

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 449**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2008 PCT/US2008/081496**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2009 WO09058798**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2008 E 08844404 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2217213**

54 Título: **Forma de dosis oralmente desintegrable**

30 Prioridad:

**31.10.2007 US 983973 P**

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

**21.09.2017**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.  
(100.0%)  
199 Grandview Road  
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**BUNICK, FRANK y  
LUBER, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 633 449 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****Forma de dosis oralmente desintegrable****Antecedentes de la invención**

5 Los medicamentos destinados a administración oral se proporcionan típicamente en forma sólida como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas o gránulos. Los comprimidos se tragan enteros, se mastican en la boca o se disuelven en la cavidad oral. Los comprimidos blandos que se mastican o disuelven en la boca a menudos se emplean en la administración de medicamentos donde no es práctico proporcionar un comprimido para que se trague entero. Con comprimidos masticables, el acto de masticar ayuda a romper las partículas de comprimido cuando el comprimido se desintegra y puede aumentar la velocidad de absorción por el tracto digestivo. Los comprimidos blandos son también ventajosos cuando es deseable hacer un ingrediente activo tópicamente disponible en la boca o garganta para efectos locales y/o absorción sistémica. Los comprimidos blandos también se utilizan para mejorar la administración de fármacos en pacientes pediátricos y geriátricos. Los comprimidos blandos diseñados para desintegrarse en la boca antes de tragarse son particularmente útiles para mejorar el cumplimiento de pacientes pediátricos.

20 Ahora se ha descubierto que una forma de dosis oralmente desintegrable puede hacerse a partir de una mezcla que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo y al menos una sal hidratada. Tal proceso permite la fabricación de una forma de dosis (como comprimidos) sin la necesidad de una etapa de procesamiento con compresión o liofilización, que a su vez puede ayudar a que agentes farmacéuticamente activos cubiertos o con sabor enmascarado que contienen partículas permanezcan intactos durante el proceso de fabricación.

25 WO 99/44580 describe una formulación para preparar un comprimido de rápida desintegración que comprende un fármaco en forma de múltiples partículas.

30 Mc Conville et al, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 31, nº 1, 2005, páginas 79-89 describe las características de erosión de un comprimido erosionable incorporado en un dispositivo de cápsula con retardo.

35 WO 98/32426 describe un método para conseguir la entrega con tiempo específico de un agente farmacéuticamente activo a un paciente que necesite los efectos terapéuticos del agente farmacéuticamente activo.

40 US 2007/0196477 A1 describe comprimidos rápidamente desintegrable que se proporcionan a través de la inclusión de un material de fosfato de calcio en combinación con otros componentes comunes para comprimidos.

35 WO 2004/000197 A2 describe una composición útil para hacer formas de dosis oral capaces de disolverse en la boca en menos de 40 segundos.

40 US 2002/0122822 A1 describe un proceso para preparar un comprimido blando capaz de masticarse o desintegrarse en la cavidad oral.

45 US 2001/0033831 A1 describe caramelos y dulces que contienen compuestos de calcio y fosfato solubles con moderación y no tóxicos como aditivos.

45 WO 2007/042153 A1 describe una composición oral nueva sin sabor metálico que comprende una fuente de hierro y/o una fuente de cobre.

**Resumen de la invención**

50 En un aspecto, la presente invención presenta un proceso para hacer una forma de dosis oralmente desintegrable como se define en la reivindicación 1 que produce una forma de dosis que se puede disolver oralmente para su consumo.

55 Otras características y ventajas de la presente invención serán aparente a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

**Descripción detallada de la invención**

60 Se cree que un experto en la técnica, en base a la descripción aquí presentada, puede utilizar la presente invención lo máximo posible. Las siguientes realizaciones específicas pueden interpretarse como meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la divulgación de ninguna manera.

65 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tiene el mismo significado como lo entendería comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la invención. Como aquí se usan, todos los porcentajes son por peso a menos que se especifique lo contrario.

**Forma de dosis oralmente desintegrable**

La forma de dosis oralmente desintegrable preparada por la presente invención incluye al menos una sal hidratada y un agente farmacéuticamente activo, uno o más carbohidratos, y opcionalmente incluye parejas efervescentes, saborizantes y otros ingredientes.

La forma de dosis oralmente desintegrable puede tener una dureza de menos de aproximadamente 147 N/cm<sup>2</sup> (15 kp/cm<sup>2</sup>), como menos de 98 N/cm<sup>2</sup>, como menos de 49 N/cm<sup>2</sup> (5 kp/cm<sup>2</sup>). En una realización se aplica una cantidad suficiente de energía a la forma de dosis oralmente desintegrable durante una cantidad suficiente de tiempo para aumentar su dureza. En una realización, se aplica energía a la forma de dosis oralmente desintegrable en forma de calor o radiación electromagnética, como microondas. Dependiendo de la composición de la forma de dosis desintegrable, en una realización, el calentamiento puede realizarse a una temperatura generalmente en el rango de temperatura ambiente hasta 100°C o más allá y durante un tiempo suficiente para conseguir un efecto de fusión y/o dureza.

La forma de dosis oralmente desintegrable puede tener una friabilidad de menos de aproximadamente 2% (como menos de aproximadamente 1%, como menos de aproximadamente 0,5%) después de la aplicación de energía al material fluido con el fin de crear la forma de dosis desintegrable, que es la segunda etapa del proceso. Una exposición de friabilidad de forma de dosis oralmente desintegrable se presenta en USP 23 (1995) 1216, p. 1981.

La forma de dosis oralmente desintegrable puede estar diseñada para desintegrarse en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de aproximadamente 60 segundos, por ejemplo, menos de aproximadamente 45 segundos, por ejemplo, menos de aproximadamente 30 segundos, por ejemplo, menos de aproximadamente 15 segundos.

#### *Sal hidratada*

La forma de dosis oralmente desintegrable, o parte de dosis oralmente desintegrable, incluye al menos una sal hidratada. Ejemplos de sales hidratadas incluyen, aunque no se limitan a, hidrato de sulfato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, hidrato de cloruro de calcio, hidrato fosfato de hidrógeno de sodio y mezclas de los mismos. En una realización, la sal de hidrato tiene un peso molecular desde aproximadamente 150 a aproximadamente 400 daltons, como desde aproximadamente 200 a aproximadamente 350 daltons. En una realización, la forma de dosis/parte comprende desde aproximadamente 5% a aproximadamente 40% por peso, de al menos una sal hidratada, como desde aproximadamente 5% a aproximadamente 20% por peso.

#### *Carbohidrato*

La forma de dosis oralmente desintegrable incluye al menos 40% por peso de al menos un carbohidrato. Ejemplos de carbohidratos incluyen, aunque no se limitan a: azúcares como dextrosa, monohidrato de dextrosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltodextrina, isomalt, sacarosa, sólidos de sirope de maíz y manosa; alcoholes de carbohidrato, como alcoholes de azúcar, como hidrolisados de almidón hidrogenado, como sorbitol, lactitol, xilitol, eritritol, manitol y polioles; y mezclas de los mismos. La forma de dosis comprende al menos 40% por peso, como al menos 60% por peso, de al menos un carbohidrato.

En una realización la proporción de peso de dicha al menos una sal hidratada con dicho al menos un carbohidrato es desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:30, como desde aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:20.

#### *Rellenos insolubles en agua*

La forma/parte de dosis oralmente desintegrable puede estar sustancialmente libre de un relleno insoluble en agua directamente compresible. Los rellenos insolubles en agua incluyen, aunque no se limitan a, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina directamente compresible, celulosas, celulosas insolubles en agua, almidón, almidón de maíz y almidones modificados. Como se describe en esta realización, sustancialmente libres es menos del 2 por ciento, por ejemplo menos del 1 por ciento o completamente libre.

#### *Agente farmacéuticamente activo*

La forma de dosis preparada por la presente invención incluye al menos un agente farmacéuticamente activo. Lo que se entiende por "farmacéuticamente activo" es un agente (por ejemplo, un compuesto) que está permitido o aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, Agencia Europea de Medicamentos o cualquier entidad sucesora de las mismas, para el tratamiento oral de una condición o enfermedad. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos), antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes tratantes cardiovasculares (por ejemplo, estatinas), agentes tratantes del sistema nervioso central, supresores de

tos, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes tratantes gastrointestinales, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes tratantes de osteoporosis, estimulantes, nicotina y sedantes.

5 Ejemplos de agentes tratantes gastrointestinales adecuados incluyen, aunque no se limitan a: antiácidos como ingredientes activos que contienen aluminio (por ejemplo, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de sodio dihidroxialuminio y fosfato de aluminio), ingredientes activos que contienen bicarbonato, ingredientes activos que contienen bismuto (por ejemplo, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrate de bismuto), ingredientes activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), glicina, ingredientes activos que contienen magnesio (por ejemplo, magladrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), ingredientes activos que contienen fosfato (por ejemplo, fosfato de aluminio y fosfato de calcio), ingredientes activos que contienen potasio (por ejemplo, bicarbonato de sodio), ingredientes activos que contienen sodio (por ejemplo, bicarbonato de sodio) y silicatos; laxantes como ablandadores fecales (por ejemplo, docusato) y laxantes estimulantes (por ejemplo, bisacodilo); antagonistas receptores de H<sub>2</sub>, como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de bomba de protones como omeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales como prucaloprida; antibióticos para H. pylori, como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; anti-diarreicos como subsalicilato de bismuto, caolina, difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; analgésicos como mesalamina; antieméticos como ondansetrón, ciclicina, difenihidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxizina; bacterias probióticas que incluyen aunque no se limitan a lactobacilli; lactasa; racecadotril; y anti-flatulentos como polidimetixiloxanos (por ejemplo, dimeticona y simeticona, incluyendo aquellos desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260); isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ésteres) de los mismos.

25 Ejemplos de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaproxin, pranoprofeno y suprofeno), inhibidores COX como celecoxib; acetaminofeno; ácido acetyl salicílico; derivados de ácido acético como indometacina, diclofenac, sulindac y tolmetina; derivados de ácido fenámico como ácido mefanámico, ácido meclofenámico y ácido flufenámico; derivados de ácido bifenilcarbodílico como diflunisal y flufenisal; y oxicam como piroxicam, sudoxicam, isoxicam y meloxicam; isómeros de los mismos; y sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

35 Ejemplos de antihistamínicos y descongestionantes incluyen, aunque no se limitan a, bromofeniramina, clorciclizina, dexbromfeniramina, bromhexano, fenindamina, feniramina, pirilamina, tonzilamina, pripolidina, efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenidramina, doxilamina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, nafazolina, oximetazolina, montelukast, propilhexadrina, triprolidina, clemastina, acrivastina, prometazina, oxomemazina, mequitazina, buclizina, bromhexina, ketotifeno, terfenadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolina, loratadina, desloratadina y cetirizina; isómeros de los mismos y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

45 Ejemplos de supresores de tos y expectorantes incluyen, aunque no se limitan a, difenidramina, dextrometorfano, noscapina, clofedianol, mentol, benzonatato, etilmorfina, codeína, acetilcisteína, barbocisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guaiacol y guaifenesina; isómeros de los mismos; y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

50 Ejemplos de relajantes musculares incluyen, aunque no se limitan a, ciclobenzaprina y cloroxazona metaxalona, y orfenadrina, metocarbamol; isómeros de los mismos; y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de estimulantes incluyen, aunque no se limitan a, cafeína.

55 Ejemplos de sedantes incluyen, aunque no se limitan a, ayudas para dormir como antihistamínicos (por ejemplo, difenidramina) eszopiclona, y zolpidem y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de supresores del apetito incluyen, aunque no se limitan a, fenilpropanolamina, fentermina y dietilcatinona, y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

60 Ejemplos de anestésicos (por ejemplo, para el tratamiento de dolor de garganta) incluyen, aunque no se limitan a, dicloneno, benzocaína, y pectina y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de estatina adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

65 En una realización, el agente farmacéuticamente activo incluido en la forma de dosis oralmente desintegrable se selecciona de fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno,

ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, simeticona y mentol y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, el agente farmacéuticamente activo se selecciona de fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarbomal, clofendianol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina y benzocaína y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 Como se ha señalado anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención pueden también estar presentes en forma de sales farmacéuticamente activas, como sales ácidas/aniónica o básicas/catiónicas. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no se limitan a, acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabarmina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilito, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantoenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no se limitan a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, litio, magensio, meglumina, potasio, procaína, sodio y cinc.

20 Como se ha señalado anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención pueden también estar presentes en forma de profármacos de los agentes farmacéuticamente activos. En general, tales profármacos serán derivados funcionales del agente farmacéuticamente activo, que son fácilmente convertibles in vivo en el agente farmacéuticamente activo requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1986. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amida y otras formas protegidas o derivadas de los compuestos descritos.

30 Donde los agentes farmacéuticamente activos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Donde los agentes farmacéuticamente activos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Se entiende que tales isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los agentes farmacéuticamente activos pueden existir como polimorfos y como tales estarán incluidos en la presente invención. Además, algunos de los agentes farmacéuticamente activos pueden formar solvatos con agua (esto es, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también estarán incluidos dentro del alcance de esta invención.

40 En una realización, el agente o agentes farmacéuticamente activos están presente en forma de dosis en una cantidad terapéuticamente efectiva, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada después de su administración oral y que un experto en la técnica puede determinar fácilmente. Al determinar tales cantidades deben considerarse el agente farmacéuticamente activo que se están administrando, las características de biodisponibilidad del agente farmacéuticamente activo, el régimen de dosis, la edad y peso del paciente y otros factores, como es conocido en la técnica.

45 El agente farmacéuticamente activo puede estar presente de varias formas. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo puede estar disperso en el nivel molecular, por ejemplo, fundido dentro de la forma de dosis, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar cubiertas o no cubiertas. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partícula, las partículas (ya estén cubiertas o no) tiene un tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 micrones. En una realización, tales partículas son cristales que tienen un tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micrones. En otra realización, las partículas son gránulos o bolitas que tienen un tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 50 a aproximadamente 200 micrones, como desde aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrones, como desde aproximadamente 100 a aproximadamente 800 micrones.

55 Si el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor objetable, el agente farmacéuticamente activo pueden estar cubierto con una capa enmascaradora de sabor, como es conocido en la técnica. Ejemplos de capas enmascaradoras de sabor se describen en la patente de Estados Unidos N° 4.851.226, patente de Estados Unidos N° 5.075.114 y patente de Estados Unidos N° 4.489.436. También pueden usarse agentes farmacéuticamente activos con sabor enmascarado comercialmente disponibles. Por ejemplo, partículas de acetaminofeno, que están encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación, pueden usarse en la presente invención. El acetaminofeno encapsulado por coacervación puede comprarse en el mercado en Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o en Circa Inc. (Dayton, Ohio).

65 El agente farmacéuticamente activo pueden estar presente en forma de cristal puro o en una forma granulada antes de la adición de la capa enmascaradora de sabor. Pueden usarse técnicas de granulación para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula de los agentes farmacéuticamente activos para hacerlos más adecuados para su compresión y posterior recubrimiento. Los aglutinantes adecuados para hacer la granulación

incluyen, aunque no se limitan a, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen agentes farmacéuticamente activos pueden estar hechas mediante co-granulación de los agentes farmacéuticamente activos con partículas adecuadas de sustrato por medio de cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Los ejemplos de tales métodos de granulación incluyen, aunque no se limitan a, granulación húmeda muy fina y granulación de lecho fluido como granulación de lecho fluido rotatoria, cuyos detalles se desvelan en "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª edición", capítulo 11, Lachman, Leon et al., 1986.

Como se ha señalado anteriormente, una ventaja de la forma/parte de dosis oralmente desintegrable aquí descrita es la habilidad para incorporar partículas modificadas que contienen una gente farmacéuticamente activo, como partículas con sabor enmascarado, gránulos cubiertos o gotas cubiertas que son típicamente sensibles a fuerzas de compresión durante la fabricación. La compresión tradicional de comprimidos puede someter a las partículas cubiertas a fuerzas que pueden comprometer la función de la capa (por ejemplo, modificar la propiedades enmascaradoras de sabor o de liberación modificada). En una realización, la forma oralmente desintegrable preparada mediante esta invención incorpora gotas rellenas con líquido cubiertas con gel, que pueden contener un saborizante, un ingrediente activo o mezclas de los mismos. En una realización, la gotas rellenas de gel se cubren con materiales que incluyen, aunque no se limitan a, hidrocoloides (como acacia, alginatos, agar, goma guar, algarroba, carragenano, carboximetilcelulosa, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, xantana, gellan, gelatina, maltodextrina, galactomanano, putulan, laminarina, escleroglucano, inulina, whelan, rahmasan, zooglan, methylan, quitina, ciclodextrina, quitosano, polivinil pirrolidona, celulósicos, sacarosa, almidones y similares; y derivados y mezclas de los mismos) y un plastificante (como glicol de propileno, glicerina o mezclas de los mismos). Ya que, en una realización, la forma de dosis desvelada aquí no sufre una etapa de compresión, las gotas rellenas con líquido cubiertas con gel tienen menos probabilidades de romperse.

La forma/parte oralmente desintegrable puede incorporar partículas cubiertas de liberación modificada (esto es, partícula que contienen al menos un agente farmacéuticamente activo que transporta propiedades de liberación modificada de tal agente). Como aquí se usa, la "liberación modificada" se aplicará a la liberación alterada o disolución del agente activo en un medio de disolución, como fluidos gastrointestinales. Los tipos de liberación modificada incluyen, aunque no se limitan a, liberación extendida o liberación retrasada. En general, las formas de dosis de liberación modificada se formulan para hacer que los agentes activos están disponibles durante un periodo extendido de tiempo después de su ingestión, lo que permite una reducción en la frecuencia de dosis en comparación con la dosis de los mismos agentes activos en una forma de dosis convencional. Las formas de dosis de liberación modificada también permiten el uso de combinaciones de agentes activos donde la duración de un ingrediente activo puede diferir de la duración de otro ingrediente activo. En una realización, la forma de dosis contiene un agente farmacéuticamente activo que se libera de una manera de liberación inmediata y un agente activo adicional o una segunda parte del mismo agente activo que el primero que tiene liberación modificada.

En una realización el agente farmacéuticamente activo está cubierto por una combinación de una película insoluble en agua que forma un polímero (como, pero sin limitación, acetato de celulosa o etilcelulosa) y un polímero soluble en agua (como, pero sin limitación, povidona, co-polímeros polimetacrílicos como aquellos vendidos bajo el nombre comercial Eudragit E-100 de Rohm America, e hidroxipropilcelulosa). En esta realización, la proporción de película insoluble en agua que forma polímero con polímero soluble en agua es de desde aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por ciento de polímero insoluble en agua y desde 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble en agua, y el porcentaje de peso de la capa por peso de la partícula con sabor enmascarado es desde 5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento.

En una realización uno o más ingredientes activos o una parte del agente farmacéuticamente activo pueden estar unido a una resina de intercambio iónico con el fin de enmascarar el sabor del agente farmacéuticamente activo o entregar el activo de una manera con liberación modificada.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es capaz de diluirse después de contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal u otros. En una realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo en la forma de dosis oralmente desintegrable cumple las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata incluyendo el agente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, USP24 especifica que en pH 5,8 búfer de fosfato, usando USP aparato 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma durante los 30 minutos después de la dosis, y para comprimidos de ibuprofeno, USP24 especifica que en pH 7,2 búfer de fosfato, usando USP aparato 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma durante los 60 minutos después de la dosis. Véase USP 24, 2000 Versión 19-20 y 956 (1999). En otra realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo se modifican: por ejemplo, se controlan, se mantienen, se extienden, se retardan, se prolongan, se retrasan y similares.

#### *Pareja efervescente*

La forma de dosis oralmente desintegrable puede además incluir una o más parejas efervescentes. En una realización, la pareja efervescente incluye un miembro del grupo consistente en bicarbonato de sodio, bicarbonato

de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio y un miembro seleccionado del grupo consistente en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido alginico.

5 En una realización, la cantidad combinada de la pareja efervescente en la forma de dosis oralmente desintegrable es desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 por ciento por peso, como desde aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento por peso del peso total de la forma de dosis desintegrable.

#### Otros ingredientes

10 La forma de dosis oralmente desintegrable puede incluir otros ingrediente convencionales, incluyendo otros rellenos, aglutinantes secos como polivinil pirrolidona y similares; edulcorantes como aspartamo, potasio de acesulfamo, sucralosa y sacarina; lubricante, como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras; conservantes; sabores; desintegrantes; antioxidantes; acidulantes como, aunque sin limitar a, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido fumárico; surfactantes; superdesintegrantes; agentes saborizantes y aromáticos; antioxidantes; conservantes; potenciadores de textura; y agentes colorantes.

15 Ejemplos de edulcorantes adecuados para su uso en la forma de dosis incluyen, aunque no se limitan a, azúcares sintéticos o naturales, sucralosa, sacarina, sacarina de sodio, aspartamo, acesulfamo K o acesulfamo, acesulfamo de potasio, taumatina, glicirizina, dihidrocalcona, alitama, miraculina, monelina, estevísida y mezclas de los mismos.

20 Ejemplos de superdesintegrantes incluyen, aunque no se limitan a, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico y povidona entrecruzada (crospovidona). En una realización, la forma/parte oralmente desintegrable comprende hasta aproximadamente 5% por peso de tal supedesintegrantes.

25 Ejemplos de agentes saborizantes y aromáticos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones de disolventes o expresiones frías de flores cortadas, hojas, peladura o fruta entera con pulpa que comprenden mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de sustancias químicas sintéticas mezcladas para coincidir con el sabor natural de la fruta (por ejemplo, fresa, frambuesa o arándano); sabores artificiales y naturales de infusiones y licores (por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino); tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas que incluyen zumo expulsado de frutas lavadas y fregadas como limón, naranja y lima; menta; jengibre; canela; cacao; vainilla; regaliz; mentol; eucalipto; frutos secos del anís (por ejemplo, cacahuete, coco, avellana, castaña, nuez y nuez de cola); almendras; pasas; y polvo, harina o partes de material vegetal que incluye partes de la planta del tabaco (por ejemplo, Genus Nicotiana en cantidades que no contribuyen de manera significativa a un nivel de nicotina terapéutico).

30 Los ejemplos de antioxidantes incluyen, aunque no se limitan a, tocoferoles, ácido ascórbico, piro-sulfito sódico, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato. Ejemplos de conservantes incluyen, aunque no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico.

35 Ejemplos de potenciadores de textura incluyen, aunque no se limitan a, pectina, óxido de polietileno y carragenano. En una realización, los potenciadores de textura se usan en niveles de desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% por ciento por peso.

#### Prueba de desintegración

40 En una realización la forma /parte de dosis oralmente desintegrable cumple con los criterios de los Comprimidos Oralmente Desintegrables como lo define el borrador de guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos, como se publicó en abril de 2007. En una realización, la forma/parte de dosis oralmente desintegrable preparada mediante la presente invención cumple con la definición doble para comprimidos oralmente desintegrables que incluye los siguientes criterios: 1) que la forma de dosis sólida es una que contiene sustancias medicinales y que se desintegra rápidamente, normalmente en materia de segundos, cuando se coloca debajo de la lengua y 2) se considera una preparación oral sólida que se desintegra rápidamente en la cavidad oral, con un tiempo de desintegración in vitro de aproximadamente 30 segundos o menos, cuando se basa en el método de prueba de desintegración de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para la sustancia o sustancias medicinales específicas.

45 Para determinar la desintegración in vitro para la forma de dosis, debería usarse la prueba de desintegración para "comprimidos no cubiertos" de acuerdo con USP30-NF25 (usando agua como fluido de inmersión). En resumen, una unidad de dosis se colca en cada uno de los seis tubos del cesto, y se usa agua (mantenida a  $37 \pm 2$  C) como fluido de inmersión. El tiempo de desintegración se determina tomando la mayor de seis medidas del periodo de tiempo requerido para desintegrar por completo la respectiva forma/parte de dosis. En una realización, el tiempo de desintegración in vitro de la forma/parte de dosis oralmente desintegrable es inferior a aproximadamente 30 segundos, como inferior a aproximadamente 15 segundos.

En una realización donde la parte interior oralmente desintegrable se combina con una parte exterior comestible, el tiempo de desintegración in vitro de la parte exterior comestible es al menos diez veces, como al menos 50 veces o al menos 100 veces más que el tiempo de desintegración de la parte oralmente desintegrable.

5

#### Prueba de dureza

La dureza es un término usado en la técnica para describir la fuerza de rotura diametral como lo mide el Probador de Dureza Schleuniger como lo describe Leiberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets, Volumen 2, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., 1990, págs: 213-217, 327-329. Con el fin de realizar la prueba de dureza, una única forma/parte de dosis se coloca en la cámara de acero dentro del probador de dureza, y el pistón de acero se empuja contra la forma de dosis hasta que la rompe, midiendo la fuerza aplicada como una medición de dureza. En general, se miden 5 formas/partes de dosis a partir de una muestra cualquiera con el fin de proporcionar un valor de dureza media en kilopondios. En una realización, la forma de dosis tiene una dureza inferior a 49 N/cm<sup>3</sup> (5 kp/cm<sup>3</sup>), como inferior a 20 N/cm<sup>3</sup> (2 kp/cm<sup>3</sup>), como inferior a 15 N/cm<sup>3</sup> (1,5 kp/cm<sup>3</sup>).

10

15

Una prueba adicional para dureza de una forma/parte de dosis oralmente desintegrable preparada mediante la presente invención se basa en un Analizador de Textura TA-XT2i que tiene incorporado una sonda con cara plana de 7 milímetros de diámetro fijada para medir e informar la fuerza de compresión en gramos. Se registra la fuerza máxima de compresión. En una realización, las fuerzas medidas registradas para formas/partes de dosis oralmente desintegrables hechas de acuerdo con la presente invención oscilan preferentemente entre aproximadamente 700 gramos y aproximadamente 6000 gramos, hasta como máximo 10.000 gramos.

20

En una realización el material fluido (por ejemplo, polvos) se apisona ligeramente antes de la etapa de calentamiento. Cuando el tamaño de partícula del hidrato decrece después del apisonamiento, se necesita menos calor para fusionar el aglomerado para conseguir la misma dureza.

25

#### Fabricación y empaquetado de forma de dosis oralmente desintegrable

##### *(a) Lámina de unidad de producto*

30

Las formas farmacéuticas de dosis, como píldoras, cápsulas, comprimidos y similares, pueden empaquetarse en láminas, como paquetes de blísteres. En una realización, el paquete de blíster está formado por láminas con múltiples capas que tienen bolsillos para contener las formas de dosis. Los paquetes de blísteres convencionales incluyen paquetes que tienen una capa de papel aluminio a través de la cual un usuario del paquete puede empujar el comprimido rompiendo el papel de aluminio. La patente de Estados Unidos N° 4.158.411 expone tal paquete de blísteres. Los blísteres que tienen partes superiores abiertas para contener comprimidos farmacéuticos se forman en una lámina flexible de material de plástico o aluminio. Una capa opcional de cartón que tiene perforaciones en forma de disco cubre las partes superiores abiertas de los blísteres que cubren cada forma de dosis. Una capa de papel de aluminio cubre la capa de cartón, manteniendo las perforaciones en su sitio. Para abrir el paquete, el usuario debe plegar el blíster y empujar el comprimido a través del papel de aluminio, retirando también las perforaciones.

35

40

Otro tipo de paquete de blísteres proporciona perforaciones entre unidades separables de blíster para que el usuario pueda separar una forma de dosis individual del paquete antes de abrirlo. La patente de Estados Unidos N° 4.398.634 ilustra un paquete de blíster de este tipo. Las partes de blísteres están definidas por láminas de plástico sustancialmente planas resistentes a rasgadura, láminas de plástico sustancialmente planas selladas entre sí en zonas de sellado. Las zonas de sellado están situadas alrededor de la periferia de cada unidad de blíster, formando bolsillos de áreas no selladas que definen los blísteres, colocados centralmente en la unidad de blíster. Las áreas debilitadas en las zonas de sellado permiten al usuario separar los blísteres en unidades individuales rasgando una unidad del paquete. Después de la separación de la unidad, el usuario rasga las capas de plástico, a través del blíster, para conseguir acceso a la forma de dosis. Se proporciona una hendidura den la esquina de la unidad para que el rasgado sea sencillo.

45

50

Otro tipo de paquete de blíster incluye unidades individuales que, después de la separación, revelan una pestaña para abrir el blíster. La patente de Estados Unidos N° 5.046.618 desvela este tipo de paquete de blíster. El paquete de blíster está formado por una lámina de material que tiene blísteres formados en el mismo y una lámina cubriente sustancialmente plana. Este paquete de blíster tiene dos filas de blísteres, estando cada unidad de blíster separada de una unidad adyacente por perforaciones. Las tiras para rasgar separan las filas con perforaciones que están entre las tiras para rasgar y las unidades de blíster. Para abrir el paquete, un usuario separa una unidad individual del paquete con una tira para rasgar aún unida a la unidad. Esta tira para rasgar debe retirarse para acceder a la pestaña, que comprende un área no sellada en la esquina de la unidad del blíster. Después de retirar la tira para rasgar, el usuario coge la esquina de la lámina cubriente y quita la lámina de nuevo para revelar la forma de dosis. Los materiales adecuados para construir la cavidad de blíster en la invención aquí descrita incluyen, aunque no se limitan a, cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), aluminio y policlorotrifluoroetileno (PCTFE).

55

60

65



Hay varias máquinas basadas en la producción que pueden ser adecuadas para hacer empaquetados de blíster, incluyendo el uso de sellado con platina como el que hace la empresa Uhlmann Packaging Systems bajo el número de modelo UPS4 y el uso de sellado rotatorio como el hecho por la empresa Bosch Packaging Group en Minneapolis, MN, Estados Unidos, bajo el número de modelo TLT 1400 y el TLT 2800.

El lámina de unidad de producto puede estar constituida por una lámina que tiene una o una pluralidad de huecos (como desde aproximadamente 2 a aproximadamente 12, como desde aproximadamente 2 a aproximadamente 6) que contienen formas de dosis dispuestas, por ejemplo, en filas y columnas. La lámina de unidad de producto incluye una pluralidad de paquetes de unidades, incorporando cada paquete de unidad un hueco y una lámina que cubre ese hueco. Un conjunto de líneas para rasgar pueden incluirse entre los paquetes adyacentes de unidad para que el usuario pueda rasgar a lo largo de las líneas para rasgar para separar un paquete de unidad.

Los huecos del paquete y las formas de dosis dispuestas en los huecos pueden tener esencialmente cualquier forma. Por ejemplo, las formas de dosis pueden ser comprimidos en forma de disco, cápsulas rectangulares, píldoras en forma de cuadrado, hemisferios o conos truncados. Las formas para los huecos incluyen formas circulares, rectangulares, poligonales, triangulares o de estrella en el plano de la lámina del blíster.

Además, las paredes y la parte inferior de los huecos pueden definir una figura en forma de superficie de revolución, alrededor de un eje vertical normal a la pestaña que rodea cada uno de los huecos. Por ejemplo, los huecos pueden tener una forma curvada o de tipo copa. Donde las formas de dosis tienen forma de disco, cada una de ellas tiene un borde que contacta con las paredes del hueco donde cada forma de dosis está dispuesta. El borde y las paredes definen una región anular de contacto coaxial con el eje vertical del hueco. El borde de tal forma de dosis con forma de disco puede comprender un bisel, que contacta con las paredes del hueco. La región anular de contacto previene el desplazamiento de la forma de dosis dentro del blíster y el daño a la forma de dosis asociado con tal desplazamiento. La lámina de unidad de producto debe ser sustancialmente deformable para permitir la perforación y retirada de la forma de dosis oralmente desintegrable sin romper la forma de dosis. La forma de la lámina de unidad de producto debe ser tal también que la forma de dosis oralmente desintegrable pueda perforarse y retirarse sin romper la forma de dosis. En una realización, el ángulo (obtusos) de la cara inferior del blíster con el ángulo de la pared lateral del blíster es superior a 90°C, por ejemplo, superior a 110°C.

*(b) Fabricación dentro de láminas de unidad de producto*

La forma de dosis oralmente desintegrable puede hacer por medio de una variedad de métodos. En una realización, la forma de dosis oralmente desintegrable se hace mediante un método que comprende las etapas de: (a) proporcionar una lámina de unidad de producto que tiene al menos un hueco en una forma deseada y un volumen adecuado para contener la forma de dosis oralmente desintegrable resultante; (b) introducir en el hueco una cantidad predeterminada de material fluido que comprende al menos 5% por peso de al menos una sal hidratada y un agente farmacéuticamente activo, donde dicha sal hidratada tiene una temperatura de deshidratación de desde aproximadamente 20 a aproximadamente 120°C; (c) opcionalmente, sellar el material fluido en el hueco; (d) calentar el material en el hueco a una temperatura superior a dicha temperatura de deshidratación para dicha sal hidratada y durante un periodo de tiempo suficiente para provocar que el material se fusione en un agregado, y (e) enfriar el agregado en el hueco para que el agregado solidifique en la forma de dosis oralmente disoluble adecuada para su consumo.

En una realización se añade un lubricante a la lámina de unidad de producto (por ejemplo, un paquete con blíster) antes de la adición del material fluido. Este lubricante puede ser un líquido o un sólido, o integrarse en el material de lámina de unidad de producto. Los lubricantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, lubricantes sólidos como estearato de magnesio, almidón, estearato de calcio, estearato de aluminio, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearil fumarato de sodio, gliceril behenato y ácido esteario; o lubricantes líquidos como, aunque sin limitar a, simeticona, lecitina, aceite vegetal, aceite de oliva o aceite mineral. En ciertas realizaciones el lubricante se añade en un porcentaje por peso de la forma de dosis oralmente desintegrable inferior al 5 por ciento, por ejemplo inferior al 2 por ciento, por ejemplo inferior al 0,5 por ciento.

Un material fluido, preferentemente en forma de un sólido como un polvo o aglomerado particulado, se introduce en al menos uno de los huecos en la lámina de unidad de producto. En una realización, el material fluido puede definirse como un con un ángulo de reposo de 20 a 44 grados. El ángulo de reposo está definido por Terzaghi en "The Theoretical Soil Mechanism in Engineering Practice", Wiley, Nueva York, 1948, como el ángulo desde el horizontal y curva de una pila de tierra (o polvo) echada desde algo de elevación. En las realizaciones de esta invención se define como el ángulo constante al horizontal asumido por la pila de material de tipo cono. Esta pila se construye desde un punto superior al horizontal usando dos placas lisas de cristal separadas por al menos 1,27 cm (1/2 pulgada) y que permite un sobrante.

El material fluido se introduce preferentemente en huecos que se proporcionan en el producto que sujeta la bandeja que puede ser un paquete de tipo blíster como se ha descrito anteriormente. Los materiales en cada unidad

se calientan a una temperatura por encima de la temperatura de deshidratación para al menos una sal hidratada y durante un periodo de tiempo suficiente para provocar que el material se fusione en un agregado, y dé como resultado una forma de dosis unitaria adecuada para su manipulación, retirada del hueco de la lámina de unidad de producto (como un blíster) e ingestión. En una realización, los otros componentes permanecen sólidos y mantienen sus propiedades físicas, incluyendo dureza (por ejemplo, la temperatura de los contenidos del hueco durante la etapa de calentamiento debería estar por encima de la temperatura de deshidratación, pero por debajo de los puntos de fusión y las temperaturas de descomposición de los otros ingredientes de la forma de dosis, incluyendo el agente farmacéuticamente activo). El tiempo de calentamiento depende de, al menos una sal hidratada y de las dimensiones de la forma o parte oralmente desintegrable, y deber ser suficiente junto con la temperatura para fusionar y estabilizar la forma de aglomerado. En ciertos casos, el ingrediente activo puede ser sensible a la temperatura, lo que requiere una temperatura de calentamiento mínima diferente con un tiempo más prolongado de calentamiento.

Las fuentes de calor adecuadas incluyen calentador radiante, calentamiento conductor, calentamiento convectivo, calentamiento por radiofrecuencia, calentamiento sónico, calentamiento con microondas o láser. En una realización, la temperatura y tiempo de enfriamiento son tales que unen el carbohidrato y los gránulos de carbohidrato con la sal de hidrato, creando una forma de dosis solidificada. En una realización, una parte del carbohidrato (por ejemplo, gránulos de carbohidrato) se disuelve bajo liberación del agua de la sal de carbohidrato y después, tras la cristalización, se forman estructuras cristalinas unidas en un nivel microscópico. En una realización, la temperatura durante el enfriamiento es desde aproximadamente 25°C a aproximadamente 0°C, y el tiempo de enfriamiento es desde aproximadamente 10 a aproximadamente 60 segundos. Generalmente, cuanto más alta es la temperatura durante el enfriamiento, más largo es el tiempo de enfriamiento. En una realización el enfriamiento tiene lugar a temperatura ambiente (25°C) durante más de 5 minutos.

*(c) Fabricación en una parte exterior comestible*

La forma de dosis oralmente desintegrable también puede incorporarse dentro de una parte exterior comestible separada, como un caramelo duro. En una realización, la parte de caramelo duro es un caramelo duro glaseado formado mediante enfriamiento de caramelo de azúcar hervido. En otra realización, la parte de caramelo duro es un caramelo de azúcar comprimido hecho mediante compresión, con una dureza de al menos 147 N (15 kilopondios), como al menos 196 N (20 kilopondios). En una realización, una parte exterior comestible se hace previamente para la adición de la forma de dosis oralmente desintegrable. En tal realización, el caramelo duro exterior o anillo de caramelo comprimido se fabrica como una parte exterior comestible, se añade la cantidad fija de material fluido que contiene al menos un ingrediente activo, y la forma de dosis se calienta a las temperatura y durante los tiempos descritos anteriormente para formar un parte de comprimido oralmente desintegrable en la forma de dosis, y posteriormente se empaqueta en un blíster, bolsa o botella. En una realización, la parte exterior comestible está sustancialmente envuelta con el fin de mantener el material para la etapa de calentamiento o fusión. En estas realizaciones, la envoltura sustancial puede conseguirse formando un anillo, con forma oval u otra forma como, aunque sin limitarse a, un anillo, estrella, luna, etc., con una parte hueca interna suficiente para sujetar el material. Esta forma se colca en una superficie con el fin de sujetar el material. Esta superficie puede ser adecuada para sujetar cualquier forma plana incluyendo, aunque sin limitar a, plástico, metal o un compuesto. Esto puede conseguir en una lámina de unidad de producto y puede tener un grabado negativo con el fin de transferir un logo, imagen o identificación de producto después del calentamiento y fusión de la forma de dosis. Alternativamente, la forma de dosis puede aplicarse con láser o impresión para imágenes estéticas (formas, caracteres, colores, etc.) o identificación (nombre de producto, dosis, etc.).

En una realización, la forma de caramelo duro exterior se hace usando rollo de uniplast, cuerda y posteriormente con corte y estampación, así como deposición en moldes. En una realización, la parte de caramelo duro contiene uno o más azúcares seleccionados del grupo consistente en isomalt, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol e hidrolisados de almidón hidrogenado. En una realización, la parte de caramelo duro contiene al menos 50% (como al menos 75%, como al menos 90%) por peso de tales azúcares.

En una realización, la forma de dosis que comprende una parte exterior comestible y una parte interior oralmente desintegrable está cubierta por una capa de azúcar de liberación inmediata o una capa con película. Para producir tal forma de dosis, la etapa después de la fusión (calentamiento) y posterior enfriamiento de la forma de dosis incluirá un revestimiento adicional de azúcar o película en una paila.

En otra realización la parte exterior comestible contiene un agente farmacéuticamente activo y la parte oralmente desintegrable contiene el mismo agente farmacéuticamente activo. En una realización la parte exterior comestible contiene un agente farmacéuticamente activo y la forma de dosis oralmente desintegrable contiene un agente farmacéuticamente activo diferente. En una realización la parte exterior comestible se desintegra a una velocidad de al menos 10 veces mayor que la velocidad de la parte de la forma de dosis oralmente desintegrable, como al menos 20 veces mayor. En una realización, la parte oralmente desintegrable cumple con los requisitos de FDA para comprimidos oralmente desintegrable. En una realización la parte oralmente desintegrable contiene un agente farmacéuticamente activo para las vías respiratorias altas como pseudoefedrina, dextrometofano, cetirizina, difenidramina y clorfeniramina y la parte exterior comestible contiene mentol.

Uso de forma de dosis oralmente desintegrable

5 También se describe, pero no se reivindica, un método para tratar una enfermedad, comprendiendo el método la administración oral de la forma de dosis anteriormente descrita donde la forma de dosis incluye una cantidad del agente farmacéuticamente activo para tratar la enfermedad. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, aunque no se limitan a, dolor (como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, calambres, dolores de espalda y dolores musculares), fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias altas (como tos y congestión), infecciones (como infecciones bacterianas y virales), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (como colesterol alto, triglicéridos altos y presión sanguínea elevada), trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea, síndrome de colon irritable y gases), trastornos del sueño, osteoporosis y dependencia de nicotina.

10 El método puede ser para el tratamiento de un trastorno de la vía respiratoria alta, donde el agente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo de fenilefrina, cetirizina, loratidina, fexofenadina, difenidramina, dextrometofano, clorfeniramina, clofendianol y pseudoefedrina.

Ejemplos

15 Algunas realizaciones específicas de la presente invención se ilustran a modo de los siguientes ejemplos. La invención no se limita a las limitaciones específicas expuestas en estos ejemplos.

*Ejemplo 1: Mezcla de comprimido de loratidina oralmente desintegrable de liberación inmediata**(a) Formación en frío del paquete de blíster*

25 Usando una máquina en línea de blísteres Bosch TLT 1400 (sellado con termoformado rotatorio), una red de material que forma blíster de aluminio se desenrolla de un rollo, y después se indexa en una estación de formado donde se usa aire comprimido y/o vacío para formar cavidades en la red en una cavidad de 1,59 cm (5/8 pulgadas) con depresiones que contienen el nombre comercial del producto como un identificador para producir la red termoformada.

30 La red termoformada resultante se indexa en una estación alimentadora donde la formulación de mezcla de comprimido descrita debajo en el Ejemplo 2 se deposita en las cavidades formadas.

*(b) Formulación de mezcla de comprimido*

35 Una formulación de mezcla de comprimido de loratidina oralmente desintegrable de liberación inmediata que incluye los ingredientes de la Tabla 1 se fabrica de la siguiente manera:

Tabla 1

Mezcla de granulación	G/Lote	Mg/Comprimido
Monohidrato de dextrosa	87,71	1052,5
Hidrato fosfato de hidrógeno de sodio*	9,74	116,9
Sucaralosa USP	0,60	7,2
Saborizante	1,12	13,4
Loratidina	0,83	10,0
Total	100,0	1200,0

\*Fórmula química:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

55 Monohidrato de dextrosa, sucralosa y saborizante se tamizan a través de un tamiz de 600  $\mu\text{m}$  (malla 30) y se colocan en una botella de plástico de 500cc y se mezclan de manera rotatoria durante 5 minutos. Se añaden loratidina e hidrato de fosfato de hidrógeno sódico y se mezclan de manera rotatoria durante 3 minutos más. La mezcla después se rellena en las cavidades de blíster pre-formadas en el Ejemplo 1.

*(c) Empaquetado de blísteres*

60 Las perforaciones o clavijas que forman el blíster, usados para pre-formar las cavidades del blíster antes de la adición del material fluido, contienen pequeños puertos de inyección que inyectan aproximadamente 0,1-5 mg de lecitina de soja sobre la superficie del blíster después de formar la cavidad, con el fin de facilitar la expulsión de la formulación con la mezcla. El material de blíster formado del Ejemplo 1 se indexa después a una estación de sellado

65

donde se aplica un cubierta de papel de aluminio. El material de cubierta se desenrolla de un rollo y se sella usando calor y presión mecánica dando como resultado un producto que está contenido dentro de la cavidad. El blíster sellado se coloca en un horno de convección a 55°C durante 15 minutos.

5 La red sellada se indexa hacia la estación de perforación. La estación de perforación usa cuchillas afiladas de corte para colocar perforaciones a través de la red dando como resultado un cartón de blíster con una abertura. Por último, la red se mueve a la estación de perforación donde los blísteres individuales se cortan desde la red en cartones individuales que contienen 6 formas oralmente desintegrables por cartón.

10 La cavidad del blíster después se enfría a 0°C durante 5 minutos y se sella. Los comprimidos se retiran después de la cavidad del blíster como una única unidad de dosis para su ingestión.

*Ejemplo 2: Preparación de parte de anillo exterior comestible con parte interior de comprimidos fusionado oralmente desintegrable*

15 (a) *Preparación de parte de anillo exterior comestible*

20 Todos los materiales expuestos en la Tabla 2 abajo pasan manualmente a través de un tamiz de 600 µm (malla 30). Un kilo y medio (1,5) de la mezcla resultante se coloca en un mezclador en V de 4,5 litros (4 cuartos de galón) y se mezclan durante 5 minutos.

Tabla 2

Ingredientes	Porcentaje de peso (p/p)	Peso (mg)
Sorbitol	5	50
Sucrosa compresible*	92,75	927,5
Mentol	1	10
Sabor a menta	0,5	5
Estearato de magnesio	0,75	7,5
TOTAL	100	1000

\*Disponible en el mercado en Domino Specialty Ingredients, Baltimore, MD

40 Cuatrocientos gramos (400) de la mezcla resultante se retira después del mezclador y se comprime en una prensa giratoria de comprimidos a 60 rpm usando una herramienta anillada de comprimidos de 1,9 cm (3/4") con el fin de producir anillos con cara plana que tenga centros vacíos de 1,27 cm (1/2") y con un peso de 1000 mg y un rango de dureza no inferior a 147 N/cm<sup>2</sup> (15 kp/cm<sup>2</sup>) y un grosor de aproximadamente 0,51 cm (0,20 pulgadas).

45 (b) *Preparación de parte interna oralmente desintegrable*

Una formulación de mezcla de comprimido de loratadina oralmente desintegrable y de liberación inmediata que incluye los ingredientes de la Tabla 3 se fabrica de la siguiente manera:

Tabla 3

Mezcla de granulación	G/Lote	Mg/Comprimido
Monohidrato de dextrosa	86,67	433,3
Hidrato fosfato de hidrógeno de sodio*	9,62	48,1
Sucaralosa USP	0,6	3
Saborizante	1,12	5,6
Loratidina	2	10
Total	100	500

\*Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O

Monohidrato de dextrosa, sucralosa y saborizante se tamizan a través de un tamiz de 600 µm (malla 30) y se colocan en una botella de plástico de 500cc y se mezclan de manera rotatoria durante 5 minutos. Se añaden loratidina e hidrato de fosfato de hidrógeno sódico y se mezclan de manera rotatoria durante 3 minutos más.

5 (c) Preparación de parte de anillo exterior comestible con parte interna de comprimido fusionado oralmente desintegrable

10 La parte de anillo exterior comestible de la parte (a) se coloca en una cavidad formada de blíster. 500 mg de la mezcla de la parte (b) se llena después en el agujero en el anillo, y el blíster se sella. El blíster sellado se coloca en un horno de convección fijado a 55°C durante 15 minutos. La cavidad del blíster se enfría después a 0°C durante 5 minutos. Las formas de dosis se retiran después de la cavidad del blíster como una única unidad de dosis para su ingestión.

15 Se entiende que mientras la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro de las reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un proceso para hacer una forma de dosis que comprende:  
a) proporcionar un hueco
- 10 i) proporcionando una lámina de unidad de producto que tiene un hueco en una forma deseada y un volumen adecuado para contener una forma de dosis oralmente desintegrable; o  
ii) preparar una parte exterior comestible que tiene un hueco en una forma deseada y un volumen adecuado para contener una parte oralmente desintegrable de dicha forma de dosis
- 15 b) introducir un material fluido en el hueco, comprendiendo dicho material fluido (i) al menos 5% por peso, de al menos una sal hidratada, (ii) un agente farmacéuticamente activo y (iii) al menos un carbohidrato, donde dicha, al menos, una sal hidratada tiene una temperatura de deshidratación de desde 20 a 120°C.  
c) calentar el material fluido en el hueco a una temperatura por encima de dicha temperatura de deshidratación para dicha sal hidratada durante un periodo de tiempo suficiente para provocar que el material se fusione en un agregado; y  
d) enfriar el agregado en el receso para que el agregado se solidifique en dicha forma de dosis, comprendiendo dicha forma de dosis al menos 40% de peso, al menos, un carbohidrato.
- 20 2. El proceso de la reivindicación 1, donde la lámina de unidad de producto es un paquete de tipo blíster.
3. El proceso de la reivindicación 1 donde la parte exterior comestible se prepara por medio de compresión.
- 25 4. El proceso de la reivindicación 1 donde la parte exterior comestible es una forma de caramelo duro exterior preparado por medio de un método seleccionado del grupo consistente en enrollado con uniplast, uso de cuerdas y posterior corte y estampación, o deposición de molde.
- 30 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde se aplica calor por medio de convección, conducción, calor sónico, radiofrecuencia, láser, infrarrojos o microondas.
- 35 6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el calor se aplica por medio de radiofrecuencia.
7. El proceso de la reivindicación 1, donde el hueco tiene partes grabadas positivas en su superficie interior y que produce patrones correspondientes en la forma final de dosis.
- 40 8. El proceso de la reivindicación 1, donde dicho proceso comprende además la etapa de sellar el material fluido dentro del hueco antes de dicha etapa de calentamiento (c).
- 45 9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha, al menos, una sal hidratada se selecciona del grupo consistente en hidrato de sulfato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, hidrato de cloruro de calcio, hidrato fosfato de hidrógeno de sodio y mezclas de los mismos.
- 50 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la forma de dosis comprende desde 5% a 40%, por peso, de, al menos una sal hidratada.
- 55 11. El proceso de la reivindicación 1, donde al menos uno de dicho al menos un carbohidrato se selecciona del grupo consistente en dextrosa, monohidrato de dextrosa, lactosa, glucosa, fructosa, isomalt, sucrosa, manosa, maltodextrina, sólidos de sirope de maíz, hidrolisados de almidón hidrogenado, lactitol, xilitol, manitol, eritritol y sorbitol, y mezclas de los mismos.
- 60 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la proporción de peso de dicha al menos una sal hidratada con dicho al menos un carbohidrato es de 1:4 a 1:30.
- 65 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde dicha forma de dosis tiene una dureza de desde aproximadamente 700 a aproximadamente 6000 gramos como se mide usando el Analizador de Textura TA-XT2i que incorpora una sonda con cara plana de 7 milímetros de diámetro y se ajusta para medir e informar de fuerza de compresión en gramos, donde la sonda se mueve 0,5 milímetros por segundo a una profundidad de penetración de 2 milímetros y se registra la fuerza máxima de compresión.
14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde dicha forma de dosis oralmente desintegrable tiene una dureza inferior a 49 N/cm<sup>2</sup> (5 kp/cm<sup>3</sup>).