Mannogem® EZ de calidad EP. Las Figuras 6D-6F muestran diversos aumentos de Mannogem EZ de calidad USP. Las Figuras 6G-6I muestran diversos aumentos de Manitol HS. Las Figuras 6J-6K muestran diversos aumentos de Parateck® M200. Las figuras 7A-7C son MEB de la Dispersión Sólida A a diversos aumentos que muestran la estructura de la placa microcristalina.

10 Las MEB de los materiales secados por pulverización anteriores mostraron estructuras cristalinas que presentaban claras diferencias basándose en la composición y las concentraciones. El menor porcentaje de sorbitol (~1 %) en el Mannogem EZ de calidad EP dio como resultado una partícula primaria que era un depósito segmentado de fragmentos cristalinos. Las gotitas en el procedimiento de secado se separaron en fragmentos de superficie cristalina de ancho estrecho. El nivel ligeramente más alto de sorbitol (~2 %) en el Mannogem EZ de calidad USP dio como resultado una superficie en la que, a medida que las gotitas se secaban, formaban un depósito segmentado con los bordes más redondeados. Se cree que los bordes más redondeados y el aspecto arrugado del depósito eran debidos a la coalescencia del manitol y el sorbitol en sus bordes. El Manitol HA, que tiene un nivel mucho más alto de sorbitol (~12 %), tenía una superficie que era más continua como se evidenciaba por su superficie lisa y redondeada, con los bordes fusionados. Las gotas de Manitol HS parecían estar en coalescencia/fusión para formar un depósito de película con las superficies inferiores con una unión tensada. Esta estructura de película se demostró además por la presencia de 2 picos distintos en una exploración por CDB.

La estructura de la superficie del Parateck® M200 (<2 % de sorbitol) parecía ser similar al Mannogem EZ de calidad EP con depósitos segmentados de fragmentos cristalinos con algunas uniones filamentosas.

25 En la Figura 8, la dureza se representa en función de la fuerza de compresión para la comparación de la dispersión sólida A en comprimidos con el Mannogem EZ y Parateck® M200. La estructura filamentososa de Parateck® M200 se añadía a su compactibilidad y a su pendiente para ser equivalente a la dispersión sólida A a una presión de ~1,3 kP/kN (12,7 N/kN). Sin embargo en la Figura 9, se demostró que el Parateck® M200 tenía un tiempo de disgregación más largo que la Dispersión Sólida A a una menor presión de la fuerza. Se cree que la dispersión sólida A se movía a baja presión debido a su estructura de placa microcristalina frente a la estructura de Parateck® M200 que a bajas presiones similares extendía el depósito filamentososo en los poros y los llenaba.

30 Es evidente que la mejora obtenida a través de la presente invención es el desarrollo de una dureza superior a presión más baja sin la pérdida de tiempo de disgregación. Otra ventaja de la presente invención es la capacidad de controlar el espesor de la estructura de placa microcristalina. Cuanto antes en el procedimiento la fase dispersa de la dispersión sólida se co-cristalice, más delgada será la capa de manitol en la estructura de placa microcristalina. Cuanto más tarde en el procedimiento de co-cristalización, más gruesa es la capa de manitol. Una ventaja adicional de la presente invención es la baja friabilidad de las formas de dosificación sólidas. Cuanto más delgada sea la capa en la estructura de placa microcristalina, cuanto más delgada la capa, más pequeño es el poro que la placa de deformación puede penetrar y más rápidamente se aliviará la tensión en la matriz de la forma de dosificación sólida.

40 La presente invención también proporciona la ventaja de controlar la pegajosidad del compuesto superficial. El componente dispersante de la dispersión sólida también puede incorporarse en un diseño de matriz lineal o no lineal. No lineal y en ángulo es el diseño unido en 1,4 del lactitol y el maltitol y los polioles o disacáridos unidos en 1,4 similares.

45 Se cree que la glucosa o galactosa en el enlace 1,4 se involucran en el crecimiento de la matriz de manitol en la dimensión C del patrón y el segmento cristalino de más rápido crecimiento, dejando la porción de sorbitol del disacárido disponible en un plano en ángulo a la capa ya sea de manitol, sorbitol o una porción de una glucosa o galactosa de maltitol o lactitol en una disposición cristalina cruzada. Por tanto, el manitol quiere crecer en la dirección C y está bloqueado y comienza a crecer en la dimensión A, su cara cristalina de crecimiento más lento. Esto conduce a un crecimiento en la dimensión A suficiente para formar un plano cristalino lo suficientemente grueso en la dimensión C que de nuevo es bloqueada por la unión del depósito de glucosa o galactosa.

50 Puede generarse un modelo no lineal a partir del formato unido en 1,6, que es el formato menos angular. Pueden usarse monopolisacáridos/disacáridos tales como Isomalt unida en 1,6 o disacáridos unidos en 1,6 similares.

Es evidente que la disposición de etapa fragmentada del modelo no lineal no es tan probable. La estructura del compuesto será más rígido con menos transición no cristalina en el área del compuesto.

5 Sin limitar el ámbito de la invención, la Figura 10 representa una posible explicación estructural para la funcionalidad del rendimiento de la dispersión sólida Dispersión Sólida A. La estructura de la estructura de placa microcristalina consiste en un núcleo, una capa de transición escalonada simple o múltiple y una capa superficial. El núcleo es un cristal de manitol, que es una estructura cristalina naturalmente delgada de la forma cristalina Alfa y Beta. El manitol en cualquiera de las formas alfa o beta tiene la forma de una pluma, alargada en la dirección C, no muy ancha en la dirección B y delgada en la dirección A. La capa de transición por encima del núcleo de manitol está segmentada. Los segmentos están en la configuración escalonada debido al anillo de glucosa del maltitol, en este ejemplo, que se incorporó en la placa en dirección C de más rápido crecimiento. En ángulo a esta inclusión de porción de glucosa y orientada en la superficie de crecimiento A está la porción sorbitol del maltitol. La porción de sorbitol de la inserción de maltitol en la dirección A atrae el manitol hacia ella en la capa de transición. Como el sorbitol en el maltitol se une en la posición del sorbitol 4, la atracción del sorbitol se maximiza para aprovechar la alta constante dieléctrica del sorbitol, 35,5 (*Handbook of Chemistry and Physics*, 84ª ed., D. Lide CRC Press). La retirada del manitol afirma la película en la dirección C, la plastificar y sin embargo permite que la porción de glucosa segmente la capa de transición para la deformación por presión del comprimido. En la capa superficial el sorbitol ahora también se co-cristaliza con el maltitol y manitol. El sorbitol se añade con su lado más polar hacia abajo sobre la inclusión de sorbitol del maltitol en la dirección superficial A. Esto proporciona a una superficie inferior una energía de adherencia de enlace polar desde el lado polar más débil ahora hacia la superficie A, permitiendo la disociación a menor presión de la microplaca durante la formación de comprimidos.

Ejemplo 3: Fuerza de enlace de la estructura de placa microcristalina

25 Una partícula de la dispersión sólida consiste en placas microcristalinas. Las placas microcristalinas tienen tres zonas distintas, el núcleo, una zona de transición y una zona superficial. Para fabricar una partícula estas microplacas se apilan en capas una sobre otra como una "cebolla". Las partículas en algunas realizaciones son huecos. Por tanto, la capa de "cebolla" de la microplaca está en la superficie exterior como en una burbuja, siendo las microplacas en capas de "cebolla" las capas de la piel.

30 Se usan dos factores en la formación de comprimidos para formar enlaces y fabricar un comprimido más duro al aplicar una fuerza de compresión mayor. Un factor es más superficie que entra en unión y contacto cercano (pérdida de la porosidad) y la segunda es la resistencia de la unión por unidad de superficie de la formulación. Se necesitan dos condiciones especiales para la dureza de los comprimidos. La resistencia de la unión por área de superficie tiene que ser alta y el área de contacto por área de superficie total presente en el material debe ser alto.

35 La resistencia de la unión entre las microplacas se controla por la composición de la superficie de la microplaca. A baja presión la superficie de contacto entre las superficies de la microplaca se convierte en una línea de fractura que genera astillas de microplacas como puede verse en la Figura 3 de MEB de la sección transversal del comprimido de Dispersión Sólida A. La razón de la fragmentación es el enlace de superficie de contacto de microplacas debilitado, la delgadez de las microplacas y la naturaleza estructural continua, aunque fragmentada, de la microplaca.

40 Desde un punto de vista funcional la falta de cambio en la friabilidad y la durabilidad de la superficie del comprimido o de la piel son también evidencia de la debilidad de unión de la microplaca. A medida que la porosidad del comprimido se cierra desde los 13 kN de fuerza aplicada hasta los 33 kN de fuerza, la baja friabilidad y alta durabilidad de la superficie del comprimido se desarrollan y permanecen sin cambios incluso a fuerzas aplicadas superiores.

45 Para calcular la porosidad en el comprimido, la densidad del comprimido se compara en una relación de la densidad real de los materiales de formación de comprimidos. Se midió la densidad real de la dispersión sólida A usando una picnometría de helio Quantachrome (Palm Beach, Florida) a 1435 gm/ml. La densidad del comprimido se encontró usando el peso del comprimido y dividiendo por el volumen del comprimido. El volumen del comprimido es el espesor del comprimido y junto con el diámetro del comprimido 15,87°mm (0,625 pulgadas) se usaron para calcular el volumen de un cilindro. El % de porosidad es $1 - (\text{densidad del comprimido}) / (1,435 \text{ gm/ml}) * 100$.

Una estimación de la resistencia de unión por unidad de área puede obtenerse mediante el cálculo de la resistencia a la tracción radial a porosidad cero, un punto en el que todas las superficies teóricamente se tocan.

50 Se calculó la resistencia a la tracción radial (RTR) para el comprimido (véase USP 32, Capítulo 1217 para el procedimiento de ensayo y cálculo). La Figura 11 representa las RTR en función de la porosidad. La fuerza RTR a porosidad cero de 8,6 Mpa como se ve en la Figura 11 es sustancial, produciendo un comprimido con una fuerza de rotura de 85 kP (834 N). Véase la Figura 12 para el gráfico del % de porosidad frente a la fuerza de rotura. La mayoría de los comprimidos de un gramo en forma de comprimido masticable como BBCP de 0,625 pulgadas de diámetro, serían considerados demasiado duros a una fuerza de rotura de 20 kP (196 N).

En la Figura 13 para la misma serie de comprimidos que presenta el % de porosidad frente a una dureza muy alta de 13 kN a 35 kN de fuerza de compresión es evidente que se consigue una muy baja friabilidad del <0,16 % a los 13 kN y se mantiene a una presión de hasta intervalo de fuerza de 33 kN ($R^2 = 0,0014$). Para conseguir dicha baja

friabilidad a una presión tan baja la resistencia de unión entre las placas en la zona superficial de la microplaca debe ser baja para permitir la fractura, sin embargo, para conseguir un enlace tan alto por unidad de área de 85 kp (834 N) la formación de enlaces en la deformación de la zona de transición debe ser alta. Se cree que esto se realiza de cuatro formas. 1) La zona superficial de las microplacas tiene baja energía de enlace que permite a las

- 5 placas fracturarse a baja presión (Figura 3 de la sección transversal del comprimido de Dispersión Sólida A que muestra placas fracturadas). 2) Las placas son muy finas y por tanto pueden moverse en pequeños espacios en los comprimidos que están abiertos. 3) La zona de transición es deformable a presión para proporcionar un enlace muy alta por unidad de área. 4) El núcleo del microcristal es un cristal muy durable que forma la dureza del comprimido en combinación con 3 desarrollando la deformación y la superficie total hacia la unión superficial a 85 kP (834 N).
- 10 En la presente realización de la presente invención la fuerza de rotura es de 85 kP (834 N), que es un comprimido excepcionalmente endurecido a porosidad cero. Lo más sorprendente es la respuesta lineal al aumento de resistencia con fuerza aplicada, que en general significa que el único factor que cambia es el aumento de la resistencia del comprimido a través de la formación de enlaces. Con la resistencia de unión por área de superficie fija a 8,6 mPa, el factor que cambia de forma lineal es la pérdida de la porosidad y una mayor cantidad de superficie
- 15 que entra en contacto y unión estrechos. Esta energía de unión por unidad de superficie muy elevada permite una mayor resistencia del comprimido con menos superficie de contacto. Por tanto, capacidad de dilución mediante la adición de sustancias activas y otros ingredientes necesarios todavía permite la producción de comprimidos aceptables, tanto en durabilidad como en dureza.

Ejemplo 4: Uniformidad de densificación

- 20 La Dispersión Sólida A, como se describe en el Ejemplo 1, se formula y se compara con la lactosa Fast Flo® (Wisconsin Dairies, Appleton, WS) en una formulación de comprimido de acetaminofeno 500 mg en un comprimido de 850 mg. Las formulaciones tienen Compap L un acetaminofeno de calidad de compresión directa de Covidien (San Luis, MO) al 65,65 %, copovidona S-630 (ISP, Wayne, NJ) al 3 %, crospovidona XL-100 (ISP, Wayne, NJ) al 2 % y estearato de magnesio de Covidien (San Luis, MO) al 1,5 %. Los comprimidos se fabricaron en una Minipress
- 25 II fabricada por Globe Pharma (New Brunswick, NJ) usando herramientas en forma de comprimido encapsulado de 0,3125 x 0,72 a 21 RPM.

- En la Figura 14, el 27,85 % de la Dispersión Sólida A añadida a la mezcla muestra un aumento lineal en la dureza del comprimido con el aumento de la fuerza de compresión. Nótese al mismo nivel, con el 27,85 % de lactosa Fast Flo® la dureza de los comprimidos es lineal solo hasta 10 kN de fuerza. Por encima de 10 kN de fuerza la linealidad se pierde y la dureza no se incrementa.
- 30

- En la Figura 15, la friabilidad de la formulación de Dispersión Sólida A se compara con la formulación de lactosa FastFlo®. La friabilidad de la Dispersión Sólida A está muy por debajo del 1 % en la formulación y se mantiene por debajo del 1 % para todo el perfil de fuerza de compresión para la Dispersión Sólida A. Este no es el caso para la lactosa Fast Flo® que a 12 kN la friabilidad del comprimido aumentó, proporcionando evidencia de la durabilidad
- 35 fallida de la estructura del comprimido. Este fallo de la durabilidad da como resultado una acumulación de la tensión interna con las mayores presiones de compactación y la recuperación elástica resultante de la estructura. La Dispersión Sólida A a presión fluye a espacios no ocupados en la matriz del comprimido para aliviar la acumulación de presión. La Dispersión Sólida A sobre la base de la linealidad de la dureza con la presión y el mantenimiento de la durabilidad en el ensayo de friabilidad con acumulación de presión demuestra la capacidad de la Dispersión
- 40 Sólida A de fluir desde áreas de mayor presión a áreas de baja presión de una manera lineal.

- Nótese que la línea plana de la friabilidad no aumenta con la fuerza de compresión. La lactosa muestra baja friabilidad a presión inferior, pero debido a la acumulación de presión en la estructura del comprimido se rompe a mayor presión. Además, la dureza de la Dispersión Sólida A sube linealmente con la fuerza de compresión. La lactosa Fast Flo © no aumenta en dureza después de un aumento de la presión debido a la acumulación de los centros de densidad/presión sin que se forme más resistencia de unión. Las placas de la Dispersión Sólida A todavía se mueven en espacios más pequeños abiertos a mayor presión y crean de superficies de unión, donde los poros estuvieron presentes/abiertos.
- 45

Ejemplo 5: Sistema de excipientes y formulación farmacéutica de Disgregación rápida

Sistema de excipientes A		
N.º de ingrediente	Nombre del ingrediente	% en Peso
1	Dispersión Sólida A	49
2	Mannogem EZ	15
3	Dióxido de silicio	1
4	Mannogem EZ (aproximadamente 99 % en peso) revestido con material polimérico soluble (aproximadamente 1 % en peso)	20
5	Crospovidona XL	15

Formulación A		
N.º de Ingrediente	Ingrediente	% en Peso
1	Acetaminofeno con sabor enmascarado (93 %)	38,4
2	Sistema de excipientes A (como se describe ha descrito anteriormente)	45,9
3	Aroma natural a menta	2
4	Sucralosa	1,25
5	Dióxido de silicio	1
6	Plasdone® S-630, copovidona	3
7	Plasdone® XL, crospovidona	5,9
8	Lago azul 5516	0,05
9	Estearil fumarato de sodio	2,5

Con el fin de fabricar un lote de 60 kg del Sistema de excipientes A, se pesaron 29,4 kg de manitol (aproximadamente al 96 %), maltitol (aproximadamente al 1,7 %) y sorbitol (aproximadamente el 2,3 %) previamente co-procesados (SPI Pharma, Wilmington, DE), 2.) 9,0 kg de Mannogem EZ (SPI Pharma, Wilmington, DE), 3.) 0,6 kg de Syloid 244FP UE (Grace Davison; Colombia, MD), 4.) 12,0 kg de EZS1 (SPI Pharma; Wilmington, DE), 5.) 9,0 kg de crospovidona XL (Nanhang; Hangzhou, China) usando una balanza electrónica. El manitol, maltitol, sorbitol, Mannogem EZ, EZS1 y crospovidona XL se tamizaron a través de un aparato de tamizaje de 48" (122°cm) o 60" (152°cm) Sweco (Sweco; Florence, KY) montado con una malla de agujero cuadrado de acero inoxidable de 0,6°mm (N.º 30) (Sweco, Florence, KY). Se pasó Syloid 244FP UE a través de un tamiz manual de 0,85°mm (N.º 20) de malla de agujero cuadrado de acero inoxidable (Advanced encargo; Webster, TX). Después del tamizaje, se recogieron todos los componentes. Los materiales tamizados se cargaron a mano en un mezclador en V de 283 (10 pies cúbicos) (Patterson-Kelly, East Stroudsburg, PA) en el siguiente orden: 15,0 kg de manitol, maltitol y sorbitol co-procesados, 0,6 kg de Syloid 244FP UE, 14,4 kg de manitol, maltitol, sorbitol co-procesados, 9,0 kg de Mannogem EZ, 9,0 kg crospovidona XL y 12,0 kg de EZS1. Los materiales se mezclaron en mezclador en V fijado a 25 rpm durante un total de 15 minutos. La mezcla se descargó desde el puerto inferior del mezclador en V en un tambor doble poli-revestido. Se mezcló estearil fumarato de sodio al 2,5 % antes de la formación de los comprimidos.

Con el fin de fabricar 1 kg de la Formulación A, que posteriormente se comprimó en un comprimido disgregable por vía oral (CDO) de 500 mg APAP con un peso total de 1400 mg, se pesaron 384 g de Acetaminofeno con sabor enmascarado (Eurand; Yardley, PA), 2.) 459 g de Excipiente A (SPI Pharma; Wilmington, DE), 3.) 20 g de aroma de menta natural (Givaudan; Cincinnati, OH), 4.) 12,5 g de sucralosa (Tate & Lyle; Londres, Inglaterra), 5.) 10 g de dióxido de silicio (Grace Davison; Colombia, MD), 6.) 30 g Plasdone S-630 (ISP; Wayne, NJ), 7.) 59 g de Crospovidona XL (Nanhang; Hangzhou, china), 8.) 0,5 g de lago azul 5516 (Colorcon; Harleysville, PA), 9.) y 25 g de estearil fumarato de sodio (SPI Pharma; Wilmington, DE) usando una balanza electrónica. Con posterioridad al pesado, los ingredientes 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 se tamizaron a través de un tamiz de acero inoxidable N.º 20 con una malla de orificios cuadrados (Advanced encargo; Webster, TX). Los ingredientes 8 y 9 se co-tamizaron por un tamiz de acero inoxidable N.º 20 con una malla de orificios cuadrados (Advanced encargo; Webster, TX). Después del tamizaje, todos los ingredientes, excepto los ingredientes 8 y 9 (ya co-tamizados), se colocaron a mano en un mezclador en V de 8 cuartos (Patterson-Kelley, East Stroudsburg, PA), en el siguiente orden: todo el 1, todo el 2, todo el 3, todo el 4, todo el 5, todo el 6 y todo el 7. Los materiales se mezclaron en un mezclador en V fijado a 25 rpm durante un total de 15 minutos. A la mezcla resultante, se le añadieron los ingredientes 8 y 9 co-tamizados y se mezclaron durante otros 5 minutos en el mezclador en V de 8 cuartos a 25 rpm. La mezcla se descargó desde el puerto inferior del mezclador en V en una bolsa polirevestida. La mezcla recogida se colocó en la tolva de una prensa de comprimidos rotatoria GP-8 (Globe Pharma, New Brunswick, NJ) equipada con una estación de una herramienta de punzón superior BBP "D" de 0,625 " (1,588°cm), punzón inferior y troquel (Natoli Engineering; San Carlos, MO). La mezcla se comprimó en comprimidos de 1,400 mg de peso a 25 rpm con 2 kN de pre-compresión, ajustando la compresión principal para obtener una dureza de comprimido de 6 a 7 kP (59-69 N).

Una relación entre la disgregación y la friabilidad en función de la dureza para el sistema de excipientes comprimido se muestra en la Figura 16.

Como se ilustra en la Figura 16, un sistema de excipientes de algunas realizaciones de la presente invención muestra una menor dependencia del tiempo de disgregación y la friabilidad por la dureza. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes de la presente invención puede disgregarse rápidamente a valores altos de dureza. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes de la presente invención desarrolla rápidamente una sensación cremosa en la boca tras la disgregación. Como se ilustra en la Figura 16, un sistema de excipientes de la presente invención puede disgregarse de forma inesperada en menos de aproximadamente 30 segundos a un valor de dureza de aproximadamente 39,9 kP (391,3 N) y en algunas realizaciones puede desarrollar rápidamente una sensación cremosa en la boca tras la disgregación. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes muestra tiempos de disgregación y valores de friabilidad deseable en un amplio intervalo de valores de dureza. En algunas realizaciones, un sistema de excipientes muestra un bajo incremento en el tiempo de disgregación por aumento en los valores de dureza.

Ejemplo 6: Sistema de Excipientes B y Formulaciones Farmacéuticas de disgregación rápida

Solución de revestimiento B

N.º de Ing.	Artículo	(Fabric., Ubicación)	Porcentaje	Cantidad (Kg)
1	Plasdone S-630	(ISP, Colombia, MD)	11,98	9,2
2	Agua Purificada	N/A	88,02	67,6
Peso total. (En seco)			11,98 %	9,2

5 Se cargaron 67,6 kg de agua purificada en un depósito de solución, equipado con un agitador. Mientras se agitaba el agua purificada, se añadió Plasdone S-630 lentamente al tanque. La agitación se continuó hasta que se logró una dispersión uniforme del Plasdone S-630 en agua purificada. La solución de Revestimiento B se usa dentro de las 12 horas de la obtención de la dispersión uniforme. La solución se mantuvo en agitación continua durante las etapas de procesamiento posteriores.

Dispersión Sólida A revestida

N.º de Ing.	Artículo	(Fabric., Ubicación)	Porcentaje	Cantidad (Kg)
1	Dispersión Sólida A	(SPI, Wilmington, DE)	92,29	400
2	Solución de Revestimiento B	(SPI, Wilmington, DE)	7,71	33,4
Peso total. (En seco)			93,22 % (peso seco de 404 kg/433,4 kg)	404

10 Se pesaron 400 kg de dispersión sólida A y se tamizaron usando un Sweco de 48 " (122°cm) o 60 " (152°cm) equipado con un tamiz de acero inoxidable N.º 16 con agujeros cuadrados. La dispersión sólida A tamizada se cargó en el recipiente de aire fluido de un Fluid Air 1000. Las boquillas de aspersión tenían 0,066 " – 0,068 " (0,167-0,173°cm) de extensión desde la tapa. El colector de boquillas de líquido se preparó con la extensión convencional (10,5 " (26,7°cm)). El Air Fluid 1000 se operó de la siguiente manera: flujo de aire de 1500-3000 PCM (objetivo de 2000 PCM), [2550-5,100 m³/hora (objetivo 3400 m³/hora), temperatura de entrada de 75 °C-100 °C (objetivo 90 °C), velocidad de pulverización de la solución 0,5-2,0 kg/min (objetivo 1,1 kg/min), presión de aire de atomización a 50 PSIG (345 kPa), el tiempo de pulverización aproximado fue de 17-66 minutos. Se dejó que la temperatura del producto llegara a al menos 30 °C antes de la pulverización de la solución. Se pulverizaron 33,4 kg de solución durante aproximadamente 17 a 66 minutos (objetivo 30 minutos a 1,1 kg/min). Los filtros se purgaron manualmente durante al menos 5 minutos, en caso necesario, para mantener el flujo de aire mínimo. La granulación se secó a una temperatura de producto de 35 °C-50 °C (objetivo de 45 °C). Cuando la temperatura del producto alcanzó aproximadamente 45 °C, una muestra (2,0 g-3,0 g) se sometió a ensayo para determinar el contenido de humedad. Se comprimió Park en el lecho fluido y los filtros se purgaron manualmente mientras se ensayaba la humedad. Se continuó secando y tomado muestras a intervalos de aproximadamente 10 minutos hasta que se alcanzó el objetivo de humedad (objetivo <1,0 %). Cuando la humedad fue de <1,0 %, el lecho fluido se cerró y el producto se enfrió a 35 °C. Los filtros se purgaron manualmente durante al menos 5 minutos. El producto resultante, la dispersión sólida B, se tamizó a través de un Sweco de 48 " (122°cm) o 60 " (152°cm) equipado con un tamiz de acero inoxidable de 1,18°mm (N.º 16) con orificios cuadrados. El producto se empaquetó en tambores dobles poli-revestido.

Excipiente Sistema B				
N.º de Ing.	Artículo	(Fabric., Ubicación)	Porcentaje	Cantidad (Kg)
1	Dispersión Sólida A	(SPI Pharma, Wilmington, DE)	64,54	68,4 kg
2	Crospovidona XL	(Nanhang Ind. Co., Hangzhou, China)	15,13	16,0 kg
3	Dispersión Sólida A revestida	(SPI Pharma, Wilmington, DE)	20,17	21,4 kg
4	Syloid 244 FP EU	(Grace Davison, Columbia, MD)	0,16	0,2 kg
Peso total. (En seco)			100	106 kg

30 Los ingredientes enumerados anteriormente se pesaron en las cantidades indicadas en una balanza electrónica. Después de pesarse, de ingredientes 1, 2 y 3 se tamizaron a través de un aparato de tamizaje Sweco (Sweco; Florence, KY) previamente montado de 48 " (122°cm) o 60 " (152°cm) montado con una malla de acero N.º 20 (Sweco; Florence, KY) de orificios cuadrados. Con posterioridad al pesado, el ingrediente 4 se pasó a través de un tamiz manual de acero inoxidable N.º 20 con una malla de orificios cuadrados (Advanced encargo; Webster, TX). Después del tamizaje, todos los componentes se recogieron en bolsas de co-ex polietileno Natural separadas, etiquetadas, de 37 x 80 x 0,0035. Los ingredientes pesados y tamizados se cargaron a mano en un mezclador en V de 10 pies cúbicos (Patterson-Kelly, East Stroudsburg, PA) en el siguiente orden: 1) 34,2 kg de Dispersión Sólida A, 35 2) 0,16 kg de Syloid 244 FP UE, 3) 20,17 kg de Dispersión sólida B, 4) 15,13 kg de Crospovidona XL y 5) 34,2 kg de dispersión sólida A. Los materiales se mezclaron en el mezclador en V fijado a 25 rpm durante un total de 15 minutos. La mezcla se descargó desde el puerto inferior del mezclador en V en un tambor doble poli-revestido.

Comprimido de disgregación oral de 160 mg de Acetaminofeno (APAP)	
Acetaminofeno de sabor enmascarado (93,4 % APAP)	28,55 %

(continuación)

Comprimido de disgregación oral de 160 mg de Acetaminofeno (APAP)	
Sistema de Excipientes B	66,20 %
Sucralosa	1,25 %
Aroma a chicle	2,00 %
Estearilfumarato de sodio	2,00 %

- 5 Para un tamaño de lote de 1000 g, los ingredientes anteriores se pesaron por separado y se tamizaron a través de una malla de acero inoxidable de agujero cuadrado N.º 20. Cada ingrediente, excepto el estearil fumarato de sodio, se colocó en un mezclador en V de 8 cuartos y se mezcló durante 15 minutos a una velocidad de 25 rpm. Después de 15 minutos, se añadió el estearil fumarato de sodio a la mezcla y se mezclaron durante 5 minutos adicionales a una velocidad de 25 rpm. La mezcla resultante se descargó desde el puerto de descarga inferior del mezclador en una bolsa de plástico adecuada. La mezcla se colocó en la tolva de una prensa de comprimidos GP-8 instrumentada equipada con el conjunto de herramientas "D" punzón cuadrado en arco (punzón superior, punzón inferior y troquel) de 0,5 " x 0,5 " 91,3°cm x 1,3°cm, con una profundidad de taza de 0,0730 " (0,1854°cm) (placa N.º 104152, Natoli Engineering, San Carlos, MO) y se comprimió en comprimidos de 600 mg a una velocidad de giro de 36,7 rpm con una fuerza de pre-compresión de 1 kN y a una dureza de comprimido de 5-7 kP (49-69 N) determinada mediante un medidor de dureza de comprimidos Modelo 6D Dr. Schleuniger.

Comprimido de disgregación oral de 500 mg de Acetaminofeno (APAP)	
Acetaminofeno de sabor enmascarado (93,4 % APAP)	38,40 %
Sistema de Excipientes B	44,40 %
Aroma a menta	2,00 % de
Sucralosa	1,50 %
Estearil fumarato de sodio	2,50 %
Crospovidona XL	4,20 %
Celulosa microcristalina-101	7,00 %

- 15 Para un tamaño de lote de 500 g, los ingredientes anteriores se pesaron por separado y se tamizaron a través de una malla de acero inoxidable de agujero cuadrado N.º 20. Cada ingrediente se colocó en un mezclador en V de 8 cuartos y se mezcló durante 15 minutos a una velocidad de 25 rpm, excepto el estearil fumarato de sodio. Después de 15 minutos, se añadió el estearil fumarato de sodio a la mezcla y se mezclaron durante 5 minutos adicionales a una velocidad de 25 rpm. La mezcla resultante se descargó desde el puerto de descarga inferior del mezclador en una bolsa de plástico adecuada. La mezcla se colocó en la tolva de una prensa de comprimidos GP-8 instrumentada equipada con el conjunto de herramientas "D" cuadrado en arco (punzón superior, punzón inferior y troquel) (punzón superior, punzón inferior y mueren) de 0,66 " x 0,66 " (1,68 x 1,68 cm) con una profundidad de taza de 0,0320 " (0,0813 cm) (placa N.º 105192, Natoli Engineering, San Carlos, MO) y se comprimió en comprimidos de 600 mg a una velocidad de giro de 36,7 rpm con una fuerza de pre-compresión de 1 kN y a una dureza de comprimido de 5-7 kP (49-69 N) determinada mediante un medidor de dureza de comprimidos Modelo 6D Dr. Schleuniger.

Comprimido de disgregación oral de 10 mg de loratadina	
Loratidina	10,00 %
Sistema de Excipientes B	84,50 % de
Aroma a chicle	2,00 %
Sucralosa	1,00 %
Estearil fumarato de sodio	2,5 %

- 25 Para un tamaño de lote de 1000 g, los ingredientes anteriores se pesaron por separado y se tamizaron a través de una malla de acero inoxidable de agujero cuadrado N.º 20. Cada ingrediente, excepto el estearil fumarato de sodio, se colocó en un mezclador en V de 8 cuartos y se mezcló durante 15 minutos a una velocidad de 25 rpm. Después de 15 minutos, se añadió el estearil fumarato de sodio a la mezcla y se mezclaron durante 5 minutos adicionales a una velocidad de 25 rpm. La mezcla resultante se descargó desde el puerto de descarga inferior del mezclador en una bolsa de plástico adecuada. La mezcla se colocó en la tolva de una prensa de comprimidos GP-8 instrumentada equipada con el conjunto BBP (punzón superior, punzón inferior y troquel) de 0,25 " (0,64°cm) y se comprimió en comprimidos de 100 mg a una velocidad de rotación de 25 rpm y a una dureza de comprimido de 1-3 kP (10-29 N) como se determina mediante un medidor de dureza de comprimidos Modelo 6D Dr. Schleuniger

35 **Ejemplo 7: Fabricación de comprimidos para tragar con forma de comprimidos encapsulados de 500 mg acetaminofeno con Dispersión Sólida A**

Para un lote de 2,0 kg de un comprimido de acetaminofeno de 500 mg con dispersión sólida A, se pesaron los siguientes ingredientes: 1) 557 g de Dispersión Sólida A (SPI Pharma; Wilmington, dE), 2) 1313 g de Compap L (Covidien, San Luis MO), 3) 60 g de Plasdone S-630 (ISP Corp, Wayne, NJ), 4) 40 g de crospovidona XL-100 (Nanhang, Hangzhou, china) y 5) 30 g de estearato de magnesio (Covidient San Luis, MO). Después del pesado, los

ingredientes se tamizaron a través de una malla de agujeros cuadrados US N.º 20 de acero inoxidable (Sweco, Florence, KY). Los ingredientes pesados y tamizados se cargaron en un mezclador en V de 8 cuartos (Patterson-Kelly; East Stroudsburg, PA) en el siguiente orden: la mitad de 1, todo el 2, la segunda mitad de 1, todo el 3 y todo el 4. El material se mezcló en mezclador en V fijado a 25 rpm durante un total de 15 minutos. Se añadió el ingrediente 5 y se mezclaron 3 minutos adicionales. La mezcla se descargó desde el puerto inferior del mezclador en V en un tambor doble poli-revestido.

Los comprimidos encapsulados de acetaminofeno de 500 mg con un peso total de 850 mg se comprimieron de la siguiente manera. La mezcla se colocó en la tolva de una miniprensa de comprimidos rotatoria GP-8 (Globe Pharma; New Brunswick, NJ) equipada con al menos una estación de herramientas D enchavetadas punzón superior, punzón inferior y troquel de 0,3125 " (0,07938 cm) por 0,720 " (1,83°cm) (Ingeniería Natoli; San Carlos, MO). La mezcla se comprimió en comprimidos de 850 mg de peso a 25 rpm con un máximo de 2 kN de precompresión, ajustando la compresión principal para obtener una dureza de comprimido de 6 a 28 kP (59 a 275 N), según se desee. Por encima de 7,5 kN de presión de compresión, la friabilidad es de menos del 0,5 % y a una presión máxima de 22 kN la dureza es 28 kP (275 N) y friabilidad es del <0,4 %.

Ejemplo 8: Formulación de pastilla para chupar de 1000 mcg de vitamina B12 con Dispersión Sólida A

N.º de Ing.	Componente	%	g/mezcla
1	Vitamina B12 (1 % en manitol)	21,51	107,53
2	Dispersión Sólida A	54,59	272,97
3	Sorbitab SD 250	20,00	100,00
4	Sucralosa	0,40	2,00
5	Lubripharm	3,00	15,00
6	Aroma de uva	0,10	0,50
7	Lago morado	0,40	2,00
Total		100	500

Con el fin de fabricar pastillas para chupar de vitamina B12 que contenían 1000 mcg de vitamina B12 en una pastilla de 465 mg, los ingredientes se pesaron primero en una balanza electrónica de acuerdo con la tabla. Todos los ingredientes se pasaron a través de una malla de acero inoxidable N.º 20 con orificios cuadrados. Todos los ingredientes, a excepción del ingrediente N.º 5, se mezclaron en un mezclador en V de 8 cuartos a 25 rpm durante 15 minutos. Después de la mezcla, se añadió el ingrediente N.º 5 a la mezcla 1 y se mezclaron durante 5 minutos en el mezclador de 8 cuartos a 25 rpm durante 5 minutos. La mezcla resultante se retiró a través del puerto de descarga inferior del mezclador en una bolsa de plástico adecuada. La mezcla se introdujo en la tolva de una prensa de comprimidos GP-8 instrumentada equipada con un conjunto de herramienta de punzón BBCP "D" de 11,1°mm (superior, inferior y troquel). La mezcla se comprimió en pastillas para chupar de 465 mg de peso a una velocidad de rotación de 25 rpm y a una dureza de comprimido de 14-18 kP (137-177 N).

Se apreciará por los expertos en la materia que pueden hacerse numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención mostrada en las realizaciones específicas sin apartarse del ámbito de la invención como se establece en las reivindicaciones. Por tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de la presente invención a condición de que estén dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida que comprende una dispersión sólida que comprende una combinación de al menos tres hidratos de carbono co-procesados con solubilidades y/o concentraciones diferentes, en la que la dispersión sólida tiene una estructura de placa microcristalina, en la que la estructura de placa microcristalina es de capas cristalinas y/o depósitos amorfos eutécticos, en la que los al menos tres hidratos de carbono co-procesados son polioles que comprenden un primer poliol presente en una cantidad del 70 % en peso al 99,5 % en peso, en la que el primer poliol es manitol, un segundo poliol presente en una cantidad del 0,5 % en peso al 30 % en peso y un tercer poliol presente en una cantidad del 0,5 % en peso al 30 % en peso, en la que los polioles son los alcoholes de azúcar de la fórmula general $\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2-\text{OH}$, donde n es de 2 a 6 y preferentemente de 3 a 6, y sus anhídridos diméricos o polioles seleccionados entre el grupo que consiste en sorbitol, maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, Isomalt y mezclas de los mismos.
2. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un ingrediente activo.
3. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 2, en la que el ingrediente activo está revestido.
4. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 2, en la que el ingrediente activo está sin revestir.
5. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 2, en la que la forma de dosificación sólida comprende adicionalmente un lubricante, opcionalmente un disgregante, opcionalmente un deslizante, opcionalmente un edulcorante, opcionalmente un aromatizante, opcionalmente un colorante y opcionalmente otros excipientes.
6. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación sólida tiene una compactabilidad como se define por una dureza de 22 kP (216 N) a 50 kP (490 N) cuando se aplica una fuerza de compresión de 13 kN a 35 kN.
7. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación sólida tiene una durabilidad como se define por una friabilidad del 0,5 % o menos cuando se aplica una fuerza de compresión de 13 kN a 35 kN.
8. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que los al menos tres hidratos de carbono co-procesados están revestidos.
9. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que la dispersión sólida está revestida.
10. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que la estructura de la placa microcristalina tiene un espesor de 0,5 μm a 5 μm .
11. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que un punto de fusión de la dispersión sólida no se reduce en más de 5 °C que el punto de fusión del hidrato de carbono con la concentración más alta y un calor de fusión de la dispersión sólida no se reduce en más de 40 J/g que el calor de fusión del hidrato de carbono con la concentración más alta, en la que la dispersión sólida incluye una fase dispersa que comprende una mezcla de componentes cristalinos estructurados o amorfos incorporados en una estructura fundida.
12. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que los al menos tres hidratos de carbono co-procesados se secan conjuntamente por pulverización.
13. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación sólida tiene una dureza de 1 kP (10 N) a 50 kP (490 N).
14. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación sólida tiene una friabilidad del 0,01 % al 5 %.
15. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación sólida es un comprimido de disgregación rápida o uno masticable.
16. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 2, en la que la forma de dosificación sólida es un comprimido para ingerir o una pastilla.
17. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 15, en la que la forma de dosificación sólida comprende adicionalmente un disgregante y se disgrega en la cavidad oral en menos de aproximadamente 60 segundos.
18. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 16, en la que la forma de dosificación sólida es una pastilla y se disgrega en menos de 10 minutos.
19. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que el segundo poliol es maltitol y el tercer poliol es sorbitol.
20. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en la que el segundo poliol es lactitol y el tercer poliol es

sorbitol.

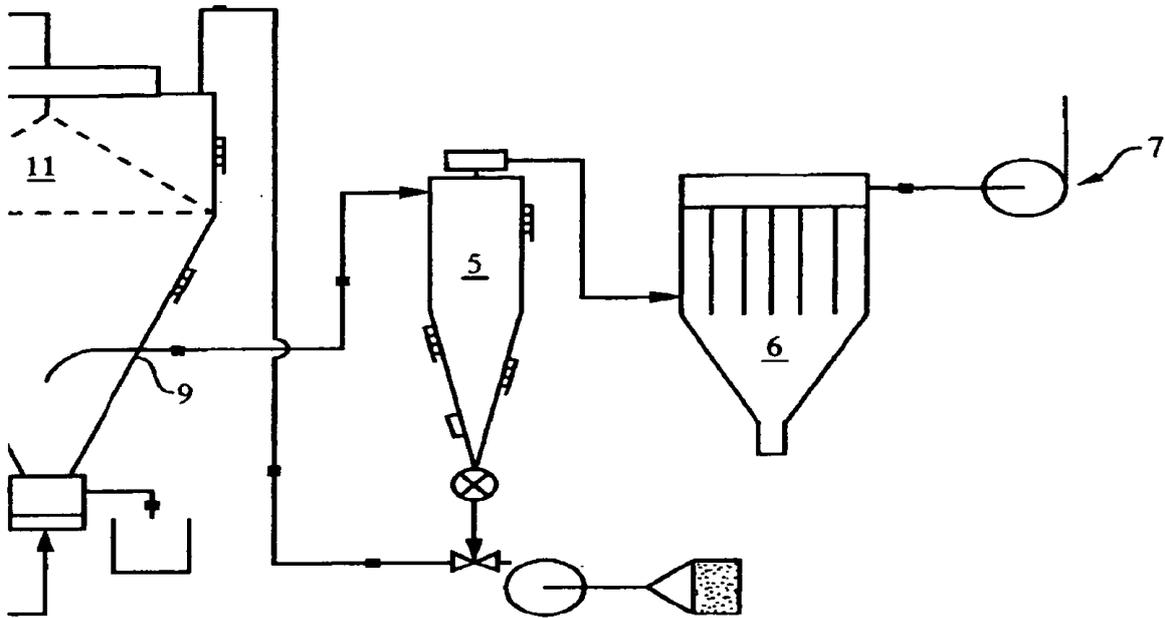


Figura 1

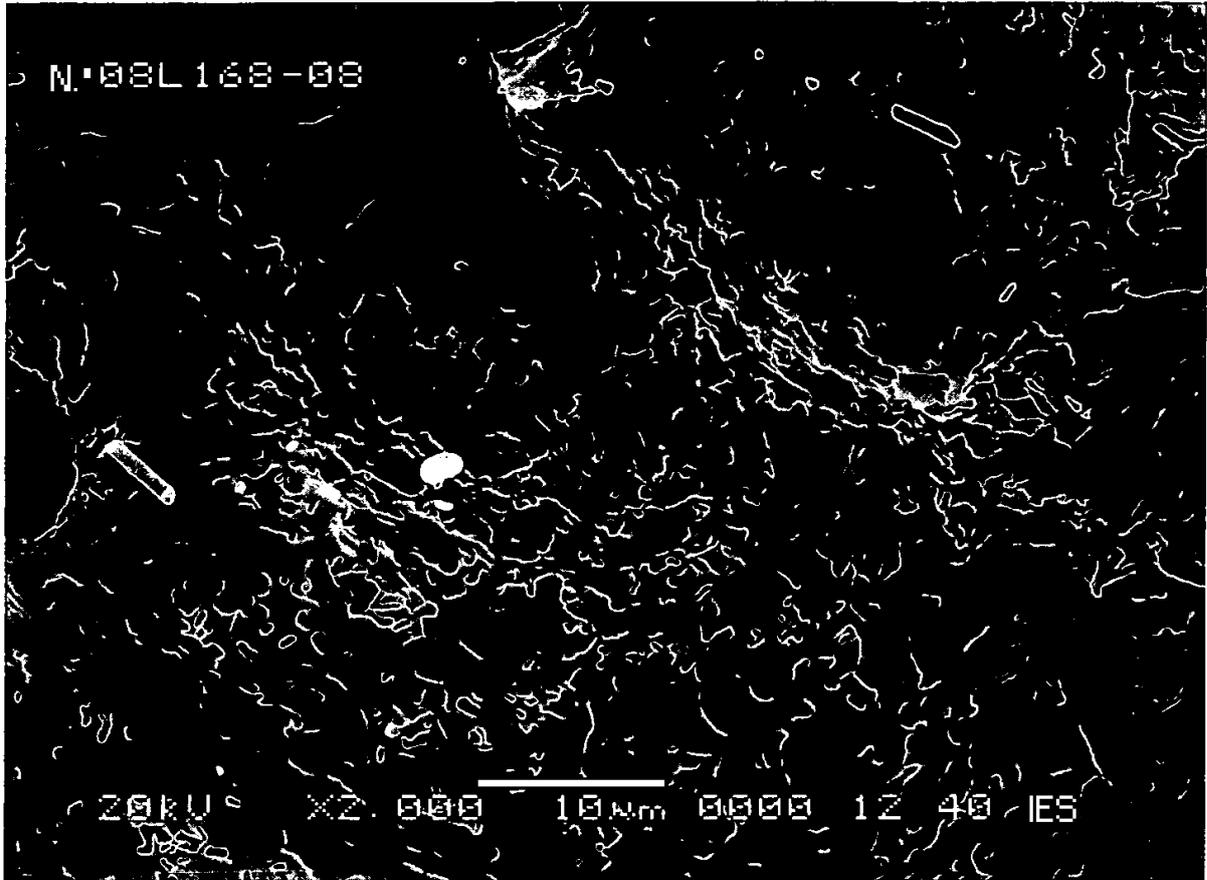


Figura 2



Figura 3

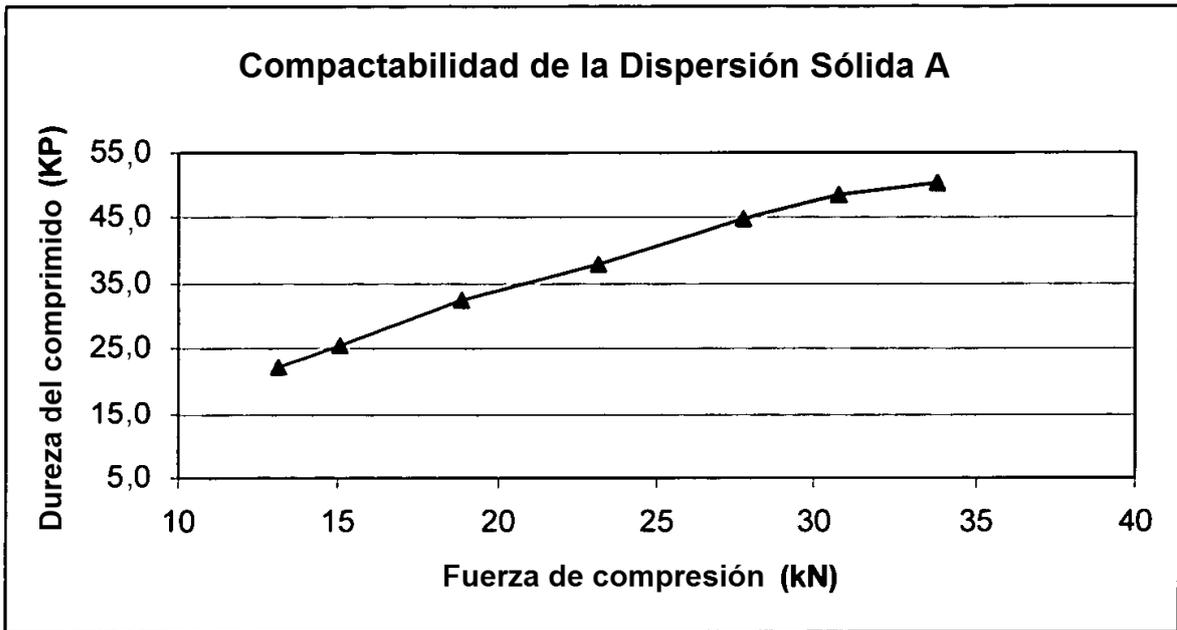


Figura 4

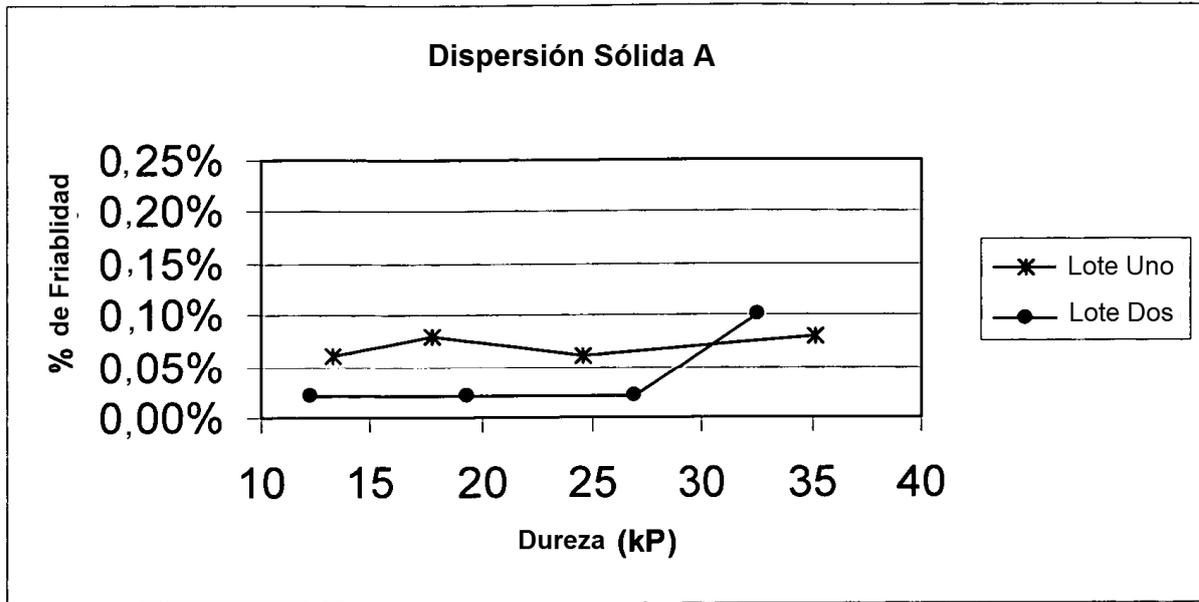


Figura 5

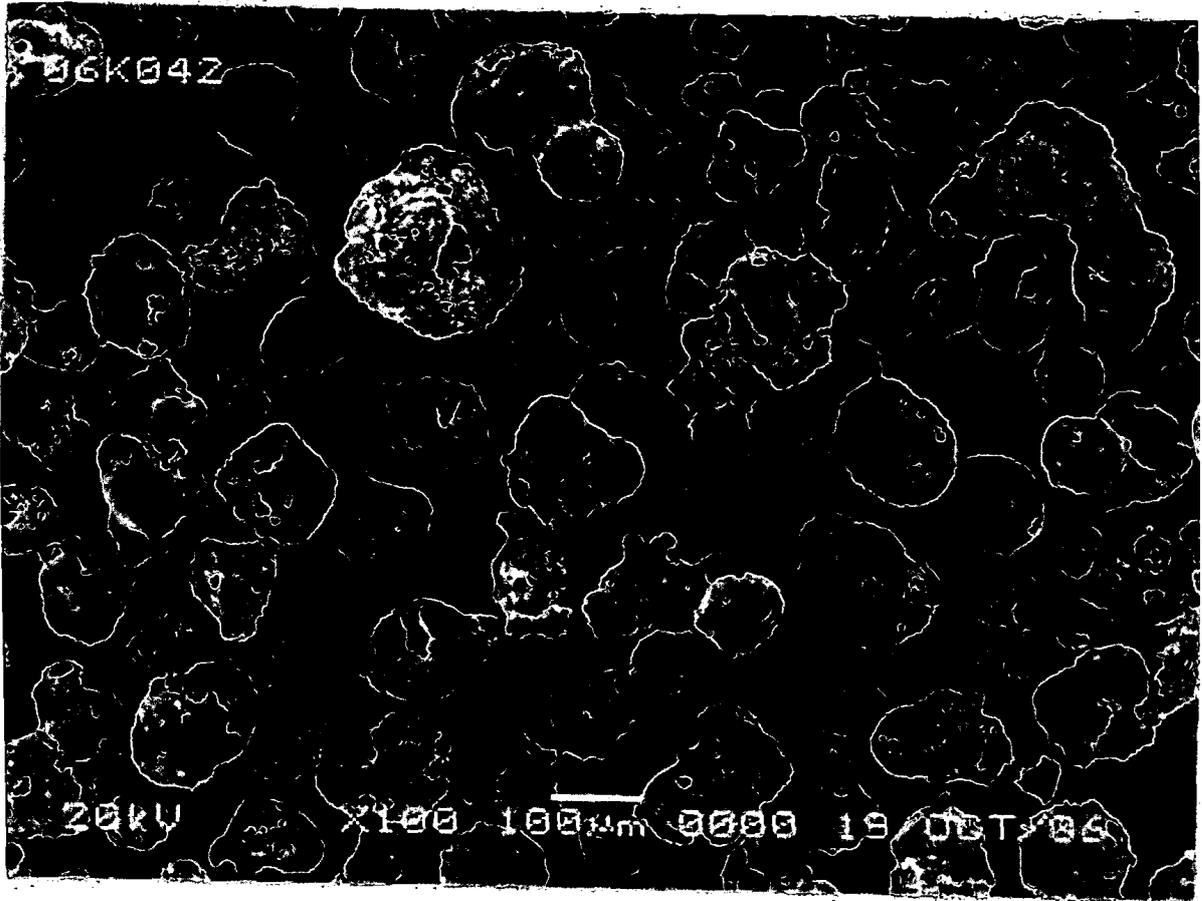


Figura 6A

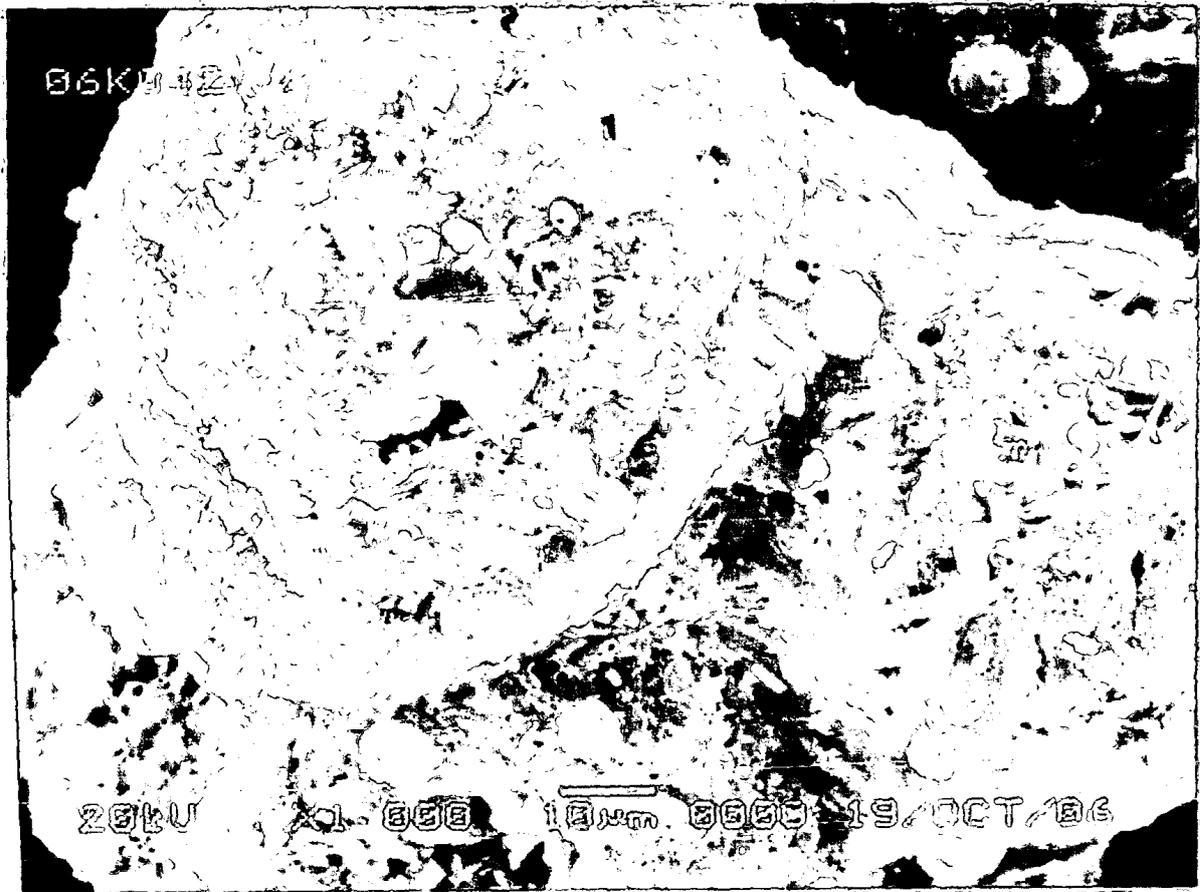


Figura 6B

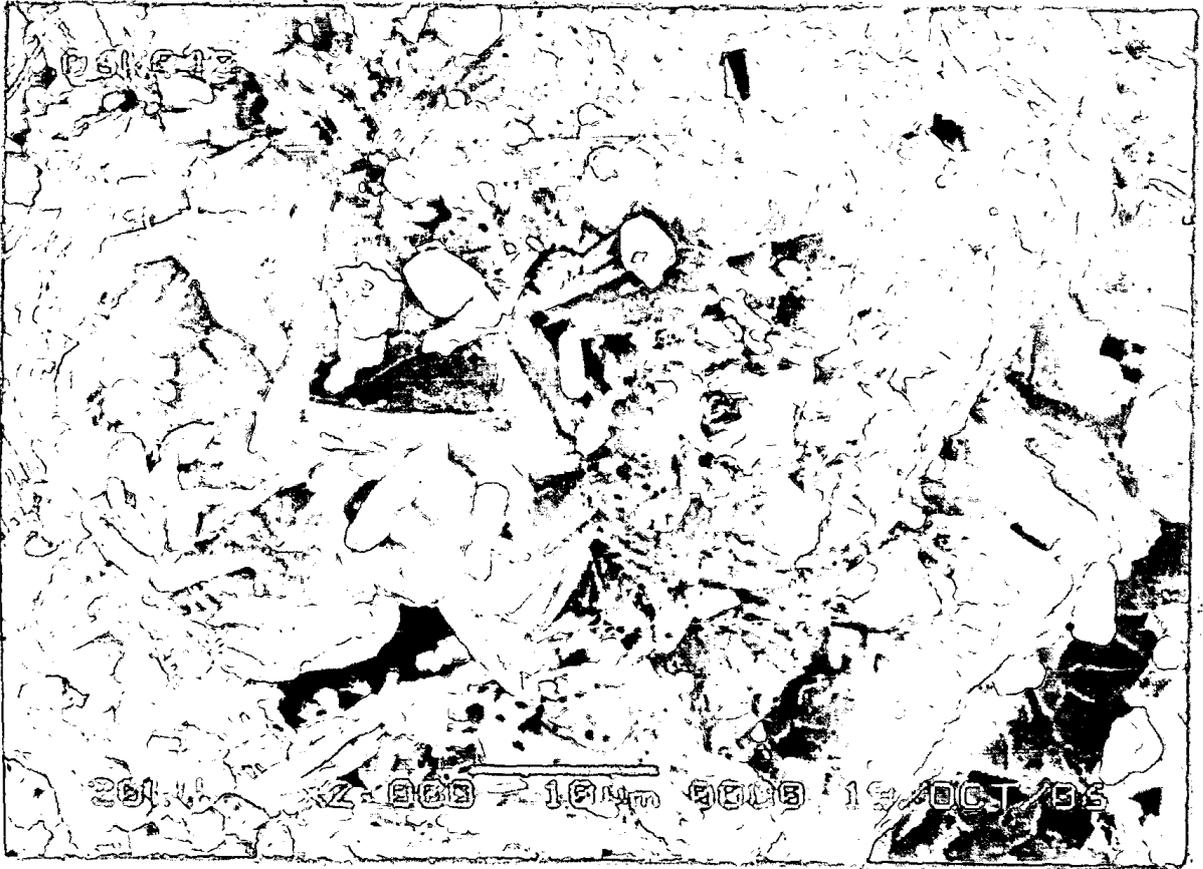


Figura 6C



Figura 6D

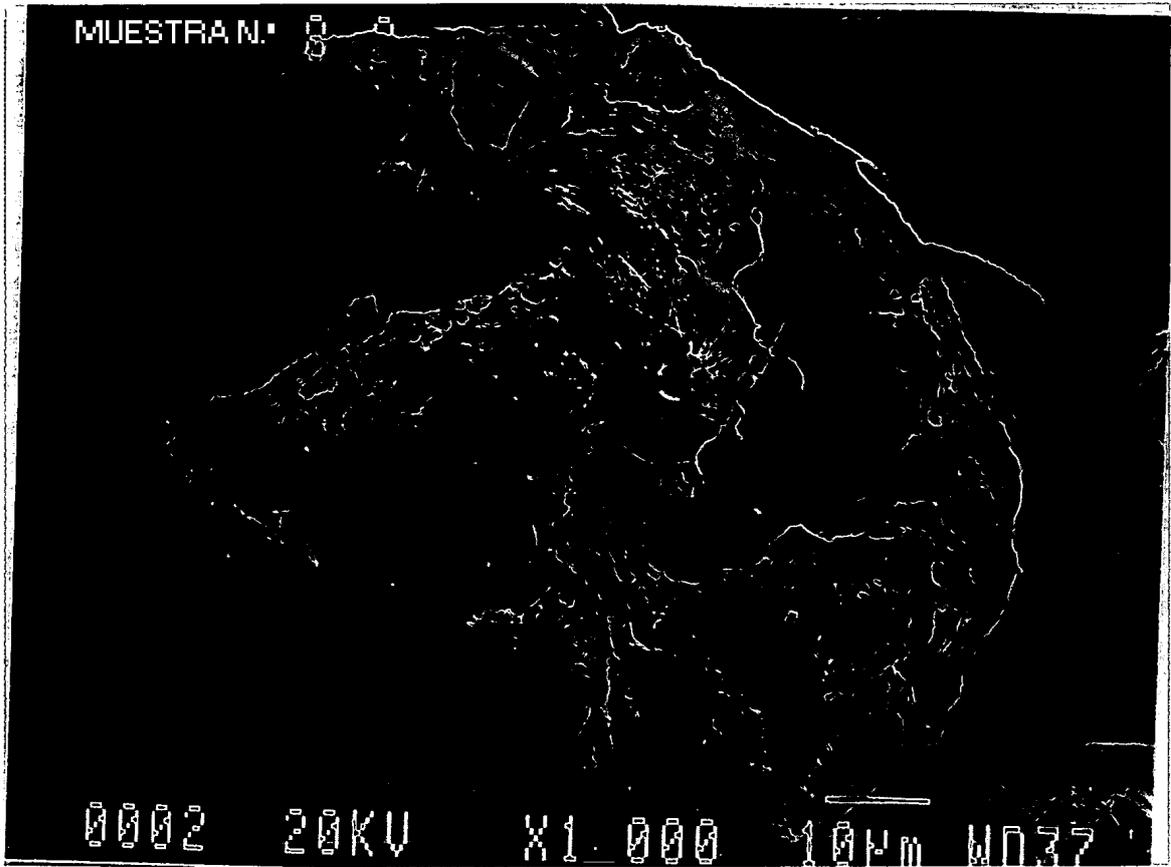


Figura 6E



Figura 6F

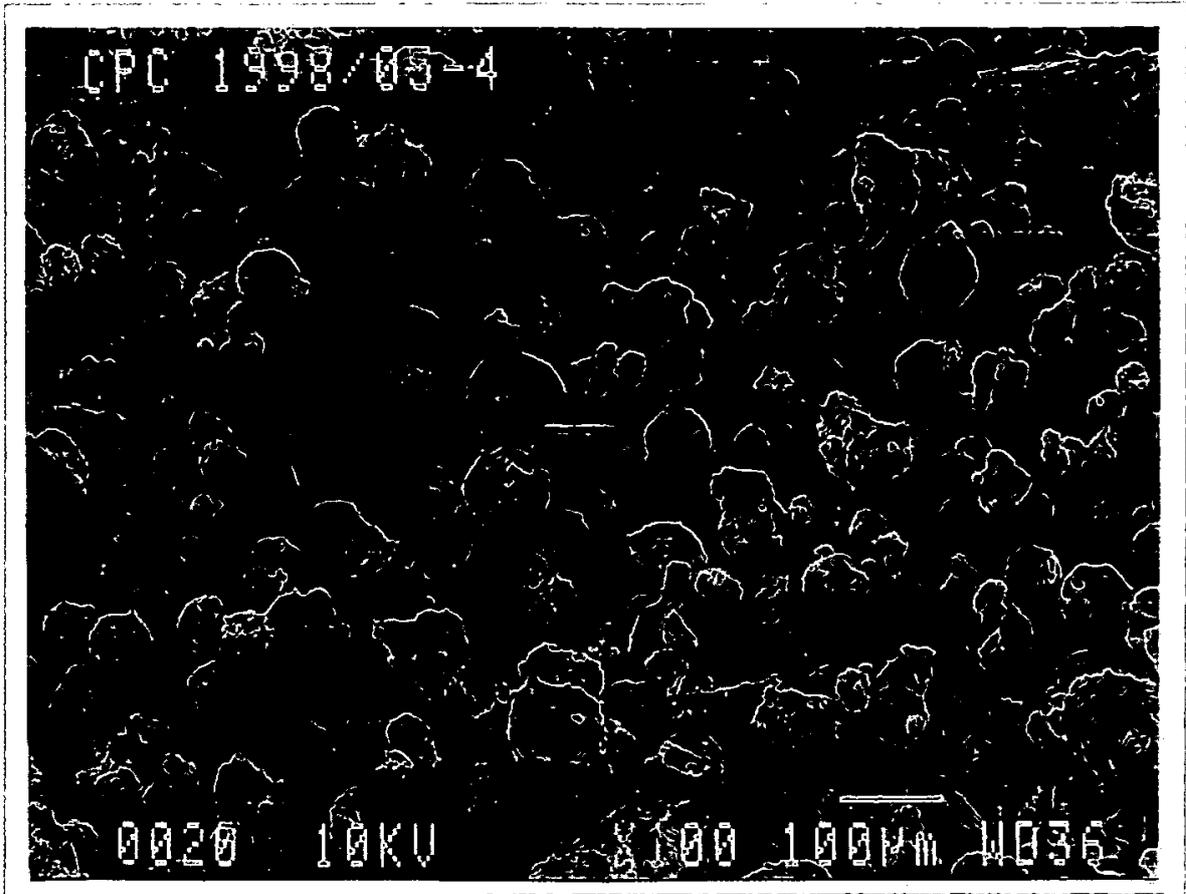


Figura 6G



Figura 6H

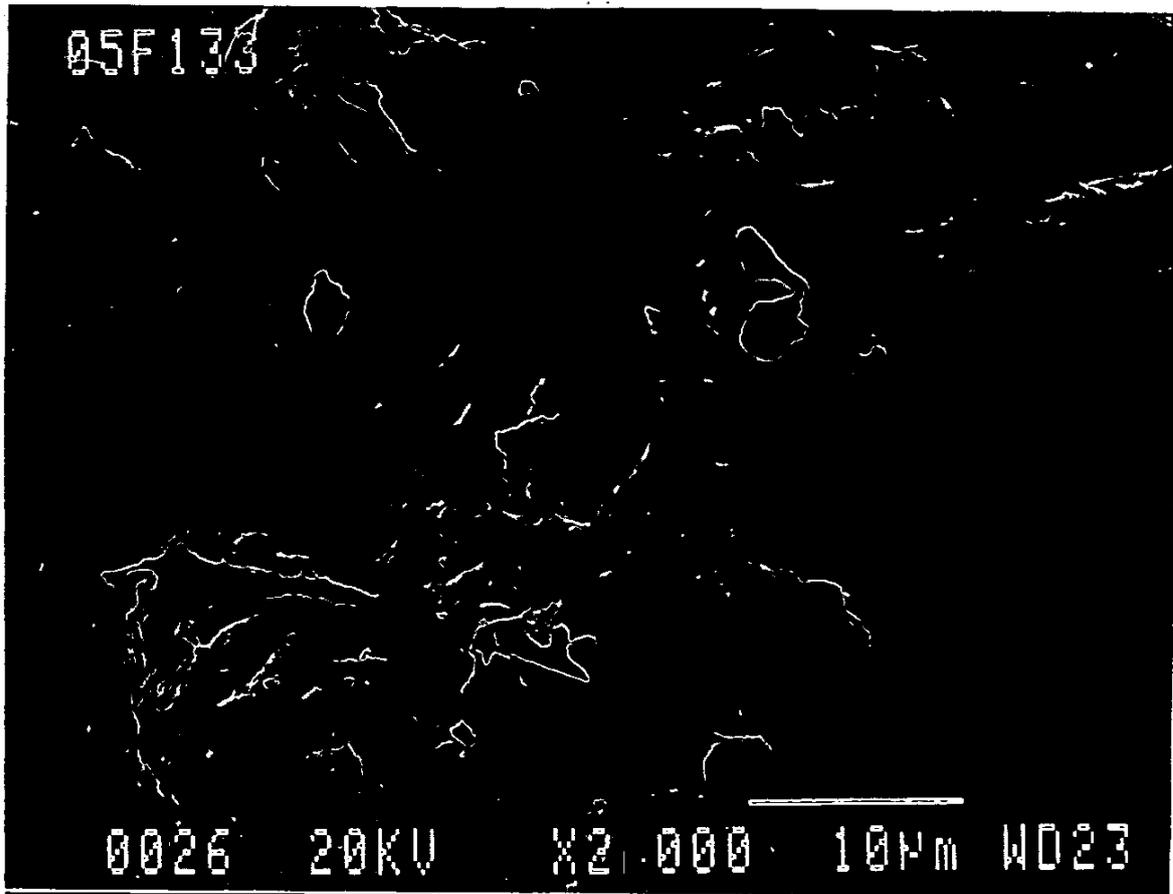


Figura 6I

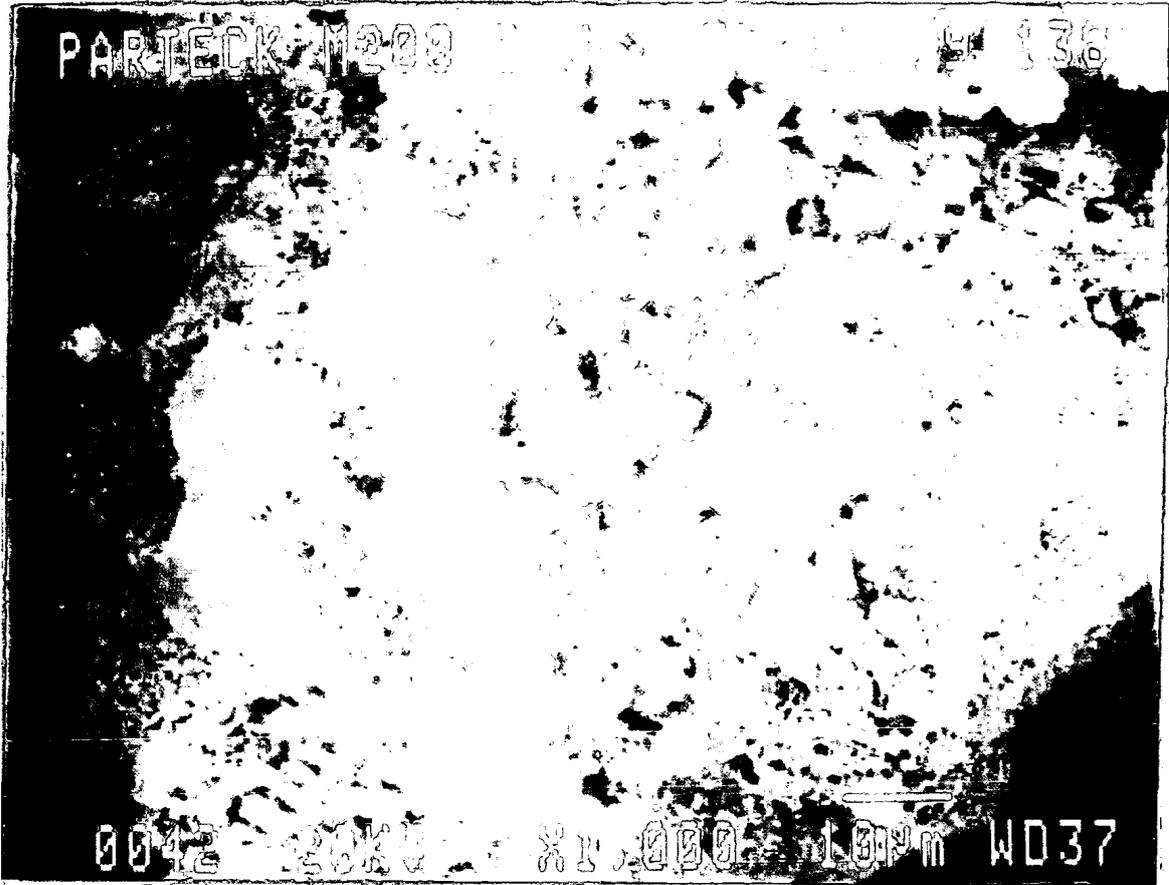


Figura 6J

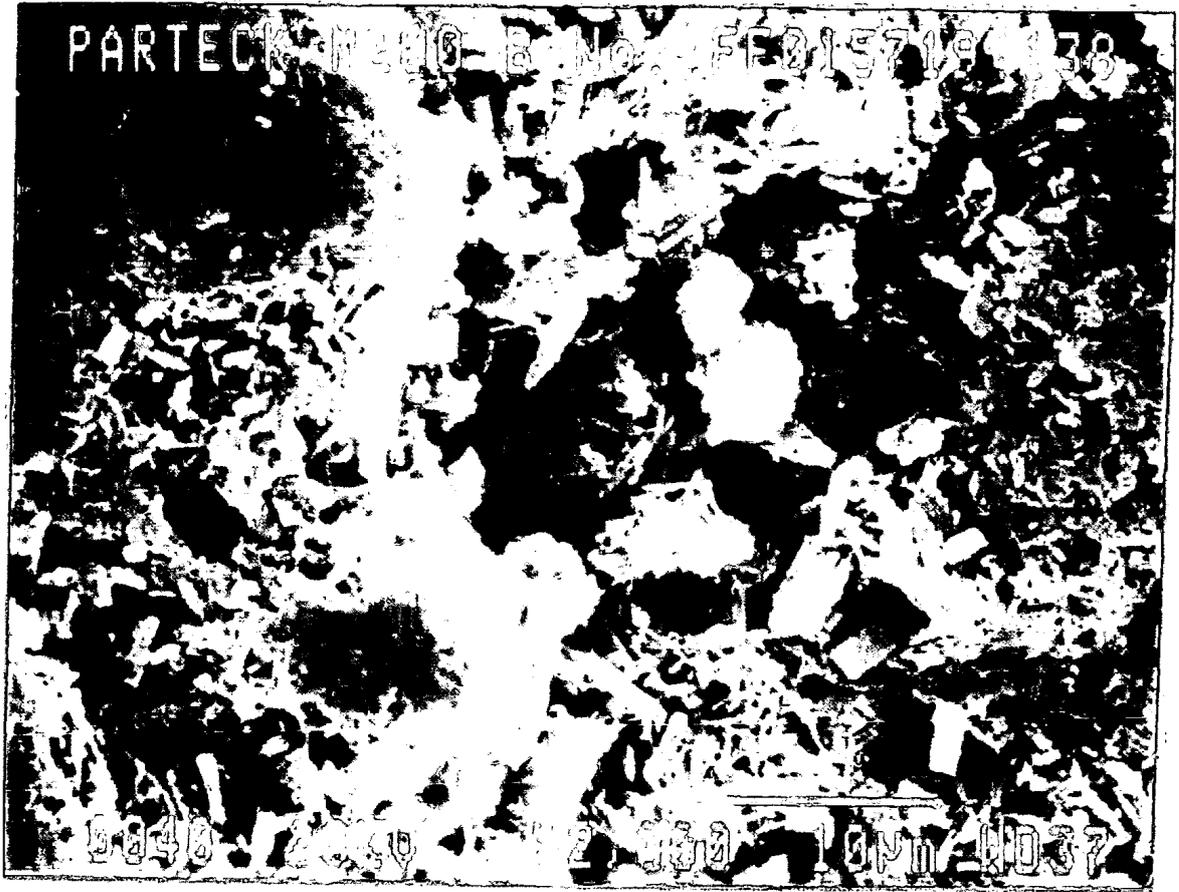


Figura 6K

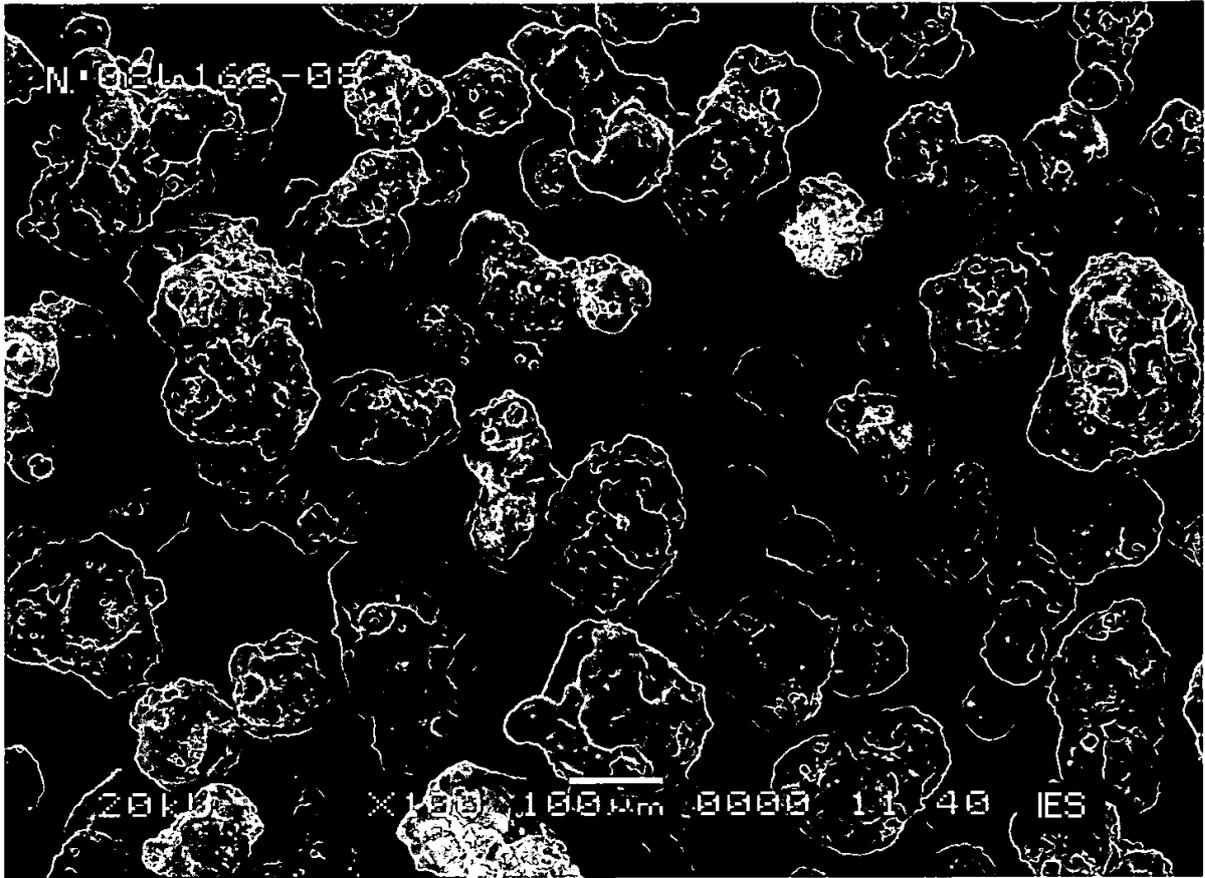


Figura 7A

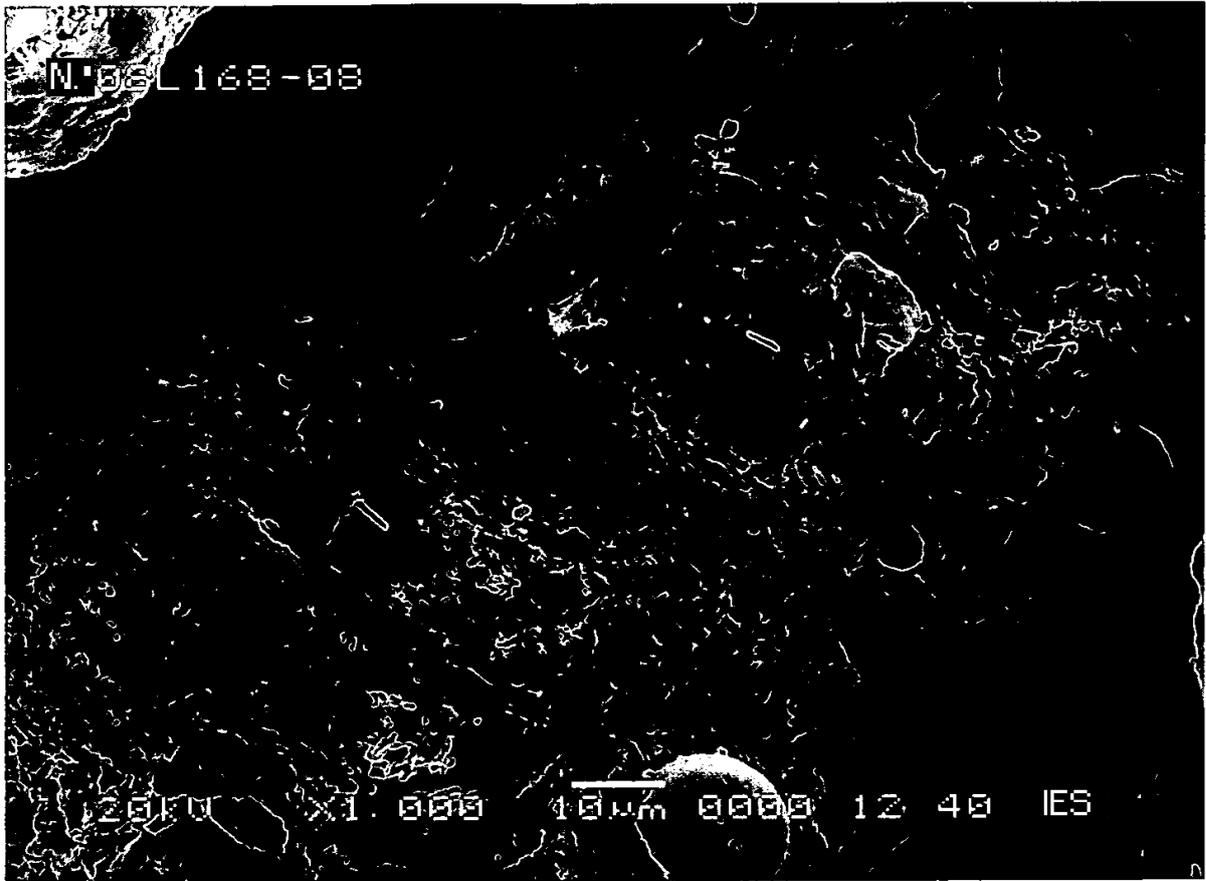


Figura 7B

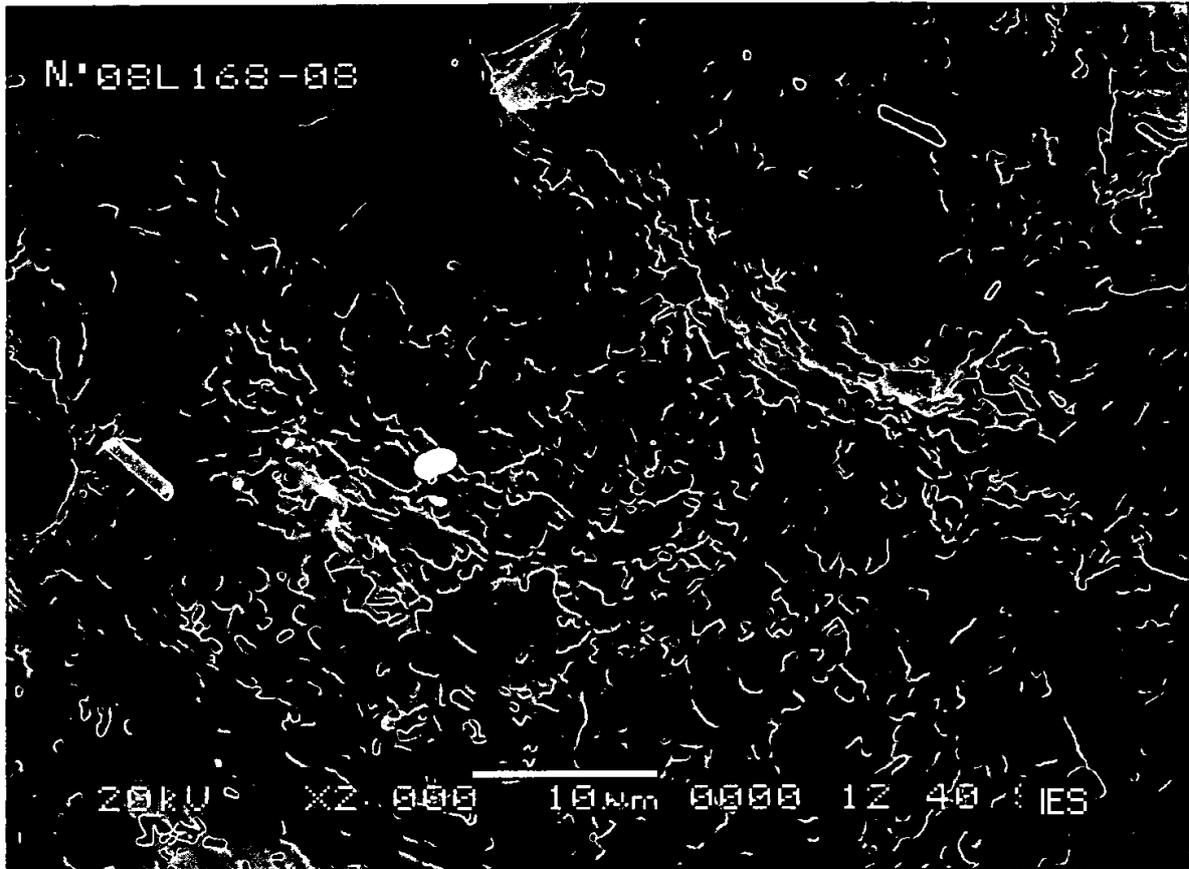


Figura 7C

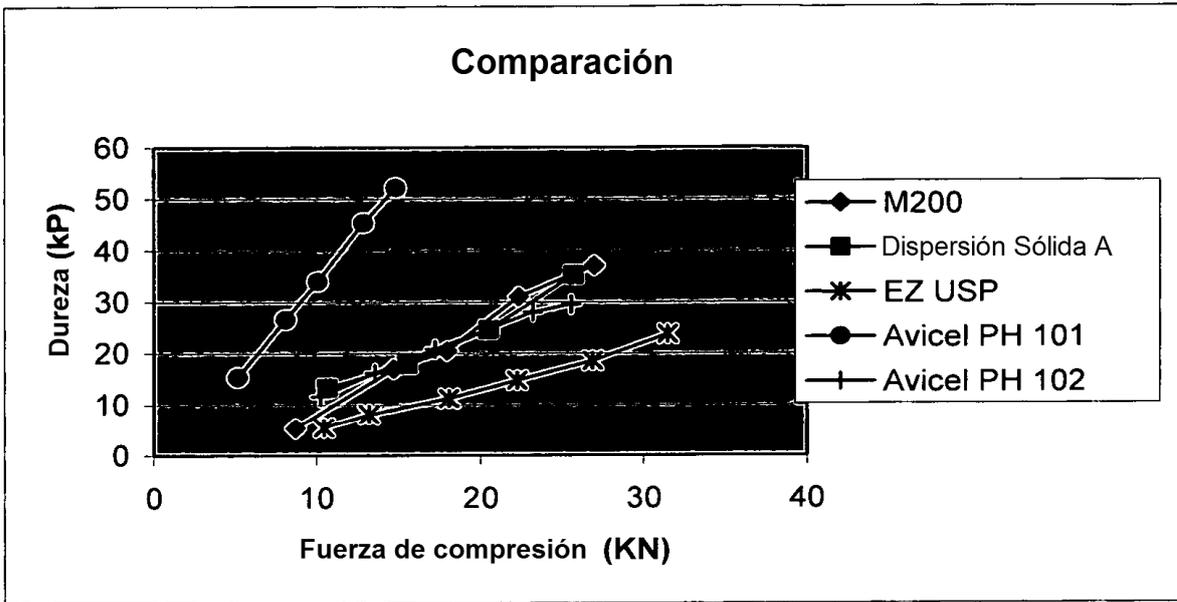


Figura 8

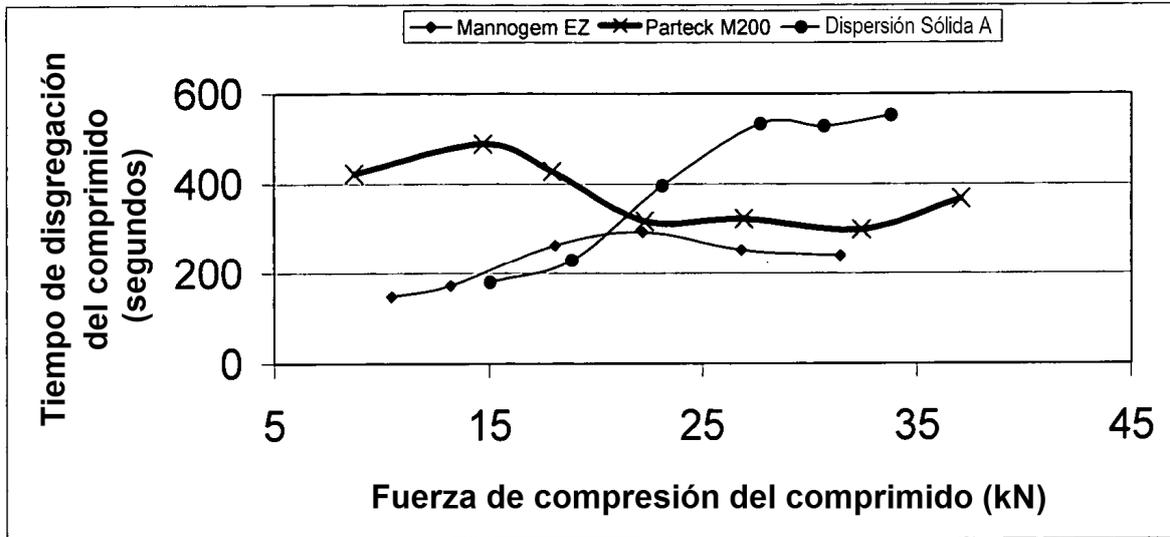


Figura 9

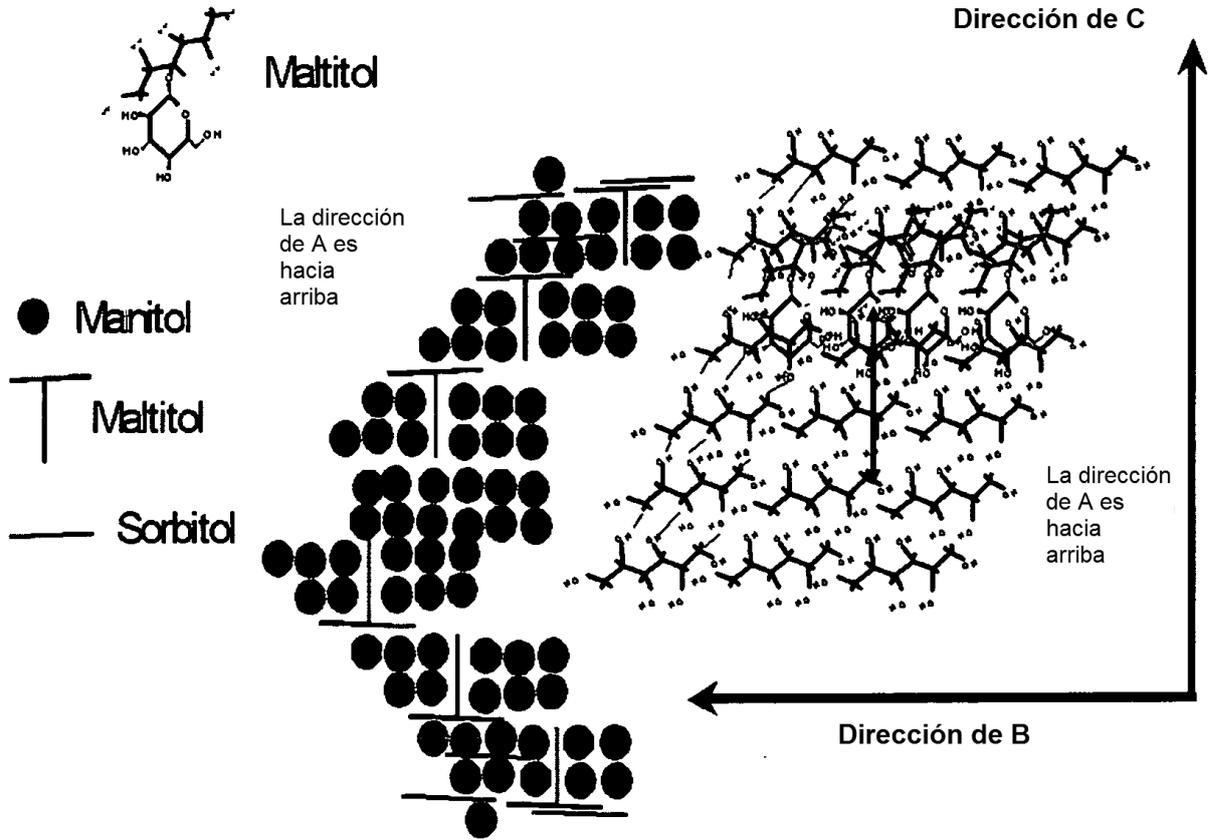


Figura 10

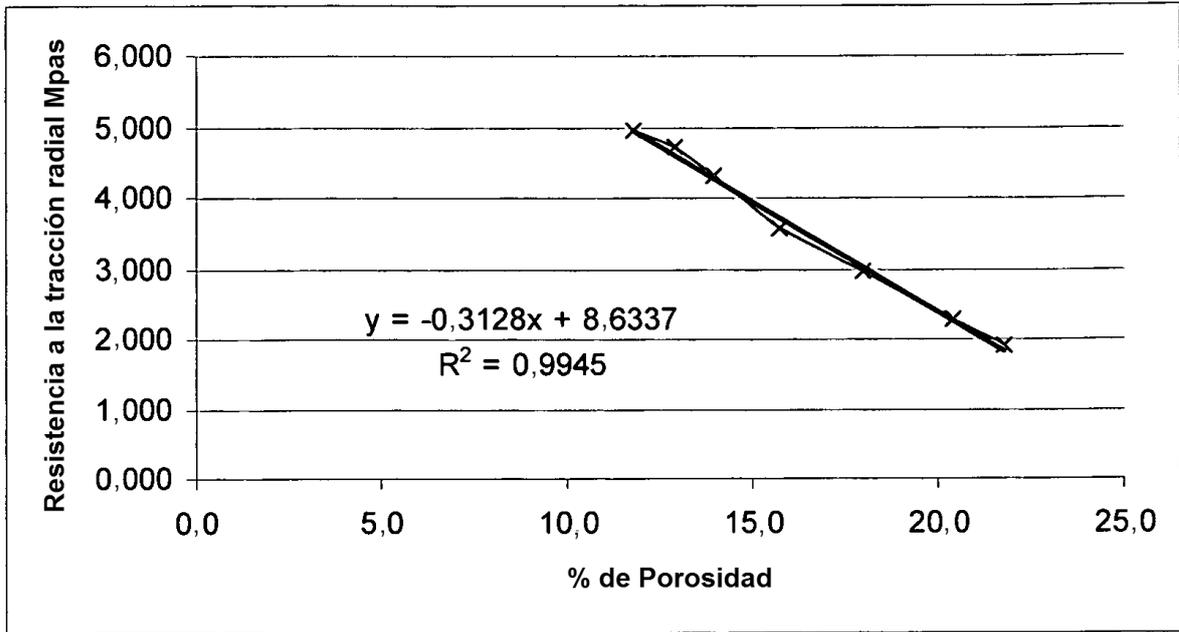


Figura 11

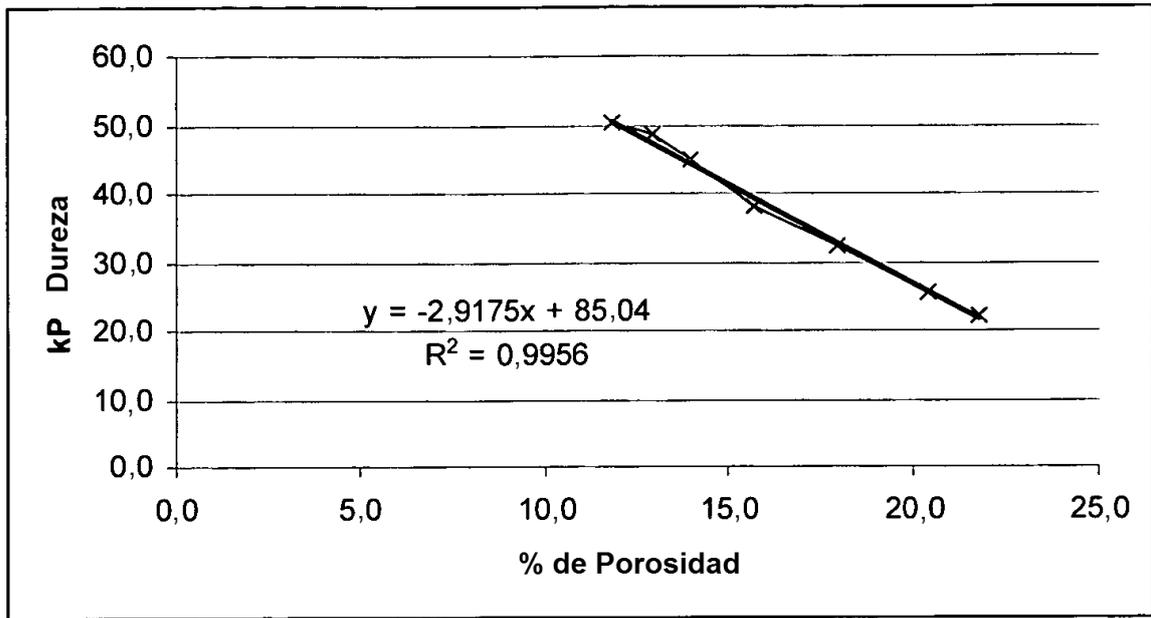


Figura 12

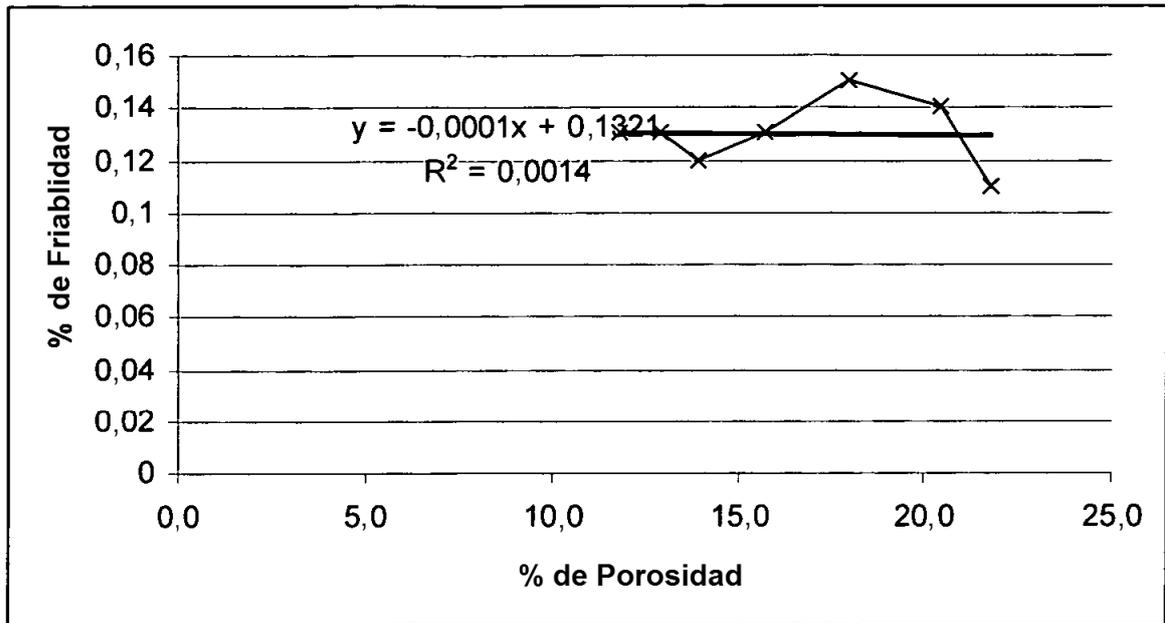


Figura 13

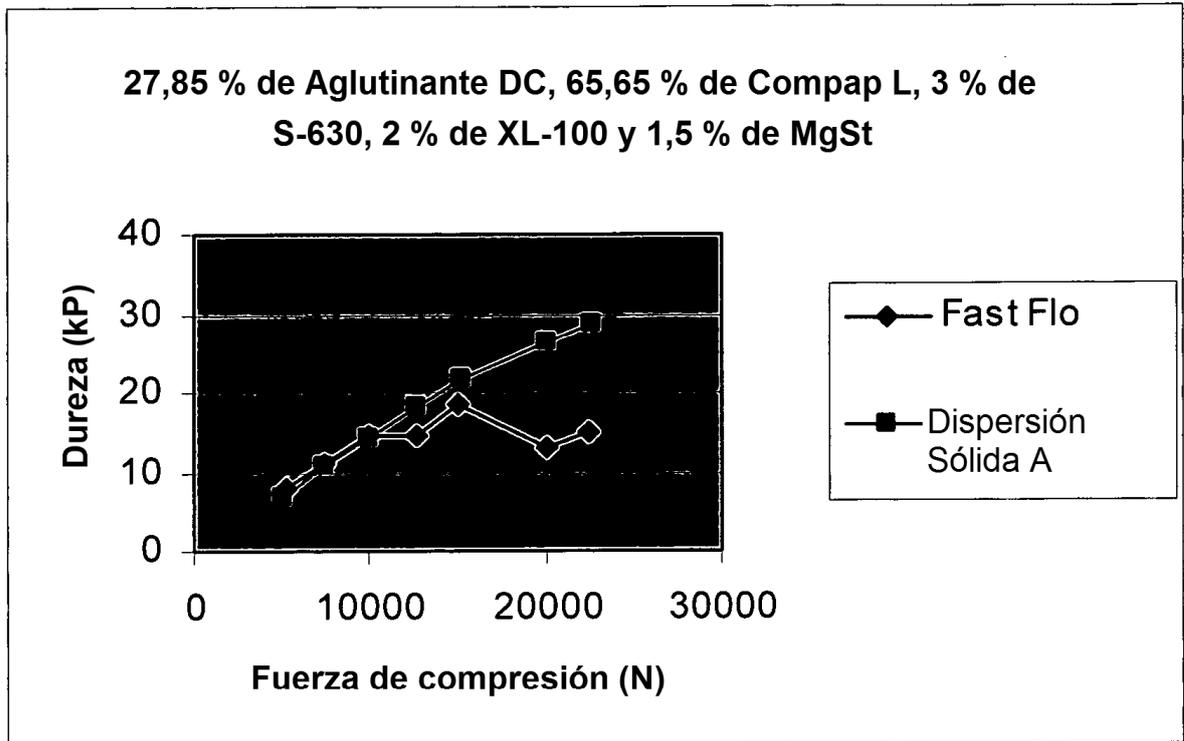


Figura 14

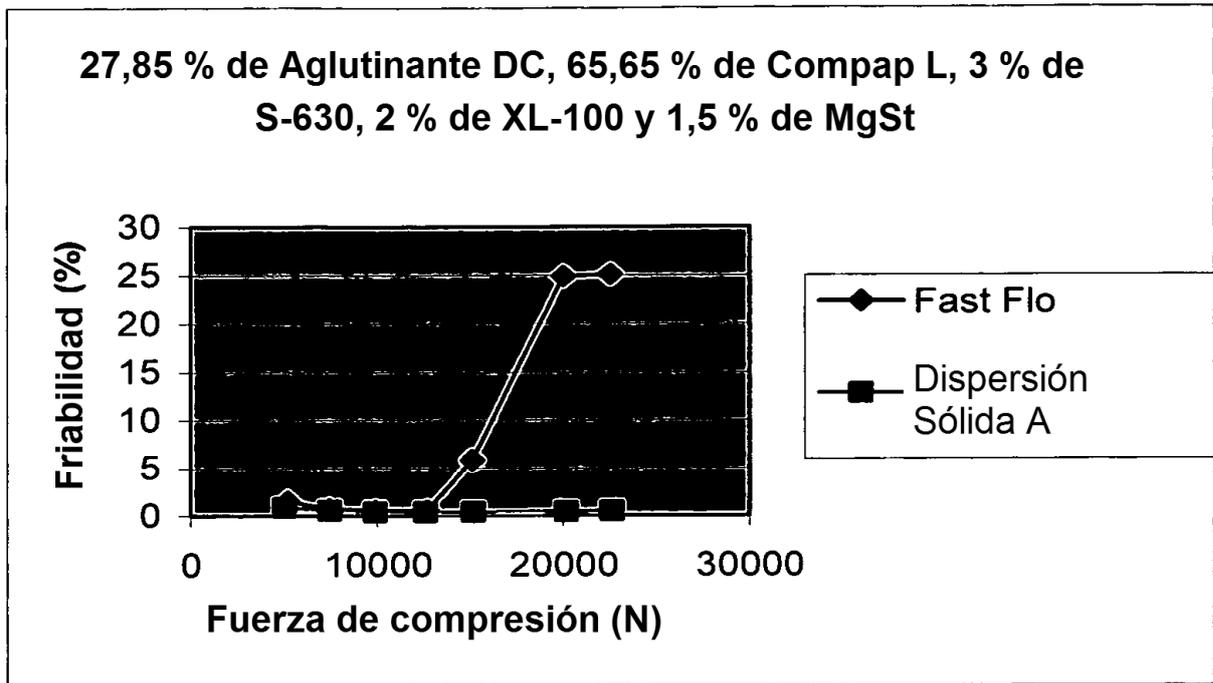


Figura 15

Sistema de Excipientes A

(Peso del comprimido = 1000 mg, GP-8 a 25 rpm equipada con BBCP de 0,625 ")

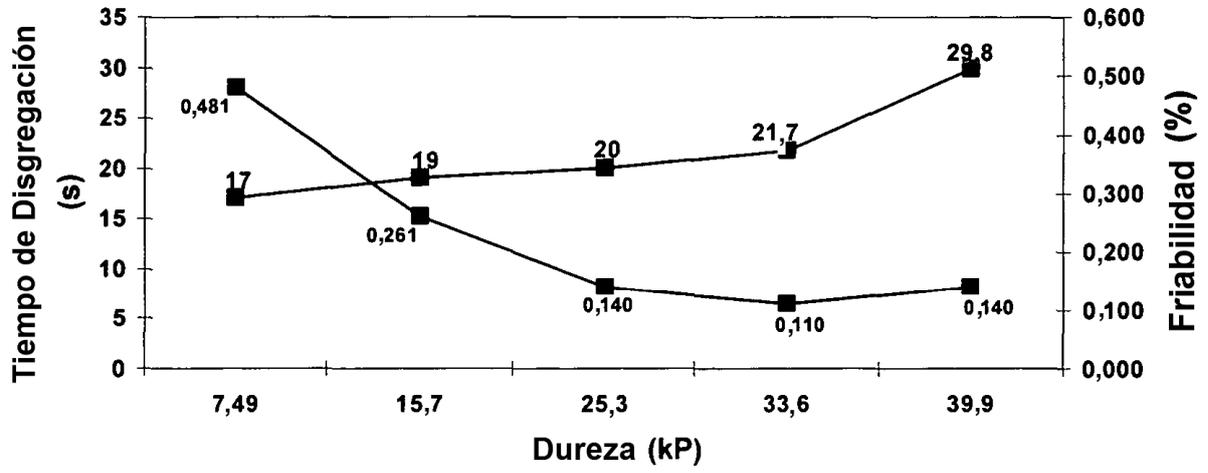


Figura 16