

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 626**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2010 PCT/US2010/049909**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11038058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010 E 10761095 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2480216**

54 Título: **Fabricación de comprimido en un troquel utilizando energía de radiofrecuencias y aglutinante fusible**

30 Prioridad:

17.03.2010 US 314629 P

24.06.2010 US 358167 P

22.09.2010 US 887544

24.09.2009 US 245315 P

28.10.2009 US 255582 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BUNICK, FRANK, J.;
SOWDEN, HARRY, S.;
LUBER, JOSEPH, R.;
KRIKSUNOV, LEO, B. y
SZYMCZAK, CHRISTOPHER, E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 642 626 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).

Fabricación de comprimido en un troquel utilizando energía de radiofrecuencias y aglutinante fusible**Descripción****5 Antecedentes de la invención**

[0001] Farmacéuticos destinados para la administración oral se proporcionan típicamente en forma de tabletas. Los comprimidos se ingieren enteros, se mastican en la boca o se desintegran en la cavidad oral. Las tabletas blandas que se mastican o se disuelven en la boca se emplean a menudo en la administración de productos farmacéuticos donde no es práctico proporcionar un comprimido para tragar entero. Con tabletas masticables, el acto de masticar ayuda a romper las partículas de la tableta a medida que la tableta se desintegra y puede aumentar la tasa de absorción por el tracto digestivo. Los comprimidos blandos son también ventajosos cuando es deseable hacer que un agente farmacéuticamente activo esté disponible tópicamente en la boca o garganta tanto para efectos locales como para absorción sistémica. Las tabletas blandas también se utilizan para mejorar la administración de fármacos en pacientes pediátricos y geriátricos. Las tabletas blandas diseñadas para desintegrarse en la boca antes de tragarse son particularmente útiles para mejorar el cumplimiento de los pacientes pediátricos.

[0002] Generalmente, los comprimidos blandos se hacen por compactación de una mezcla de ingredientes en polvo y típicamente incluyen un agente farmacéuticamente activo, aromatizantes y/o aglutinantes. La mezcla de polvo se alimenta típicamente en la cavidad de una matriz de una prensa de tabletas y se forma un comprimido aplicando presión. La dureza del comprimido resultante es una función directa de la presión de compactación empleada y la compatibilidad de los ingredientes en la formulación. Un comprimido más blando, que tiene una mordida más fácil, puede prepararse empleando presiones de compactación reducidas. El comprimido resultante es más blando, pero también más frágil, quebradizo y fácilmente astillado y desventajosamente puede implicar etapas de procesamiento complejas y costosas. Ejemplos de pastillas blandas diseñadas para desintegrarse en la boca sin masticar se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.464.632, 5.223.264, 5.178.878, 6.589.554 y 6.224.905.

[0003] Hay una necesidad de comprimidos masticables estéticamente agradables y de desintegración oral que utilizan máquinas de formación de comprimidos basada en compresión utilizadas típicamente para producir alta densidad, comprimidos duros tragables. Cuando se usan con fuerzas de compresión bajas, estas máquinas típicamente producen tabletas altamente friables, que no son suficientemente estables durante el envasado, transporte y almacenamiento. La presente invención se refiere al descubrimiento de un procedimiento para fabricar tabletas, tales como tabletas masticables o desintegradoras oralmente, utilizando energía de radiofrecuencia ("energía de RF") que puede utilizar máquinas de comprimir a alta velocidad.

Resumen de la invención

[0004] En un aspecto, la presente invención caracteriza un procedimiento para fabricar un comprimido mediante la compactación de una mezcla en polvo en un plato de troquel para formar una forma de tableta, en el que la mezcla en polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante fusible, y la aplicación de energía de radiofrecuencia a la forma de la tableta durante un periodo de tiempo suficiente para ablandar o fundir el aglutinante dentro de la forma de la tableta para formar el comprimido. En una realización, el comprimido resultante es un comprimido de desintegración oral ("ODT").

[0005] Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras**50 [0006]**

Las Figs. 1A-F son vistas en sección transversal, laterales de una realización de la invención que muestra la fabricación de la tableta 4a a partir de la mezcla de polvo 4 dentro de la platina 2.

Las Figs. 2A-H son vistas laterales en sección transversal, de una realización de la invención que muestra la fabricación de un comprimido de bicapa 12 a partir de mezclas de polvo 10 y 11 dentro del plato 2 de matriz.

Las Figs. 3A-F son vistas en sección transversal, laterales, de una realización de la invención que muestra la fabricación de la tableta 40 que contiene insertos preformados 30 y 31 de la mezcla en polvo 20 dentro de la platina 2.

Las Figs. 4A y 4B son una vistas en perspectiva de una máquina 195 de indexación rotativa.

Las Figs. 5A y 5B son vistas desde arriba de la máquina de indexación giratoria 195 en la posición de reposo.

Las Figs. 6A y 6B son vistas en sección del conjunto 110 de herramienta de formación inferior en la posición de inicio del ciclo de fabricación.

La Fig. 7 es una vista en sección a través de la máquina de indexación rotativa 195 de la estación RF antes de compactar la mezcla 101 de polvo.

La Fig. 8 es una vista en sección a través de la máquina de indexación giratoria 195 de la estación RF que muestra previamente la fabricación de tabletas 101a.

La Fig. 9 es una vista en sección a través de la estación de inyección de tabletas 160 antes de que las pastillas 101a hayan sido expulsadas.

La Fig. 10 es una vista en sección a través de la estación de inyección de tabletas 160 después de que las pastillas 101a hayan sido expulsadas dentro del blíster 190.

Las Figs. 11A-D son secciones transversales de realizaciones alternativas de herramientas de conformación y la platina de troquel.

Las Figs. 12A-D son secciones transversales de realizaciones alternativas de herramientas de conformación y la platina de troquel.

La Fig. 13A es una sección transversal de herramientas de conformación que tienen una superficie ondulada.

La Fig. 13B es una vista en perspectiva de herramientas de formación que tienen una superficie ondulada.

La Fig. 14A es una sección transversal de herramientas de formación que tienen protuberancias en la superficie.

La Fig. 14B es una vista en perspectiva de herramientas de formación que tienen protuberancias en la superficie.

Descripción detallada de la invención

[0007] Se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Las siguientes realizaciones específicas se pueden interpretar como meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la descripción de ninguna manera.

[0008] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece la invención.

Tal como se usan aquí, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

[0009] Como se discutió anteriormente, en un aspecto, la presente invención caracteriza un procedimiento para fabricar un comprimido mediante la compactación de una mezcla en polvo en un plato de troquel para formar una forma de tableta, en el que la mezcla en polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante fusible, y aplicar energía de radiofrecuencia a la forma de la tableta durante un período de tiempo suficiente para ablandar o fundir el aglutinante dentro de la forma de tableta para formar el comprimido.

Mezcla de polvo

[0010] Como se discutió anteriormente, la tableta se fabrica por compactación de una mezcla en polvo que contiene un agente farmacéuticamente activo (como se menciona en el presente documento), un aglutinante fusible (como se menciona en el presente documento), y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo contiene uno o más excipientes adecuados para la formulación de comprimidos. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cargas, adsorbentes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, superdesintegrantes, agentes aromatizantes y saborizantes, antioxidantes, conservantes, mejoradores de textura y mezclas de los mismos. Uno o más de los ingredientes anteriores pueden estar presentes en la misma partícula de la mezcla en polvo.

[0011] Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidratos de carbono (como se discute aquí) y materiales de deformación plástica insolubles en agua (por ejemplo, celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos), y mezclas de los mismos.

[0012] Adsorbentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, adsorbentes insolubles en agua tales como fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, tal como se distribuye bajo la marca Prosoolv (PenWest Pharmaceuticals, Patterson, NY)), aluminometasilicato de magnesio (por ejemplo, como se distribuye bajo la marca NEUSILIN (Fuji Chemical Industries (USA) Inc., Robbinsville, NJ)), arcillas, sílices, bentonita, zeolitas, silicatos de magnesio, hidrotalcita, veegum y mezclas de los mismos.

[0013] Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

[0014] Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras, glicéridos y mezclas de los mismos.

[0015] Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

[0016] Ejemplos de edulcorantes incluyen, pero no se limitan a, azúcares sintéticos o naturales; edulcorantes artificiales tales como sacarina, sacarina de sodio, aspartamo, acesulfamo, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrocalcona, alitamo, miraculina, monelina y stevside; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, glicerol, lactitol, maltitol y xilitol; los azúcares extraídos de la caña de azúcar y la remolacha azucarera (sacarosa), la dextrosa (también llamada glucosa), la fructosa (también llamada laevulosa) y la lactosa (también llamada azúcar de la leche); isomalte, sus sales y mezclas de los mismos.

[0017] Ejemplos de superdisgregantes incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y povidona reticulada (crospovidona). En una realización, el comprimido contiene hasta aproximadamente 5% en peso de dicho superdesintegrante.

5 **[0018]** Los ejemplos de sabores y compuestos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales, incluyendo destilaciones, extracciones de disolvente o expresiones en frío de flores cortadas, hojas, cáscara o fruta entera pulpa que contiene mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para que se adapten al sabor natural de la fruta (por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra); sabores artificiales y naturales de cervezas y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, puerto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas incluyendo zumo expulsado de frutas lavadas, frutas lavadas tales como limón, naranja y lima; menta de lanza, menta de pimienta, goma de invierno, canela, cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, anisadas (por ejemplo, cacahuetes, cocos, avellanas, castañas, nueces, cacahuetes), almendras, pasas; y partes de material en polvo, harina o vegetal incluyendo partes de plantas de tabaco, por ejemplo, género nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina, y jengibre.

[0019] Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferoles, ácido ascórbico, piro sulfito de sodio, hidroxitolueno de butilo, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato, y mezclas de los mismos.

20 **[0020]** Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico, y ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

[0021] Los ejemplos de potenciadores de la textura incluyen, pero no se limitan a, pectina, óxido de polietileno, y carragenina, y mezclas de los mismos. En una realización, se usan mejoradores de textura a niveles de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso.

30 **[0022]** En una realización de la invención, la mezcla en polvo tiene un tamaño medio de partícula de menos de 500 micras, tal como de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 micras y 300 micras. Las partículas de este intervalo de tamaños son particularmente útiles para procesos de compactación directa.

[0023] En una realización de la invención, el comprimido puede ser un hecho de una mezcla de polvo que está sustancialmente libre de polímeros hidratados. Como se usa en la presente memoria, lo que se entiende por "sustancialmente libre" es menos del 5%, tal como menos del 1%, tal como menos del 0,1%, tal como completamente libre (por ejemplo, 0%). Dicha composición es ventajosa para mantener un perfil de disolución de liberación inmediata, minimizar el procesamiento y los costes del material, y proporcionar una estabilidad física y química óptima del comprimido.

40 **[0024]** En una realización, la mezcla de polvo/comprimido está sustancialmente libre de cargas insolubles en agua directamente compresible. Las cargas insolubles en agua incluyen, pero 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 libre es menor que 2 por ciento, por ejemplo menos de 1 por ciento o ninguna.

45 Aglutinante fusible

[0025] La mezcla de polvo/comprimido producido por la presente invención incluye al menos un aglutinante fusible. En una realización, el aglutinante fusible tiene un punto de fusión de aproximadamente 40°C a aproximadamente 140°C, tal como de aproximadamente 55°C a aproximadamente 100°C. El ablandamiento o fusión de los aglutinantes fusibles da como resultado el sinterizado de la forma del comprimido a través de la unión del aglutinante suavizado o fundido con el agente farmacéuticamente activo y/u otros ingredientes dentro de la mezcla de polvo compactada.

55 **[0026]** En una realización, el aglutinante fusible es un aglutinante fusible por RF. Lo que se entiende por un aglutinante fusible por RF es un aglutinante sólido que se puede ablandar o fundir tras la exposición a energía de RF. El aglutinante fusible por RF típicamente es polar y tiene la capacidad de volver a endurecerse o resolidificar después del enfriamiento.

60 **[0027]** En una realización, el aglutinante fusible no es un aglutinante fusible por RF. En tal realización, la mezcla en polvo contiene un excipiente que se calienta por exposición a energía de RF (por ejemplo, un excipiente polar), de tal manera que el calor resultante es capaz de ablandar o fundir el ligante fusible. Ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, líquidos polares tales como agua y glicerina; metales en polvo y sales metálicas tales como hierro en polvo, cloruro de sodio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio; ácido esteárico; y estearato de sodio.

65 **[0028]** Los ejemplos de aglutinantes fusibles adecuados incluyen: grasas tales como manteca de cacao, aceite

vegetal hidrogenado tal como aceite de almendra de palma, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, y aceite de soja; mono, di y triglicéridos; fosfolípidos; alcohol cetílico; ceras tales como cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina y cera de parafina; polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, policaprolactona, GlycoWax-932, lauroilo macrogol-32 glicéridos, y glicéridos de estearoilo macrogol-32; óxidos de polietileno; y ésteres de sacarosa.

[0029] En una realización, el aglutinante fusible es un aglutinante fusible por RF, y el aglutinante fusible por RF es un polietilenglicol (PEG), tal como PEG-4000. Un aglutinante fusible en RF particularmente preferido es PEG que tiene al menos 95% en peso de las partículas de PEG de menos de 100 micrómetros (medido por medios convencionales tales como dispersión de luz o láser o análisis de tamiz) y un peso molecular entre 3000 y 8000 Daltons.

[0030] El aglutinante fusible puede estar presente a nivel de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido, tal como de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, tal como de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de la mezcla en polvo/comprimido.

Carbohidrato

[0031] En una realización, la mezcla de polvo contiene al menos un carbohidrato. El carbohidrato puede contribuir a la disolución y sensación de la boca del comprimido, ayuda a distribuir el aglutinante fusible a través de un área superficial más amplia, y diluir y amortiguar el agente farmacéuticamente activo. Ejemplos de carbohidratos incluyen, pero no se limitan a, carbohidratos compresibles solubles en agua tales como azúcares (por ejemplo, dextrosa, sacarosa, maltosa, isomaltitol y lactosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz), azúcares alcoholes (por ejemplo manitol, sorbitol, maltitol, eritritol, lactitol y xilitol), e hidrolizados de almidón (por ejemplo, dextrinas y maltodextrinas).

[0032] El hidrato de carbono puede estar presente a nivel de alrededor de 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido, tal como de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 90 por ciento o de aproximadamente 40 por ciento a aproximadamente 80 por ciento del polvo mezcla/tableta. El tamaño de partícula del carbohidrato puede influir en el nivel de aglutinante fusible usado, en el que un tamaño de partícula más alto de carbohidrato proporciona un área superficial inferior y requiere posteriormente un nivel inferior de aglutinante fusible. En una realización, en la que el (los) carbohidrato (s) es mayor que 50% en peso de la mezcla en polvo y el tamaño medio de partícula del (de los) carbohidrato (s) es superior a 100 micrómetros, entonces el ligante fusible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento en peso de la mezcla/tableta de polvo.

Agente farmacéuticamente activo

[0033] La mezcla de polvo/comprimido producido por la presente invención incluye al menos un agente farmacéuticamente activo. Lo que se entiende por "agente farmacéuticamente activo" es un agente (por ejemplo, un compuesto) que está permitido o aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos o cualquier entidad sucesora de la misma para el tratamiento oral de una afección o enfermedad. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos), antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes de tratamiento cardiovascular (por ejemplo, estatinas), agentes de tratamiento del sistema nervioso central, supresores de la tos, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes de tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes para tratar la osteoporosis, estimulantes, nicotina y sedantes.

[0034] Ejemplos de agentes de tratamiento gastrointestinal adecuados incluyen, pero no se limitan a: antiácidos tales como agentes de aluminio que contienen agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de sodio dihidroxialuminio, y fosfato de aluminio), agentes farmacéuticamente activos que contiene bicarbonato, agentes farmacéuticamente activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), glicina, agentes farmacéuticamente activos que contienen magnesio, agentes farmacéuticamente activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), agentes farmacéuticamente activos que contienen bismuto (por ejemplo aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrito de bismuto) (por ejemplo, magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), agentes farmacéuticos que contienen fosfato (por ejemplo fosfato de aluminio y fosfato de calcio), agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, bicarbonato de potasio), productos farmacéuticos que contienen sodio (por ejemplo, bicarbonato sódico) y silicatos; laxantes tales como ablandadores de heces (por ejemplo, docusato) y laxantes estimulantes (por ejemplo bisacodilo); antagonistas del receptor H2, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, dextransoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucaloprida; antibióticos para H. pylori, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antiarreicos, tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenoxilato y

loperamida; glicopirrolato; analgésicos, tales como mesalamina; antieméticos tales como ondansetrón, ciclizina, difenilhidroamina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxizina; bacterias probióticas incluyendo pero no limitadas a lactobacilos; lactasa; racecadotril; y antiflatulentes tales como polidimetilsiloxanos (por ejemplo, dimeticona y simeticona, incluyendo los descritos en las Patentes de Estados Unidos N^{os} 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.

[0035] Ejemplos de analgésicos adecuados, anti-inflamatorios, y antipiréticos incluyen, pero no se limitan a, fármacos no esteroides anti-inflamatorios (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno y suprofeno) e inhibidores de COX tales como celecoxib; acetaminofeno; ácido acetilsalicílico; derivados de ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindac y tolmetina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefanámico, ácido meclofenámico y ácido flufenámico; derivados del ácido bifenilcarboxílico tales como diflunisal y flufenisal; y oxicams tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y meloxicam; isómeros de los mismos; y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0036] Ejemplos de antihistamínicos y descongestionantes, incluyen, pero 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, cetotifeno, terfenadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolina, loratadina, desloratadina, y cetirizina; isómeros de los mismos; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

[0037] Ejemplos de supresores de la tos y expectorantes incluyen, pero no se limitan a, difenhidramina, dextrometorfano, noscapina, clofedianol, mentol, benzonatato, etilmorfona, codeína, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guayacol, y guaifenesina; isómeros de los mismos; y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0038] Ejemplos de relajantes musculares incluyen, pero no se limitan a, ciclobenzaprina y metaxalona clorzoaxona, orfenadrina, y metocarbamol; isómeros de los mismos; y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0039] Ejemplos de estimulantes incluyen, pero no se limitan a cafeína.

[0040] Ejemplos de sedantes incluyen, pero no se limitan a auxiliares del sueño tales como antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina), eszopiclona y zolpidem, y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0041] Los ejemplos de supresores del apetito incluyen, pero no se limitan a fenilpropanolamina, fentermina, y dietilcathinona, y sales y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0042] Ejemplos de anestésicos (por ejemplo, para el tratamiento de dolor de garganta) incluyen, pero no se limitan a la diclonina, benzocaína, y pectina y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0043] Ejemplos de estatinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

[0044] En una realización, el agente farmacéuticamente activo incluido en el comprimido se selecciona de fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofeno, cetirizina, aspirina, nicotina, ranitidina, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, simeticona, clorfeniramina, metocarbomal, clofedianol, ácido ascórbico, pectina, diclonina, benzocaína y mentol, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0045] Como se ha discutido anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclorato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a aluminio, benzatrina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y zinc.

[0046] Como se ha discutido anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención pueden

también estar presentes en forma de profármacos de los agentes farmacéuticamente activos. En general, dichos 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 de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivatizadas de los compuestos descritos.

[0047] Cuando los agentes farmacéuticamente activos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los agentes farmacéuticamente activos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los agentes farmacéuticamente activos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los agentes farmacéuticamente activos pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también están destinados a incluirse dentro del alcance de esta invención.

[0048] En una realización, el agente o agentes farmacéuticamente activos están presentes en el comprimido en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. En la determinación de tales cantidades, debe considerarse, como se conoce en la técnica, el agente farmacéuticamente activo particular que se administra, las características de biodisponibilidad del agente farmacéuticamente activo, el régimen de dosis, la edad y el peso del paciente, y otros factores.

[0049] El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en diversas formas. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo puede dispersarse a nivel molecular, por ejemplo fundido, dentro del comprimido, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no revestidas. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas, las partículas (revestidas o no revestidas) tienen típicamente un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 micrómetros. En una realización, dichas partículas son cristales que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización, las partículas son gránulos que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 micras, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrómetros, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 micrómetros.

[0050] El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en forma cristalina pura o en una forma granulada antes de la adición del recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Pueden usarse técnicas de granulación para mejorar las características de flujo o tamaño de partícula de los agentes farmacéuticamente activos para hacerlo más adecuado para compactación o posterior recubrimiento. Los aglutinantes adecuados para hacer la granulación incluyen, pero no se limitan a, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen agente (s) farmacéuticamente activo (s) se pueden hacer cogranulando el agente (s) farmacéuticamente activo (s) con partículas de sustrato adecuadas a través de cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Ejemplos de tal método de granulación incluyen, pero no se limitan a, granulación húmeda alta y granulación en lecho fluido tal como granulación en lecho fluido rotatorio.

[0051] Si el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor desagradable, el agente farmacéuticamente activo se puede recubrir con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor, como es conocido en la técnica. Ejemplos de revestimientos de enmascaramiento de sabor adecuados se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.851.226, en la Patente de Estados Unidos N° 5.075.114 y en la Patente de Estados Unidos N° 5.489.436. También se pueden emplear agentes farmacéuticamente activos enmascarados con sabor comercialmente disponibles. Por ejemplo, en la presente invención se pueden usar partículas de acetaminofeno, que están encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación. El acetaminofeno encapsulado con coacervación puede adquirirse comercialmente de Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o de Circa Inc. (Dayton, Ohio).

[0052] En una realización, el comprimido incorpora partículas modificadas de liberación recubiertas (por ejemplo, partículas que contienen al menos un agente farmacéuticamente activo que transmiten propiedades de liberación de dicho agente modificado). Tal como se usa en el presente documento, la "liberación modificada" se aplicará a la liberación o disolución alterada del agente activo en un medio de disolución, tal como fluidos gastrointestinales. Los tipos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, liberación sostenida o liberación retardada. En general, los comprimidos de liberación modificada se formulan para hacer que el (los) agente (s) activo (s) estén disponibles durante un periodo de tiempo prolongado después de la ingestión, lo que permite una reducción de la frecuencia de dosificación comparada con la dosificación del (de los) mismo (s) tableta (s). Los comprimidos de liberación modificada también permiten el uso de combinaciones de agentes activos en las que la duración de un agente farmacéuticamente activo puede diferir de la duración de otro agente farmacéuticamente activo. En una realización, el comprimido contiene un agente farmacéuticamente activo que se libera de una manera de liberación inmediata y un agente activo adicional o una segunda porción del mismo agente activo que el primero que es de liberación

modificada.

[0053] Los ejemplos de materiales hidrófilos hinchables, erosionables para su uso como un excipiente modificador de liberación para su uso en el recubrimiento de liberación modificada incluyen derivados de celulosa hinchables en agua, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileño termoplásticos, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas, y almidones gelificantes. Ejemplos de derivados de celulosa hinchables en agua incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, propilcelulosa. Ejemplos de polialquilenglicoles incluyen polietilenglicol. Ejemplos de óxidos de polialquileño termoplásticos adecuados incluyen poli (óxido de etileno). Ejemplos de polímeros acrílicos incluyen copolímero de metacrilato de metacrilato de potasio-benceno, polimetilmetacrilato y homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulados de alto peso molecular.

[0054] Los polímeros dependientes del pH adecuados para su uso como excipientes modificadores de la liberación para su uso en el recubrimiento de liberación modificada incluyen: derivados de celulosa entéricos tales como ftalato de metilcelulosa hidroxipropilo, acetato succinato de metilcelulosa de hidroxipropilo, y ftalato de acetato de celulosa; resinas naturales tales como goma laca y zeína; derivados de acetato entérico tales como poli (acetato de vinilo) ftalato, acetato ftalato de celulosa y acetaldehído acetato de dimetilcelulosa; y derivados de acrilato entéricos tales como, por ejemplo, polímeros basados en polimetacrilato tales como poli (ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 2 (disponible de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial EUDRAGIT S) y poli (ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 1 (disponible de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial EUDRAGIT L).

[0055] En una realización, el agente farmacéuticamente activo se recubre con una combinación de un polímero formador de película insoluble en agua (tal como, pero no limitado a acetato de celulosa o etilcelulosa) y un polímero soluble en agua (tal como, pero no limitado a, povidona, copolímeros polimetacrílicos tales como los vendidos bajo el nombre comercial Eudragit E-100 de Rohm America, e hidroxipropilcelulosa). En esta realización, la relación de polímero formador de película insoluble en agua a polímero soluble en agua es de aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por ciento de polímero insoluble en agua y desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble en agua, y el porcentaje en peso del revestimiento en peso de la partícula de sabor enmascarado recubierto es de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En una realización, el revestimiento que se utiliza en la partícula recubierta del agente farmacéuticamente activo está sustancialmente libre de un material (tal como polietilenglicol) que se funde por debajo de 85°C, con el fin de evitar daños en la integridad del recubrimiento durante la etapa de calentamiento de RF.

[0056] En una realización, uno o más agentes farmacéuticamente activos o una parte del agente farmacéuticamente activo puede estar unido a una resina de intercambio iónico a efectos de enmascaramiento del sabor del agente farmacéuticamente activo o administración del activo de una manera de liberación modificada.

[0057] En una realización, el agente farmacéuticamente activo es capaz de disolución tras el contacto con un fluido tal como agua, ácido del estómago, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo dentro de la tableta cumplen las especificaciones de USP para comprimidos de liberación inmediata que incluyen el agente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 5,8, usando un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la tableta se libera allí desde dentro de los 30 minutos después de la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, USP 24 especifica que en tampón fosfato de pH 7,2, usando aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la tableta se libera allí desde dentro de los 60 minutos después de la dosificación. Véase USP 24, 2000 Versión, 19 - 20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo se modifican: por ejemplo se controlan, se sostienen, se extienden, se retardan, se prolongan, se retardan y similares.

[0058] En una realización, el tamaño de partícula del agente farmacéuticamente activo provoca que más espacios vacíos estén presentes en el comprimido, en el que un tamaño de partículas mayor del agente farmacéuticamente activo posteriormente requiere un menor nivel de ligante fusible. En una realización, en la que el agente farmacéuticamente activo o agente farmacéuticamente activo recubierto es mayor que 50% de la mezcla en peso del polvo de mezcla/comprimido y el tamaño medio de partícula del hidrato de carbono es mayor que 100 micras, el aglutinante fusible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento en peso de la mezcla de polvo/comprimido. En una realización, en la que el tamaño medio de partícula de la mezcla en polvo está entre aproximadamente 100 micras y aproximadamente 300 micras, entonces ligante fusible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la mezcla de polvo/comprimido.

[0059] El punto de fusión del agente farmacéuticamente activo puede tener un impacto en la temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento y el tipo de aglutinante fusible utilizado. En una realización, el punto del ligante fusible de fusión es menor que el punto de fusión del agente farmacéuticamente activo. En otra realización, el punto de fusión del agente farmacéuticamente activo es el mismo o menor que el punto del aglutinante fusible de fusión, en cuyo caso durante la etapa de fusión o calefacción, tanto el agente farmacéuticamente activo como el aglutinante fusible pueden fundirse y crear puentes eutécticos o diferentes del agente farmacéuticamente activo y el aglutinante

fusible entre los otros materiales en la forma de la tableta al enfriarse. En una realización, la temperatura de calentamiento es superior al punto del aglutinante fusible de fusión y por debajo del punto del agente farmacéuticamente activo de fusión. En una realización en la que el ibuprofeno es el agente farmacéuticamente activo, el aglutinante fusible se calienta desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C. En una realización, el agente farmacéuticamente activo es el ligante fusible.

[0060] En una realización, el agente farmacéuticamente activo está en forma de una partícula que está recubierta con el aglutinante fusible.

[0061] La susceptibilidad a la energía de RF del agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, para fundirse o degradarse) puede tener un impacto en el tipo de energía y/o la temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento, así como el tipo del aglutinante fusible utilizado.

[0062] En una realización, el procesamiento de la tableta está libre de una etapa de granulación de fusión en húmedo o caliente. En esta realización, los materiales se mezclan directamente antes de la adición de calor. En una realización, los materiales se mezclan directamente y se comprimen antes de la adición de calor.

Fabricación de la forma de la tableta

[0063] En una realización, la mezcla de polvo se introduce en la matriz de la tableta de un aparato que aplica presión para formar la forma del comprimido (por ejemplo, por compactación de luz tal como apisonamiento). Cualquier aparato de compactación adecuado puede ser utilizado, incluyendo, pero no limitado a, una prensa de comprimidos unitaria o rotatoria convencional. En una realización, la forma del comprimido puede estar formada por compactación usando una prensa rotativa de comprimidos (por ejemplo, tales como los disponibles comercialmente de Fette America Inc., Rockaway, N.J. o Manesty Machines LTD, Liverpool, Reino Unido). En una realización, la forma del comprimido se calienta después de que se retira de la prensa de comprimidos. En otra realización, la forma del comprimido se calienta dentro de la prensa de comprimidos.

[0064] En una realización, para obtener el atributo deseado de una tableta de desintegración oral, la construcción de la tableta puede ser altamente porosa, utilizar una cantidad mínima de aglutinante, y/o tener una baja densidad. Tales comprimidos, por lo tanto, son algo frágiles y suaves. En una realización preferida, se desea un mínimo de fuerza de apisonamiento/compactación para lograr la propiedad de desintegración oral (de baja densidad). Los experimentos han determinado que baja fuerza de compactación sin aplicación de energía de RF produjo tabletas muy frágiles que no podrían resistir las fuerzas de manejo de materiales requeridos en la fabricación. También se determinó que cuando una tableta compactada descrita anteriormente sea cuidadosamente manejada y llevada a una fuente de calor (RF o convección/conducción convencional) el comprimido "se depresiona" y se deforma bajo su propio peso cuando los aglutinantes se funden.

[0065] En la mayoría de los procesos termodinámicos o máquinas, la fuente de calor y el disipador de calor son dos máquinas distintas o pasos que requieren que el material sea transferido de un aparato a otro. En la fabricación de los comprimidos de la presente invención, la energía se debe añadir a la tableta para lograr el efecto de unión y luego se debe retirar del producto para solidificar y fortalecerlo para su embalaje de manipulación final y uso. Uno de los atributos únicos y no previstos de una realización del proceso de fabricación de la presente invención es que la fuente de calor y el disipador de calor son parte del mismo aparato. De hecho, en los primeros experimentos la herramienta de conformación metálica (por ejemplo, una perforadora de matriz), que estaba a temperatura ambiente eliminó tanto calor de la forma de la tableta tratada (debido a su alta conductividad térmica) como la superficie de la tableta resultante era inaceptable debido al hecho de que la fusión uniforme dentro de la mezcla en polvo no había tenido lugar. El comprimido resultante tenía un núcleo así formado, pero la superficie era polvo no aglutinado y mal formado suelto que no se adhirió al resto del comprimido. Para corregir esta pérdida térmica, en una realización, se añade calor a las herramientas de conformación para lograr la sinterización adecuada en la superficie así como en el centro del comprimido.

[0066] Para aprovechar este efecto térmico único, mezclas en polvo también se pueden elegir por sus propiedades térmicas y la conductividad térmica y el calor específico de tal manera que las propias partículas mezclas en polvo se convierten en disipadores de calor. En una formulación típica ODT los aglutinantes polares que se calientan en el campo de RF pueden sumar menos del 10% de la mezcla. El 90% restante de los materiales actúan como un disipador de calor que elimina rápidamente el calor de los aglutinantes una vez que se elimina el campo de RF. El resultado deseable de esto es que el tiempo total de proceso puede ser sólo unos pocos segundos y que la tableta no necesitar ser transferida desde la placa de troquel durante el proceso de apisonamiento crítico y calefacción. La pletina puede funcionar entonces como un aparato de manipulación de material, así como una herramienta de conformación térmica. Esto es particularmente ventajoso para la fabricación con éxito de comprimidos frágiles bucodispersables.

[0067] En una realización, la etapa de compactación (por ejemplo, apisonamiento) que se produce antes de la adición de la energía de RF utiliza una fuerza de compactación que es menor que la fuerza requerida para comprimir una tableta masticable o ingerible. En una realización, la fuerza de compactación es menor de aproximadamente

1000 libras por pulgada cuadrada (por ejemplo, menos de aproximadamente 500 libras por pulgada cuadrada, tal como menos de 200 libras por pulgada cuadrada, tal como menos de 50 libras por pulgada cuadrada). En una realización, se aplica la energía, mientras que la mezcla de polvo está bajo tal fuerza.

5 **[0068]** En una realización, la etapa de compactación se produce de una manera indexada, donde un conjunto de tabletas se compacta simultáneamente, antes de rotar a otra estación de indexación. En una realización, la etapa de compactación se produce en una única estación de indexación y la aplicación de energía RF se produce en una estación de indexación separada. En otra realización, una tercera estación de indexación está presente en la que la expulsión del comprimido o varias tabletas se produce, en la que la herramienta de formación inferior se eleva hacia
10 arriba y hasta la superficie de la matriz. En otra realización, la etapa de compactación se realiza a través de la adición de presión de aire o cilindro hidráulico a la parte superior de las herramientas de formación superiores. En una realización, varias tabletas son expulsadas de manera simultánea y separada de la superficie de la estación de indexación y se eliminan a través de una barra de despegue.

15 **[0069]** En otra realización, la forma del comprimido se puede preparar por los métodos de compactación y aparatos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20040156902. En concreto, la forma de comprimido se puede preparar utilizando un módulo de compresión giratorio que incluye una zona de llenado, zona de inserción, zona de compresión, zona de expulsión, y zona de purga en un solo aparato que tiene una construcción de troquel de doble fila. Las matrices del módulo de compresión pueden entonces ser llenadas usando
20 la asistencia de un vacío, con filtros localizados en o cerca de cada troquel. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema de recuperación de mezcla de polvo opcional para recuperar el exceso de mezcla de polvo de los filtros y devolver la mezcla de polvo a los troqueles. En una realización se prevé que la fuente de energía RF se proyecte a través de la plataforma de troquel de una prensa rotativa en el electrodo apropiado dentro de la herramienta de conformación o la cavidad de formación. En una realización, la mesa de matrices está
25 construida de material no conductor.

[0070] En otra realización, una porción de la forma de comprimido se puede preparar por un método de granulación en húmedo, en la que los excipientes y una solución o dispersión de un aglutinante en húmedo (por ejemplo, una pasta de almidón cocido o solución acuosa de pirrolidona de polivinilo) se mezcla y se granula. El aparato adecuado
30 para la granulación en húmedo incluye mezcladores de bajo cizallamiento (por ejemplo, mezcladores planetarios), mezcladores de alto cizallamiento, y lechos de fluidos (incluyendo lechos fluidos giratorios). El material granulado resultante se puede secar y, opcionalmente, mezclar en seco con otros ingredientes (por ejemplo, excipientes tales como, por ejemplo, el aglutinante fusible descrito en la invención en el presente documento, lubricantes, colorantes, y similares). La mezcla seca final es entonces adecuada para la compactación mediante los métodos descritos en el
35 presente documento. Los métodos para la compactación directa y procedimientos de granulación húmeda son conocidas en la técnica.

[0071] En una realización, la forma del comprimido se prepara por los métodos de compactación y aparatos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.767.200. Específicamente, la forma del comprimido se realiza
40 mediante un módulo de compresión giratorio que incluye una zona de llenado, zona de compresión, y zona de expulsión en un solo aparato que tiene una construcción de doble fila de matriz como se muestra en la FIG. 6. Las matrices del módulo de compresión se llenan preferiblemente usando la asistencia de un vacío, con filtros localizados en o cerca de cada troquel.

45 **[0072]** La forma de la tableta puede tener una de una variedad de diferentes formas. Por ejemplo, la forma de la tableta puede ser conformada como un poliedro, tal como un cubo, pirámide, prisma, o similares; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, tales como un cono, cono truncado, triángulo, cilindro, esfera, toro, o similar. En ciertas realizaciones, una forma de tableta tiene una o más caras principales. Por
50 ejemplo, la superficie de la forma del comprimido típicamente tiene caras opuestas superior e inferior formadas por contacto con las caras de herramienta de conformación superior e inferior (por ejemplo, matrices de corte) en la máquina de compactación. En tales realizaciones, la superficie de la forma del comprimido típicamente incluye además una "banda de vientre" situada entre las caras superior e inferior, y formada por el contacto con las paredes del troquel en la máquina de compactación. Una forma de comprimido/tableta también puede ser una de varias capas. Los solicitantes han encontrado que los bordes afilados en el utillaje utilizado para hacer las tabletas pueden
55 causar la formación de arcos, y por lo tanto pueden ser necesarios bordes más redondeados.

[0073] En una realización, el método de producción de la forma del comprimido es sustancialmente libre del uso de disolventes. En esta realización, la mezcla de polvo está sustancialmente libre de disolventes, y el proceso de fabricación (por ejemplo, el proceso de llenado en la matriz) también está sustancialmente libre de disolventes. Los
60 disolventes pueden incluir, pero no se limitan a, agua, disolventes orgánicos tales como, pero no limitado a, alcoholes, disolventes clorados, hexanos, o acetona; o disolventes gaseosos tales como, pero no limitado a, nitrógeno, dióxido de carbono o fluidos supercríticos.

[0074] En una realización se utiliza un paso vibratorio (por ejemplo, añadido después del llenado de la mezcla en polvo pero antes de la calefacción o de la fusión de paso, con el fin de eliminar el aire de la mezcla de polvo). En una
65 realización se añade una vibración con la frecuencia de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 50 KHz con una

amplitud de 1 micra a 5 mm de pico a pico para permitir que la mezcla de polvo capaz de fluir se instale en la cavidad de un la pletina ("formando la cavidad").

[0075] En una realización, como se muestra en las Figs. 1A - 1F, un volumen medido de mezcla en polvo 4 se llena en un Teflon® (o material similar eléctrico y de energía aislante RF, tal como cerámica o plástico UHMW) placa de troquel 2. La placa de troquel 2 tiene formación de cavidad 5 con la pared interior 6, abertura superior 7 en la superficie superior de la pletina 2 (que permite mezcla de polvo 4 y herramienta de conformación superior 1 para entrar en la cavidad de formación 5), y la abertura inferior 8 en la superficie opuesta de la pletina 2 (que permite la mezcla de polvo 4 y herramienta de formación menor 3 para moverse en la cavidad de conformación 5). La mezcla de polvo 4 puede ser alimentada por gravedad o mecánicamente alimentada desde un alimentador (no mostrado). Un conductor metálico eléctrico que forma la herramienta inferior 3 se inserta en la placa de troquel para retener la mezcla de polvo 4, dentro de la platina del troquel 2. Una herramienta de conformación superior metálica similar eléctricamente conductora 1 se posiciona por encima de la pletina 2, como se muestra en la figura 1B. Las herramientas de conformación 1 y 3, placa de troquel 2, y mezcla de polvo 4 se mueven entonces a una estación de compactación y calentamiento por RF como se muestra en la figura 1C para confeccionar la forma de tableta 4a.

[0076] Esta estación de calentamiento se compone de un generador de RF 7 que produce la alta tensión necesaria, la energía de alta frecuencia. El generador 7 está conectado eléctricamente a la placa de electrodo de RF superior móvil 8 y la placa de electrodo inferior RF móvil 6. Como se muestra en la Fig. 1C, en esta posición, la mezcla de polvo 4 se compacta entre una herramienta de conformación superior 1 y una herramienta de conformación inferior 3 por la presión ejercida por la placa de electrodo de RF superior 8 y la placa de electrodo inferior 6 para confeccionar la forma de tableta 4a. La forma de tableta 4a se expone entonces a la energía de RF desde el generador de RF 7, que calienta el ligante fusible dentro de la forma del comprimido 4a. Después de que la energía de RF se apaga, la forma del comprimido 4a se enfría para formar la tableta 4b. En una realización, como se muestra en la Fig. 1D, la tableta 4b es empujada por la herramienta formadora superior 1 de la pletina 2 en blister 8, que se utiliza para empaquetar la tableta 4b. En una realización alternativa, como se muestra en la Fig. 1E, la tableta 4b se empuja desde la pletina 2 de la herramienta de conformación inferior 3 y se guía a una rampa de eyección mediante una barra estacionaria "despegada" (no mostrada). La Fig. 1F muestra una representación en 3 dimensiones de las herramientas de conformación 1 y 4, placa de troquel 2, y tableta 4b.

[0077] En las Figs. 2A - 2H, una realización alternativa de la invención se muestra en donde se produce un comprimido de capas múltiples. En primer lugar, mezcla de polvo 10 se llena en plato de troquel 2 como se muestra en la Fig. 2A. La mezcla de polvo 10 se comprime o se mueve hacia abajo en pletina 2 de herramienta de conformación superior 1 como se muestra en la Fig. 2B para formar la forma de tableta 10a. A continuación, la mezcla de polvo 11 se llena entonces en la parte superior de la forma del comprimido 10a. Las herramientas de conformación 1 y 3, placa de troquel 2, forma de tableta 10a y mezcla de polvo 11 se mueven entonces a la estación de compactación y de calentamiento por RF como se muestra en la figura 2E. El calentamiento por RF se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente en la figura 1C para producir comprimido de capas múltiples 12 como se muestra en las Figs. 2F y 2G. Mientras que una tableta de bicapa se muestra en el dibujo, las capas múltiples adicionales se pueden producir mediante la adición de mezclas de polvo adicionales a placa de troquel 2.

[0078] Las Figs. 3A - 3G muestran otra realización de la invención en la que los insertos preformados 30 y 31 se insertan en la forma de tableta 20a como se muestra en las Figs. 3A - 3D. La formación de las herramientas 1 y 3, placa de troquel 2, la forma del comprimido 20, y los insertos preformados 30 y 31 a continuación, se mueven a la estación de compactación y de calentamiento por RF como se muestra en la Fig. 3E. Calentamiento por RF se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente en la Fig. 1C para producir un comprimido de múltiples componentes 40 mostrado en las Figs. 2F y 2G.

[0079] Figs. 4A y 4B muestran dos vistas de una máquina divisora 195 que está diseñada para crear grandes cantidades de tabletas. En particular, la configuración del aparato mostrado está diseñado para la fabricación de comprimidos frágiles con riesgo mínimo de dañarlos a medida que se mueven a través de las diversas etapas de fabricación. Esta forma de realización de la invención se compone de una mesa de indexación 170 que tiene cuatro conjuntos de platinas de troquel 175 que tienen cada uno dieciséis cavidades, alimentador de polvo 100, generador de RF 150, un bastidor de máquina 140, moviendo conjuntos de electrodo de RF 120 y 130, conjunto de herramienta formadora inferior 110, conjunto de herramienta formadora superior 210, estación de expulsión de tableta 160, sistema de accionamiento paso a paso 180, web de paquete de ampolla 190, y rodillo de material de tapa de ampolla 191.

[0080] La Fig. 5A es una vista superior del aparato en la posición de reposo. La Figura 5B es una vista superior del aparato cuando la tabla de indexación 170 gira entre las estaciones en la dirección "A". La Figura 6A representa una vista en sección a través del conjunto de herramienta formadora inferior 110 en una posición de inicio del ciclo de fabricación. Las herramientas formadoras inferiores 111, que están hechas de un material metálico eléctricamente conductor tal como latón o acero inoxidable, se retienen en la placa de retención 112 (por ejemplo, hecha de aluminio o acero). El bloque calentado 117 está unido a la placa de retención 112 y contiene pasajes de fluido 117b. Fluido calentado (u opcionalmente de refrigeración) se hace circular a través del bloque caliente 117 por conexiones para mangueras flexibles 119a y 119b que forman un circuito de alimentación y de retorno. El calentamiento también

puede realizarse mediante calentadores de cartucho eléctricos u otros medios adecuados (no mostrados). Conectado a la placa de retención es el seguidor de leva 114 y el cojinete lineal 113. Una guía de eje 116 está fijada a la mesa de indexación 170. La placa de retención y las herramientas formadoras 111 son móviles hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con el perfil de leva de tambor 115 sobre el cual rolla el seguidor de leva 114. También se muestra placa de troquel 171, que está hecha de material aislante eléctrico y energía de RF tal como Teflon, UHMW, o cerámica. Esto es necesario para evitar un cortocircuito cuando las herramientas formadoras eléctricamente conductoras están posicionadas en el campo eléctrico de RF en los pasos subsiguientes. La cavidad de conformación 171a se muestra vacía en esta etapa del proceso.

5
10
15
[0081] La Figura 6B muestra una sección a través de la estación de alimentador de polvo 100 del aparato. En esta estación, la mezcla en polvo 101 se alimenta por gravedad al plato de troquel 171. El segmento de leva móvil 118 se ajusta hacia arriba o hacia abajo en la dirección "B" para variar el volumen de la cavidad de conformación 171a cambiando la cantidad que las herramientas de formación inferior 111 penetren en la placa de troquel 171. Esta característica de volumen ajustable permite que la dosis precisa de mezcla en polvo se seleccione para un peso de comprimido deseado. Cuando la máquina se indexa fuera de la estación de alimentador de polvo, el borde del alimentador 102 raspa contra la placa de troquel 171 para crear una superficie plana de polvo relativa a la superficie de la pletina 171.

20
25
[0082] La Figura 7 es una vista en sección a través de la estación de RF del aparato. El generador de RF 150 se representa simbólicamente aquí. En una realización, la configuración del generador de RF 150 es un sistema de oscilador de funcionamiento libre. Por lo general se compone de un tubo de vacío de potencia (tal como un triodo), una fuente de tensión CC entre 1000 y 8000 voltios conectada a través del cátodo y la placa (ánodo). Un circuito de tanque se utiliza para imponer una señal sinusoidal de la rejilla de control y los electrodos produciendo de este modo la frecuencia necesaria (típicamente 13,56 MHz o 27,12 MHz) y el campo de alta tensión. Un ejemplo de tal generador de RF 150 es el modelo COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY). En otra realización, la energía de RF puede ser proporcionada por un sistema de 50 Ohm compuesto por un generador de forma de onda que suministra una señal de radiofrecuencia a los amplificadores de potencia que están acoplados a los electrodos y la carga por una red de adaptación de impedancia.

30
35
40
[0083] En la Figura 7, se muestra un electrodo de RF móvil inferior 121, movable en la dirección "D". Se representa en su posición hacia abajo. El movimiento lineal es generado por actuadores lineales que típicamente se elaboran como cilindros de aire o servomotores. Dos cilindros de aire se representan en la Figura 7. Los cuerpos de los cilindros de aire 141 y 142 aplican presión a las barras de guía 144 y 143. Platinas móviles 132 y 122 están conectadas a las barras de guía y proporcionan un montaje aislado eléctricamente para placas de electrodo generador 131 y 121. RF 150 se conecta a las placas de electrodo 131 y 121 a través de cables 185 y 184. Un conjunto de electrodo de RF superior móvil 130, móvil en la dirección "C", se muestra en su posición hacia arriba. Herramientas de conformación superior 133, la placa de retención 134, y el bloque calentado 135 están unidos a la placa de electrodo de RF móvil 131 y, consecuentemente, se mueven arriba y abajo. La mezcla de polvo 101 está dentro de la platina del troquel 171.

45
[0084] La Figura 8 es una sección a través de la misma estación de RF pero muestra los electrodos de RF 131 y 121 presionando contra los respectivos conjuntos de herramienta de conformación 133 y 111 para a la vez comprimir y aplicar energía de RF a mezcla en polvo 101 creando la tableta 101a. Después de detenerse la aplicación de la energía de RF, las placas de electrodo RF móviles se retraen, y la placa de indexación 170, placa de troquel 171, y conjunto de herramientas de conformación inferior 110 se indexan a la siguiente estación.

50
[0085] La Figura 9 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de la tableta 160. Las espigas de expulsión 161 están unidas a la placa móvil 162 (móvil en la dirección "E"), que es accionada por el conjunto accionador 163 (por ejemplo, esto puede ser un servomotor lineal o cilindro de aire u otro accionador adecuado). La varilla de accionamiento 166 se conecta a la placa móvil 162. El cojinete lineal 164 y la varilla de guía 165 proporcionan rigidez y soporte para la placa de accionamiento 162 y evitan cargas laterales destructivas creadas por actuar la fuerza de expulsión sobre el actuador 163. Un paquete de ampolla 190 se muestra a continuación placa de troquel 171.

55
[0086] La Figura 10 es una sección a través del mismo conjunto después de que los pasadores de eyector 161 han empujado comprimidos acabados 101 a través de la placa de troquel 171. Esta colocación directa de la tableta en ampolla ayudando a prevenir la rotura que podría ocurrir durante el uso de los medios típicos, tales como alimentadores o por vertimiento de tabletas en tambores de transporte.

60
65
[0087] En una realización, se añade un lubricante para la formación de la cavidad antes de la adición de la mezcla de polvo capaz de fluir. Este lubricante puede ser un líquido o sólido. Los lubricantes adecuados incluyen pero no se limitan a los lubricantes sólidos tales como estearato de magnesio, almidón, estearato de calcio, estearato de aluminio y ácido esteárico; o lubricantes líquidos tales como, pero no limitados a la simeticona, lecitina, aceite vegetal, aceite de oliva, o aceite mineral. En ciertas realizaciones, se añade el lubricante en un porcentaje en peso de la tableta de menos de 5 por ciento, por ejemplo menos de 2 por ciento, por ejemplo menos de 0,5 por ciento. En ciertas realizaciones, la presencia de un lubricante hidrófobo puede comprometer desventajosamente las

propiedades de desintegración o de disolución de un comprimido. En una realización el comprimido está sustancialmente libre de un lubricante hidrófobo. Lubricantes hidrófobos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de aluminio.

5 Calefacción de radiofrecuencia de forma del comprimido para formar la tableta

10 [0088] La calefacción por radiofrecuencia se refiere en general a calentamiento con campo electromagnético a frecuencias de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 100 MHz. En una realización de la presente invención, la energía de RF está dentro de la gama de frecuencias de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 100 MHz (por ejemplo, de aproximadamente 5 MHz a 50 MHz, tal como de aproximadamente 10 MHz a aproximadamente 30 MHz). La energía RF se utiliza para calentar el aglutinante (por ejemplo, ya sea directamente cuando el aglutinante fusible es un aglutinante fusible por RF o indirectamente cuando el aglutinante fusible no es un aglutinante fusible RF pero es calentado por un ingrediente RF calentable dentro de la mezcla en polvo). El grado de compactación, el tipo y cantidad de aglutinante fusible, y la cantidad de energía de RF utilizada puede determinar la dureza y/o el tipo de tableta si se fabrica una tableta de desintegración oral o una tableta masticable suave.

15 [0089] Generadores de energía RF son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de generadores de RF adecuados incluyen, pero no se limitan a, Modelo COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY).

20 [0090] En una realización, las herramientas de formación superior e inferior sirven como electrodos (por ejemplo, los que están asociados operativamente con la fuente de energía RF) a través de los cuales se suministra la energía de RF a la forma de la tableta. En una realización, hay un contacto directo entre al menos un electrodo de RF (por ejemplo, herramienta de conformación) y la forma de la tableta. En otra realización, no hay contacto entre cualquiera de electrodo de RF (por ejemplo, herramientas de conformación) y la forma de la tableta. En una realización, los electrodos de RF están en contacto directo con la superficie de la forma del comprimido cuando se añade la energía de RF. En otra realización, los electrodos de RF no están en contacto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 1 cm desde la superficie de la forma del comprimido) durante la adición de la energía de RF.

25 [0091] En una realización, la energía de RF se suministra mientras se está formando la forma de la tableta. En una realización, la energía de RF se suministra una vez que se forma la forma de tableta. En una realización, la energía de RF se suministra después de que la forma del comprimido se ha eliminado de la matriz.

30 [0092] En una realización, se aplica la energía de RF durante un tiempo suficiente para ablandar y fundir sustancialmente todos (por ejemplo, al menos 90%, tal como al menos 95%, tal como la totalidad) del aglutinante dentro de la forma de la tableta. En una realización, se aplica la energía de RF durante un tiempo suficiente para ablandar y fundir sólo una porción (por ejemplo, menos de 75%, tal como menos de 50%, tal como menos de 25%) del aglutinante dentro de la forma de la tableta, por ejemplo, sólo en una parte de la forma de la tableta, tal como el exterior de la forma del comprimido.

35 [0093] En realizaciones alternativas de la invención, las herramientas de formación se pueden construir para lograr efectos de calentamiento localizado y también se pueden configurar para dar forma al campo eléctrico que se desarrolla a través de las herramientas. La figura 11A muestra una configuración de ese tipo. Un generador de RF 200 está conectado a placas de electrodo de RF 201 y 202. Herramientas de conformación 205 y 204 se construyen de un material eléctricamente conductor y que tienen un elemento conectado 207 y 208 que están hechos de material aislante de energía eléctrica y RF tal como cerámica, Teflon®, polietileno, o polietileno de alta densidad. La placa de troquel 203 también se construye de material aislante eléctrico y energía de RF. Esta configuración crea una mayor distancia entre las herramientas de formación conductoras para debilitar el campo eléctrico que es beneficioso para la producción de tabletas delgadas sin el riesgo de que se forme un arco eléctrico lo que dañaría el producto y herramientas. La Figura 11B muestra una configuración similar pero con la formación de las herramientas 210 y 211 que, respectivamente, tienen un hueco que contiene insertos 213 y 212 que están hechos de material aislante eléctrico y energía de RF. Esta geometría producirá un comprimido con calentamiento menor en la zona donde los insertos 213 y 212 están situados ya que el campo eléctrico es más débil debido a la mayor distancia entre las partes conductoras 211 y 210. La Figura 11C es similar a la Figura 11B solamente la geometría se invierte de modo que el comprimido formado por esta configuración tendrá un mayor efecto de calentamiento en el centro ya que los insertos 216 y 217 están en la periferia de las respectivas herramientas de conformación 214 y 215. La figura 11D representa otra realización en la que el placa del troquel está construido de un componente eléctricamente conductor 221 y el componente eléctricamente aislante 222, que está hecho de material aislante eléctrico y energía de RF. Herramientas de conformación 219 y 218 son eléctricamente conductoras, pero herramienta 218 contienen además el segundo componente eléctricamente aislante 220 alrededor de la superficie de herramienta de conformación superior 218 que forma la tableta de contacto 206. Esta configuración crea un campo eléctrico y las zonas asociadas de calefacción que es preferencial a las porciones conductoras de la placa del troquel.

40 [0094] La figura 12A es similar a la figura 11D, excepto que la placa de troquel 233 en esta realización está construida enteramente de material eléctricamente conductor. Las figuras 12B y 12C muestran dos realizaciones en las que el troquel comprende una parte central respectiva 245 y 254 que son porciones exteriores eléctricamente

conductoras y respectivas 244/246 y 252/253 hechas de material aislante eléctrico y energía de RF. La figura 12B incluye además el componente aislante 220 alrededor de la superficie de herramienta de conformación inferior 219. La Figura 12D es una forma de realización adicional en la que las herramientas de formación 263 y 262 están hechas de material aislante eléctrico y energía de RF. Las porciones de placa de platina 264 y 265 están hechas de material aislante eléctrico y energía de RF, pero hay dos respectivas porciones eléctricamente conductoras 267 y 266 que están unidas al circuito generador de RF 200. En esta configuración, el campo eléctrico se aplica en la dirección horizontal a través de la forma de tableta 206.

[0095] Como se describió anteriormente, la distancia entre las partes conductoras de la herramienta de formación tiene un fuerte efecto sobre la intensidad de campo y el efecto de calentamiento. Para crear una tableta con calefacción y textura uniforme, es deseable una herramienta de conformación que se construye con una separación equidistante. Figs. 13A y 13B muestran una configuración de este tipo. En esta realización, herramientas de conformación en forma de onda 270 y 273 se muestran para crear un comprimido 272 dentro de la placa de platina 271 con una apariencia única. Los perfiles de las superficies de la herramienta de formación son equidistantes como se muestra por la dimensión "X".

[0096] La Figura 14A es una realización en la que se utiliza un calentamiento no uniforme para la fabricación de tabletas 282. En esta realización, se crea un comprimido con zonas duras y blandas. Las herramientas de conformación 280 y 281 están hechas con salientes en la superficie que crean intensidad de campo alta (que resulta en un mayor calentamiento) donde están más próximas entre sí (que se muestra por la dimensión "Z") y la intensidad de campo más débil (que resulta en el calentamiento menor) donde están más separadas (que se muestra por la dimensión "Y").

[0097] En una realización, para ayudar a reducir la adherencia, el comprimido se enfría dentro de la cavidad de formación para enfriar y/o solidificar el aglutinante. El enfriamiento puede pasivo (por ejemplo, a temperatura ambiente) o activo (por ejemplo, enfriamiento por recirculación). Cuando se utiliza la refrigeración de refrigerante de recirculación, el refrigerante puede circular opcionalmente a través de canales dentro de las herramientas de conformación (por ejemplo, punzones o punzón de platina) y/o troquel o placas de troquel (por ejemplo, como se discutió anteriormente en las figuras 6A y 6B). En una realización, el proceso utiliza una placa de matriz que tiene múltiples cavidades de troquel y platinas de punzón superior e inferior que tienen perforaciones múltiples superior e inferior para formación simultánea de una pluralidad de comprimidos en los que las placas se enfrían activamente.

[0098] En una realización, hay una única mezcla de polvos que forman la forma de la tableta que se calienta luego con la energía de RF. En otra realización, el comprimido se forma de al menos dos mezclas de polvos diferentes, siendo al menos una mezcla en polvo RF-curable y siendo al menos una formulación no RF-curable. Cuando se cura con energía de RF, tal forma de tableta desarrolla dos o más zonas curadas de modo no similar. En una realización, la zona exterior de la forma del comprimido se cura, mientras que el medio de la forma del comprimido no se cura. Mediante el ajuste del foco del calentamiento por radiofrecuencia y la forma de los electrodos de RF, el calor suministrado a la forma de la tableta puede ser enfocado para crear zonas personalizadas blandas o más duras en la tableta acabada.

[0099] En una realización, la energía de RF se combina con una segunda fuente de calor incluyendo, pero no limitado a, la inducción o el calentamiento por convección de infrarrojos. En una realización, la adición de la segunda fuente de calor es particularmente útil con un aglutinante no RF-fusible secundario presente en la mezcla en polvo.

Calentamiento por microondas de la forma del comprimido para formar la tableta

[0100] En una realización, la energía de microondas se utiliza en lugar de energía de radiofrecuencia para la fabricación de la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido). El calentamiento por microondas se refiere en general a calentamiento con campo electromagnético a frecuencias de aproximadamente 100 MHz a aproximadamente 300 GHz. En una realización de la presente invención, la energía de RF está dentro de la gama de frecuencias de aproximadamente 500 MHz a aproximadamente 100 GHz (por ejemplo, desde alrededor de 1 GHz a 50 MHz, tal como de aproximadamente 1 GHz hasta aproximadamente 10 GHz). La energía de microondas se utiliza para calentar el aglutinante (por ejemplo, ya sea directamente cuando el aglutinante fusible es susceptible a la energía de microondas ("microondas ligante fusible") o indirectamente cuando el aglutinante fusible no es un aglutinante fusible de microondas, pero se calienta por un ingrediente calentado por microondas dentro de la mezcla en polvo. En tal realización, una fuente de energía de microondas y electrodos de microondas se utilizan en la máquina usada para fabricar la forma de dosificación.

Inserciones en forma de tableta

[0101] En una realización, una pieza de inserción se incorpora en la forma de tableta antes de la administración de la energía de RF. Los ejemplos incluyen formas comprimidas sólidas o perlas llenas de una composición líquida. Tal incorporación de un inserto se representa en las Figs. 3A-3G.

[0102] En una realización, el agente farmacéuticamente activo está en la forma de una perla de gel, que está llena

de líquido o sólido semi-llenado. El reborde de gel se añade como una porción de la mezcla en polvo. En una realización, el comprimido de esta invención tiene la ventaja añadida de no usar una etapa de compactación fuerte, lo que permite el uso de partículas líquidas o semisólidas llenas o perlas que son deformables, ya que no se romperán después de la etapa de compactación a presión reducida. Estas paredes de perlas pueden contener sustancias tales como gelificante: gelatina; goma gellan; goma de xantano; agar; goma de algarrobo; carragenina; polímeros o polisacáridos tales como, pero sin limitarse a alginato de sodio, alginato de calcio, hipromelosa, celulosa de hidroxipropilo y pululano; óxido de polietileno; y almidones. Las paredes de perlas pueden contener además un plastificante tal como glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y citrato de tributilo. El agente farmacéuticamente activo puede ser disuelto, suspendido o dispersado en un material de relleno tal como, pero no limitado a jarabe de maíz de alta fructosa, azúcares, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, o aceites tales como, pero sin limitarse a, aceite vegetal, aceite de oliva, o aceite mineral.

[0103] En una realización, el inserto está sustancialmente libre de ingredientes de absorción de RF, en el que la aplicación de la energía RF no resulta en calentamiento significativo del inserto en sí. En otras realizaciones, el inserto contiene los ingredientes y se calientan a la exposición a la energía de RF y, por lo tanto, tales insertos pueden ser utilizados para ablandar o fundir el aglutinante fusible.

Comprimido de capas múltiples

[0104] En ciertas realizaciones, el comprimido incluye al menos dos capas, por ejemplo, con diferentes tipos y/o concentraciones de aglutinantes y/u otros ingredientes o diferentes concentraciones de agentes farmacéuticamente activos. Tal realización se muestra en las Figs. 2A-2D. En una realización, el comprimido incluye dos capas, una capa que tiene propiedades de absorción oral y otra capa masticable o ingerible. En una realización, una capa tiene un aglutinante fusible y otra capa no tiene un aglutinante fusible. En una realización una capa se compacta a una mayor fuerza de compactación contra la otra capa. En una realización, ambas capas contienen la misma cantidad del aglutinante fusible, pero tienen diferente cantidad de agentes farmacéuticamente activos y/u otros excipientes. En una realización, todas las propiedades de las dos capas son idénticas, pero los colores de las dos capas son diferentes.

Par efervescente

[0105] En una realización, el polvo de mezcla contiene además uno o más pares efervescentes. En una realización, el par efervescente contiene un miembro del grupo que consiste de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de sodio, y un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido fosfórico, y ácido alginico.

[0106] En una realización, la cantidad combinada del par efervescente en la mezcla de polvo/comprimido es de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 por ciento en peso, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la mezcla de polvo/comprimido.

Tableta que se desintegra oralmente

[0107] En una realización, el comprimido está diseñado para desintegrarse en la boca cuando se coloca sobre la lengua en menos de aproximadamente 60 segundos, por ejemplo menos de aproximadamente 45 segundos, por ejemplo, menos de unos 30 segundos, por ejemplo, menos de unos 15 segundos.

[0108] En una realización, el comprimido cumple con los criterios para Tabletas de Disolución Oral (ODT) definidas por el proyecto de orientación de la Food and Drug Administration, según lo publicado en abril de 2007. En una realización, el comprimido se conforma a una definición para tabletas de desintegración oral incluyendo los siguientes criterios: 1) que la tableta sólida sea una que contiene sustancias medicinales y que se desintegra rápidamente, normalmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua y que 2) se considere 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 ensayo de desintegración de United States Pharmacopeia (USP) para la sustancia medicinal específica o sustancias.

Porción comestible adicional

[0109] En una realización, el comprimido está contenido al lado de otra forma comestible. En una realización, esta forma comestible es un caramelo duro o un anillo comprimido que mantiene la mezcla en polvo durante la compactación y/o la etapa de calentamiento de RF.

[0110] En una realización, la forma de caramelo duro exterior puede hacerse utilizando laminado o cableado de uniplasto y corte y estampado posterior, así como depositarse en los moldes. La parte de caramelo duro contiene uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste de isomalta, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol, y licasina. En una realización, la parte de caramelo duro contiene al menos 50% (tal como al menos 75%, tal como al menos 90%) en peso de dicho azúcar.

[0111] En una realización, la forma comestible exterior contiene un agente farmacéuticamente activo y el comprimido interno contiene una segunda porción del mismo agente farmacéuticamente activo que está en la forma comestible exterior. En una realización, la forma comestible exterior contiene un agente farmacéuticamente activo y el comprimido interno contiene un agente farmacéuticamente activo diferente que el de la forma comestible exterior.

5 En una realización, la forma comestible exterior se desintegra a una velocidad de al menos 10 veces, tal como al menos 20 veces, la velocidad del comprimido interno. Las porciones primera y segunda pueden ser iguales o diferentes.

[0112] En una realización, el comprimido que tiene una forma comestible exterior y un comprimido interno está recubierto con un recubrimiento de azúcar de liberación inmediata o recubrimiento de película. En una realización, para producir una tableta de este tipo, el paso siguiente al de fusión (calefacción) y posterior enfriamiento de la tableta, implicaría recubrimiento adicional de azúcar o de película en una bandeja de revestimiento.

Dureza/densidad de forma de la tableta/tableta

[0113] En una realización, el comprimido se prepara de tal manera que el comprimido es relativamente blando (por ejemplo, capaz de desintegrarse en la boca o masticarse). En una realización, la dureza del comprimido es preferiblemente menos de aproximadamente 3 kilopondios por centímetro cuadrado (kp/cm²) (por ejemplo, menos de aproximadamente 2 kp/cm², tal como menos de aproximadamente 1 kp/cm²).

[0114] La dureza es un término usado en la técnica para describir la resistencia a la rotura diametral medida mediante un equipo de ensayo de dureza farmacéutica convencional, tal como un probador de dureza Scleuniger. Con el fin de comparar valores a través de comprimidos de diferente tamaño, la resistencia a la rotura debe normalizarse para el área de la rotura. Este valor normalizado, expresado en kp/cm², que a veces se denomina en la técnica como resistencia a la tracción de la tableta. Una discusión general de las pruebas de dureza del comprimido se encuentra en Leiberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, Volumen 2, 2.sup.nd ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213-217, 327-329.

[0115] Una prueba más preferida para la dureza del comprimido de la presente invención se basa en un Analizador de Textura TA-XT2i que está equipado con una sonda de cara plana de 7 milímetros de diámetro y configurado para medir e informar de la fuerza de compresión en gramos. La sonda se mueve a 0,05 milímetros por segundo a una profundidad de penetración de 2 milímetros. Se registra la fuerza de compresión máxima. En una realización, las fuerzas de medición registradas para las tabletas hechas de acuerdo con la presente invención son menos de 10.000 gramos (por ejemplo, menos de aproximadamente 1.000 gramos, tal como menos de aproximadamente 700 gramos). En una realización, las fuerzas de medición registrados para las tabletas hechas de acuerdo con la presente invención varían de aproximadamente 100 gramos a aproximadamente 6.000 gramos, tal como de aproximadamente 100 gramos a aproximadamente 1.000 gramos, tal como de aproximadamente 75 gramos a aproximadamente 700 gramos) con una desviación de ± 50 gramos. En otra realización las fuerzas de medición registradas para las tabletas son inferiores a 700 gramos.

[0116] En una realización, la densidad del comprimido es inferior a aproximadamente 2 g/cc (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,9 g/cc, tal como menos de aproximadamente 0,8 g/cc, tal como menos de aproximadamente 0,7 g/cc). En una realización, la diferencia en la densidad del material en polvo después de la etapa de compactación es menor que aproximadamente 40 por ciento (por ejemplo, menos de aproximadamente 25 por ciento, tal como menos de aproximadamente el 15 por ciento).

Revestimientos de tabletas

[0117] En una realización, el comprimido incluye un recubrimiento exterior adicional (por ejemplo, un revestimiento translúcido tal como un revestimiento claro) para ayudar a limitar la friabilidad del comprimido. Los materiales adecuados para recubrimientos translúcidos incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, alcohol polivinílico, polietilenglicol, alcohol polivinílico y mezclas de polietilenglicol y copolímeros, y mezclas de los mismos. Los comprimidos de la presente invención pueden incluir un recubrimiento de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 por ciento, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del comprimido total.

Tratamiento de la superficie de la tableta

[0118] En una realización, la superficie de la forma del comprimido y/o la tableta se trata adicionalmente con la energía (por ejemplo, convección, infrarrojo, o energía RF) para ablandar o fundir el material en la superficie de la tableta y luego se enfría o se deja enfriar para suavizar aún más la textura, mejorar el brillo de la superficie de la tableta, limitar la friabilidad del comprimido, y/o proporcionar una marca para su identificación. En una realización, la superficie del comprimido se expone más a la energía infrarroja en la que la mayoría (al menos el 50 por ciento, tal como menos del 90 por ciento, tal como al menos 99 por ciento) de la longitud de onda de dicha energía infrarroja es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros tal como de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3,5 micrómetros (por ejemplo, mediante el uso de un filtro de longitud de onda). En una realización, la fuente de

energía de infrarrojos es una lámpara de cuarzo con un reflector parabólico (por ejemplo, para intensificar la energía) y un filtro para eliminar las frecuencias no deseadas. Ejemplos de tales fuentes de energía de infrarrojos incluyen IR SPOT 4150 (comercialmente disponible de Research, Inc., Eden Prairie, MN).

5 Uso de la tableta

[0119] Los comprimidos pueden ser utilizados como tabletas tragables, masticables, o de disolución oral para administrar el agente farmacéuticamente activo.

10 **[0120]** En una realización, la presente invención presenta un método de tratamiento de una dolencia, incluyendo el método la administración oral de la tableta descrita anteriormente en la que la tableta incluye una cantidad del agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar la dolencia. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a dolor (tales como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, calambres, dolores de espalda y dolores musculares), fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias superiores (tales como la tos y la congestión),
15 infecciones (tales como infecciones bacterianas y virales), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (tales como niveles altos de colesterol, triglicéridos y presión arterial), trastornos gastrointestinales (tales como náusea, diarrea, síndrome del intestino irritable y gas), trastornos del sueño, osteoporosis y dependencia de la nicotina.

20 **[0121]** En una realización, el método es para el tratamiento de un trastorno respiratorio superior, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo de fenilefrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedanol, y pseudoefedrina .

25 **[0122]** En esta realización, la "dosis unitaria" se acompaña típicamente de instrucciones de dosificación, que instruyen al paciente que tome una cantidad del agente farmacéuticamente activo que puede ser un múltiplo de la dosis unitaria dependiendo de, por ejemplo, la edad o el peso del paciente. Típicamente, el volumen de dosis unitaria contendrá una cantidad de agente farmacéuticamente activo que es terapéuticamente eficaz para el paciente más pequeño. Por ejemplo, volúmenes de dosis unitarias adecuadas pueden incluir una tableta.

30 Ejemplos

[0123] Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. Esta invención no se limita a las limitaciones específicas expuestas en estos ejemplos.

35 Ejemplo 1: Fabricación de mezcla en polvo que contiene loratadina

[0124] La mezcla en polvo de loratadina para una tableta de desintegración oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 1, se fabrica del siguiente modo:

40 Tabla 1: Formulación de mezcla en polvo de loratadina

Ingrediente	G/Lote	Ng/Tableta
Monohidrato dextrosa	45,18	120,0
Loratadina	3,765	10,0
Polietilenglicol 4000 ¹	24,475	65,0
Maltodextrina ²	15,062	40,0
Colorante rojo	0,028	0,075
Simeticona DC100 ³	5,648	15,0
Sucralosa USP	1,13	3,0
Óxido de polietileno	1,883	5,0
Sabor menta	2,824	7,5
Total	100	265,575

55 1: Comercialmente disponible de Clariant PF en Rothausstr, Suiza
2: Comercialmente disponible de National Starch en Bridgewater, NJ
3: Comercialmente disponible de SPI Pharma en Wilmington, DE

60 **[0125]** En primer lugar, la sucralosa, colorante, y el sabor se colocaron juntos en una botella de plástico sellable 500cc. Después, la mezcla se mezcló de extremo a extremo de forma manual durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla resultante, el monohidrato de dextrosa, loratadina, y el óxido de polietileno a continuación, se añadieron a otra botella de plástico con cierre de 500 cc y se mezclaron de extremo a extremo manualmente durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió entonces la mezcla resultante a un mezclador de tazón planetario, y se añadió la simeticona DC100 y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos. Por último, el polietilenglicol 4000 y la maltodextrina se añadieron a la mezcla y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.
65

Ejemplo 2: Fabricación de loratadina conteniendo tableta de disolución oral

[0126] Una parte de la mezcla en polvo del Ejemplo 1 se colocó en una cavidad de formación de diámetro de 1/2 pulgada de una placa de teflón de matriz eléctricamente aislante. A continuación, la mezcla en polvo se apisona entre una parte superior y herramientas de formación de metal con cara plana inferior en una forma conformal a la superficie de las herramientas de conformación. La presión de apisonamiento era típicamente entre 10 y aproximadamente 50 psi de presión. Las herramientas de conformación, pletina y forma de tableta se colocaron entre el electrodo de RF superior y el electrodo de RF inferior accionado por una unidad de calentamiento por RF utilizando un Modelo COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY) generador de RF que tiene una salida de 4 KW de potencia, frecuencia de 27 MHz, y el condensador de vacío se establece a 140. Las herramientas de conformación se calientan con recirculación de agua a una temperatura de 57°C. El electrodo de RF superior se pone en contacto con la herramienta de conformación superior y el electrodo de RF inferior se pone en contacto con una herramienta de conformación inferior. La unidad de calentamiento por RF se energiza durante 2 a 5 segundos. A continuación, la tableta resultante fue expulsada de la pletina utilizando la herramienta de conformación inferior.

Ejemplo 3: Fabricación de difenhidramina conteniendo tableta de disolución oral

[0127] La mezcla en polvo de difenhidramina para una tableta de desintegración oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 2, se fabricó del siguiente modo. La sucralosa, colorante amarillo, sabores, polietilenglicol y maltodextrina a partir de la fórmula en la Tabla 2 se hicieron pasar a través de un tamiz de 20 mallas. Los materiales tamizados se colocaron en una botella de plástico de 500 cc y se mezclaron extremo sobre extremo con los materiales restantes en la Tabla 2. La mezcla de polvo se colocó en la cavidad de formación, se apisonó, y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de desintegración oral y posteriormente se retiran de la pletina.

Tabla 2: Formulación de mezcla en polvo que contiene difenhidramina (DPH)

Ingrediente	G/Lote	Mg/Tableta
Monohidrato de dextrosa	304,11	219,0
Difenhidramina (revestida) ³	49,57	35,70
Polietilenglicol 8000 ¹	44,16	31,80
Maltodextrina ²	88,46	63,70
Colorante amarillo	0,78	0,56
Sabor naranja	1,65	1,19
Sabor de vainilla	2,21	1,59
Sucralosa de USP	1,11	0,80
Ácido cítrico USP anhidro	7,96	5,73
Total	500,00	360,07

1: Comercialmente disponible de Clariant PF en Rothausstr, Suiza
 2: Comercialmente disponible de National Starch en Bridgewater, NJ
 3: Difenhidramina encapsulada recubierta de la utilización de acetato de celulosa y polimetacrilato, utilizando proceso descrito en el documento US 5.997.905

Ejemplo 4: Fabricación de placebo de tableta de desintegración oral que contenía monohidrato de dextrosa

[0128] La mezcla en polvo placebo para una tableta de desintegración oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 3, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, colorante amarillo, sabores, polietilenglicol y maltodextrina a partir de la fórmula en la Tabla 3 se hicieron pasar a través de un tamiz de 20 mallas. Los materiales tamizados se colocaron en una botella de plástico de 500 cc y se mezclaron extremo sobre el extremo con los materiales restantes en la Tabla 3. La mezcla de polvo se colocó en la cavidad de formación, se apisonó, y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de desintegración oral y posteriormente se retiró de la pletina.

Tabla 3: Formulación de mezcla en polvo

Ingrediente	G/lote	Mg/Comprimido
Monohidrato de dextrosa	283,04	255,0
Polietilenglicol 8000 ¹	35,30	31,80
Maltodextrina ²	70,71	63,70
Colorante amarillo	0,62	0,56
Sabor naranja	1,32	1,19
Sabor de vainilla	1,76	1,59
Sucralosa de USP	0,89	0,80
Ácido cítrico USP anhidro	6,36	5,73
Total	400,00	360,37
1: Comercialmente disponible de Clariant PF en Rothausstr, Suiza		
3: Comercialmente disponible de National Starch en Bridgewater, NJ		

Ejemplo 5: Fabricación de placebo de comprimido de desintegración oral que contiene eritritol

[0129] La mezcla en polvo de placebo para una tableta de desintegración oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 4, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, colorante amarillo, sabores, polietilenglicol y maltodextrina partir de la fórmula en la Tabla 4 se pasaron a través de un tamiz de 20 mallas. Los materiales tamizados se colocaron en una botella de plástico de 500 cc y se mezcló extremo sobre extremo con los materiales restantes en la Tabla 4. La mezcla de polvo se colocó en la cavidad de formación, se apisonó, y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de desintegración oral y posteriormente se retiró de la pletina.

Tabla 4: Formulación de mezcla en polvo de placebo que contiene eritritol

Ingrediente	G/Lote	Mg/Tableta
Eritritol directamente comprimible ³	212,28	255,0
Polietilenglicol 8000 ¹	26,47	31,80
Maltodextrina ¹	53,03	63,70
Colorante amarillo	0,47	0,56
Sabor naranja	0,99	1,19
Sabor de vainilla	1,32	1,59
Sucralosa USP	0,67	0,80
Ácido cítrico anhidro USP	4,77	5,73
Total	300,00	360,37
1: Comercialmente disponible de Clariant PF en Rothausstr, Suiza		
3: Comercialmente disponible de National Starch en Bridgewater, NJ		
4: Comercialmente disponible de Corn Products en Westchester, IL		

Ejemplo 6: Fabricación de una tableta de placebo masticable comprimido comparativo

[0130] La mezcla en polvo placebo para un comprimido de placebo masticable comparativo, que contiene los ingredientes de la Tabla 5, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, color amarillo, y los sabores se pasaron a través de un tamiz de malla 20 antes de la mezcla. Los materiales tamizados se mezclan con los materiales restantes de la fórmula en la Tabla 5 y se añaden a una botella de plástico de 500 cc y se mezcló extremo sobre extremo durante aproximadamente 3 minutos y se descargó. Los comprimidos se comprimen utilizando dos fuerzas de compresión diferentes de la siguiente manera: Las tabletas (a) se comprimieron en una sola estación de prensa Carver manual (disponible comercialmente de Carver Press Corporation en Wabash, Indiana) en 0,7 toneladas métricas (6,86 kN) y tabletas (b) se comprimieron a 0,25 toneladas métricas (2,45 kN). Las tabletas (b) eran extremadamente friables y frágiles dada la baja cantidad de presión aplicada a la formulación.

Tabla 5: Formulación de mezcla en polvo de placebo para tableta comprimida

Ingrediente	G/Lote	Mg/tableta
Monohidrato de dextrosa	114,773	138,00
Polietilenglicol 4000 ¹	41,584	50,00
Maltodextrina ²	35,763	43,00
Colorante azul	0,075	0,0907
Colorante amarillo	0,153	0,1842
Sabor de vainilla	1,830	2,20
Sucralosa USP	1,248	1,50
Sabor menta ¹	4,574	5,50
Total	200	240,47
1: Comercialmente disponible de Clariant PF en Rothausstr, Suiza		
3: Comercialmente disponible de National Starch en Bridgewater, NJ		

Ejemplo 7: Fabricación de una tableta masticable comparativa comprimida que contiene acetaminofeno

[0131] La mezcla en polvo de placebo para una tableta masticable, que contiene los ingredientes de la Tabla 6, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, color amarillo, sabores, y ácido cítrico se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20 antes de la mezcla. Los materiales tamizados se mezclan con los materiales restantes de la fórmula en la Tabla 6 y se añaden a una botella de plástico de 500 cc y se mezcló extremo sobre extremo durante aproximadamente 3 minutos y se descargó. Los comprimidos se comprimen utilizando dos fuerzas de compresión diferentes de la siguiente manera: las tabletas (a) se comprimen ligeramente en una prensa manual de estación única Carver a 0,7 toneladas métricas (6,86 kN) y las tabletas (b) se comprimieron a 0,25 toneladas métricas (2,45 kN). Las tabletas (b) eran extremadamente friables y frágiles dada la baja cantidad de presión aplicada a la formulación.

Tabla 6: Formulación de mezcla en polvo que contiene acetaminofeno

Ingrediente	G/Lote	Mg/Tableta
Monohidrato de dextrosa	32,284	94,00
Acetaminofeno (revestido) ³	29,989	87,32
Polietilenglicol 4000 ¹	5,152	15,00
Maltodextrina ²	20,607	60,00
Colorante amarillo	0,120	0,35
Sabor naranja	0,343	1,00
Sabor de vainilla	0,515	1,50
Sucralosa USP	0,343	1,00
Povidona reticulada ⁵	2,061	6,00
Óxido de polietileno (grado WSR 303) ⁴	6,869	20,00
Ácido cítrico USP anhidro	1,717	5,00
Total	100	291,17
1: Comercialmente disponible de Clariant PF en Rothausstr, Suiza		
2: Comercialmente disponible de National Starch en Bridgewater, NJ		
3: Acetaminofeno encapsulado recubierto utilizando acetato de celulosa y povidona, utilizando el proceso que se describe en el documento US 4.851.226		
4: Comercialmente disponible de la Dow Corporation en Midland, MI		
5: Comercialmente disponible como Kollidon CL-M de la BASF Corporation en Florham Park, NJ		

Ejemplo 8: Mediciones de densidad de ODT y tabletas comprimidas

[0132] Se midieron tres tabletas de cada uno de los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 7 para determinar la densidad de los comprimidos y comprimidos producidos utilizando el método de la presente invención. La densidad se calculó utilizando el volumen de un cilindro tal como se calcula usando la anchura y el espesor del comprimido dividido por el peso de los comprimidos individuales.

Tabla 8: Mediciones de densidad de la tableta

Ejemplo	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Volumen (mm ³)	Densidad (mg/mm ³)
Ejemplo 3 (1)	379	13,13	5,00	677,0	0,560
Ejemplo 3 (2)	403	13,10	4,97	669,9	0,602
Ejemplo 3 (3)	409	13,03	4,87	649,4	0,630
Ejemplo 4 (1)	347	12,90	4,85	633,9	0,547
Ejemplo 4 (2)	416	12,97	4,96	655,3	0,635
Ejemplo 4 (3)	398	13,06	4,95	663,1	0,600
Ejemplo 5 (1)	419	12,90	5,38	703,2	0,596
Ejemplo 5 (2)	397	13,15	5,32	722,5	0,549
Ejemplo 5 (3)	352	12,87	5,00	650,5	0,541
Ejemplo 6a (1)	399	11,18	3,32	325,9	1,220
Ejemplo 6a (2)	372	11,16	3,06	299,3	1,240
Ejemplo 6a (3)	391	11,18	3,25	319,0	1,230
Ejemplo 6b (1)	433	11,20	4,27	420,7	1,030
Ejemplo 6b (2)	442	11,22	4,35	430,1	1,030
Ejemplo 6b (3)	404	11,18	3,93	385,8	1,050
Ejemplo 7a (1)	364	11,20	3,26	321,2	1,130
Ejemplo 7a (2)	328	11,18	2,94	288,6	1,140
Ejemplo 7a (3)	404	11,17	3,65	357,7	1,130
Ejemplo 7b (1)	413	11,25	4,66	463,2	0,890
Ejemplo 7b (2)	451	11,21	5,00	493,5	0,910
Ejemplo 7b (3)	437	11,22	4,82	476,6	0,920

[0133] Como se muestra en la Tabla 8, los comprimidos ODT de la presente invención (Ejemplos 3, 4 y 5) tienen densidades que oscilan entre 0,541-0,635 mg/mm³, mientras que los comprimidos masticables comparativos de los ejemplos 6 y 7 tuvieron densidades que van desde 0,890 hasta 1,240 mg/mm³. Los comprimidos ODT de la presente invención, por lo tanto, tenían densidades de aproximadamente la mitad de la de los ejemplos comparativos.

Ejemplo 9: Ensayo de desintegración utilizando analizador de textura TA XT Plus

[0134] Se realizó la siguiente prueba utilizando el analizador de textura TA XT Plus, disponible comercialmente de Texture Technologies en Scarsdale, Nueva York. El analizador de textura estaba equipado con una sonda TA-55, y se ajustó a una velocidad de la sonda de 0,1 mm/seg. La tableta individual se colocó en un cilindro graduado de 5 mm, y se colocó sobre el eje corto. 20 gramos de fuerza se aplicó a la tableta a través de la sonda de 5 mm. La fuerza se aplicó y a aprox. 10 ml de agua desionizada a 25°C se añadió para cubrir la tableta. La fuerza se analizó con el tiempo y se analizaron los siguientes comprimidos: los comprimidos del Ejemplo 6a y los comprimidos del Ejemplo 3. Los comprimidos de la presente invención (Ejemplo 3) se desintegraron inmediatamente después de la adición del agua como se indica por la distancia de la sonda, que aumentó de 0 mm a más de 1 mm entre 10 y 20 segundos. Los comprimidos del Ejemplo 6a, que eran representativos de comprimidos masticables, se desintegraron en 84,30 segundos a partir de la adición de agua, medida por el cambio en la pendiente en el analizador de textura, donde comprimidos del Ejemplo 3 se desintegraron completamente en 6,99 segundos de la adición de agua.

[0135] Se entiende que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, que 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.

Reivindicaciones

- 5 **1.** Un procedimiento para fabricar un comprimido que comprende la compactación de una mezcla en polvo en un plato de troquel para formar una forma de tableta, en la que dicha mezcla en polvo comprende un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante fusible, y la aplicación de energía de radiofrecuencia a dicha forma de tableta por un período de tiempo suficiente para ablandar o fundir dicho aglutinante dentro de dicha forma de tableta para formar dicho comprimido.
- 10 **2.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho aglutinante es un aglutinante fusible por RF que tiene un punto de fusión de 40°Cto 140°C.
- 3.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho aglutinante fusible por RF es polietilenglicol.
- 15 **4.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende de 0,01 a 30 por ciento, en peso, de dicho agente farmacéuticamente activo y de 1 a 30 por ciento, en peso, de dicho aglutinante fusible.
- 20 **5.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende además uno o más hidratos de carbono seleccionados de entre el grupo que consiste en monohidrato de dextrosa, manitol, eritritol, dextrosa, lactosa, sorbitol, isomalt, sacarosa, dextratos y maltodextrinas.
- 6.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende de 30 a 95 por ciento, en peso, de dicho uno o más hidratos de carbono.
- 25 **7.** El proceso de la reivindicación 1, en el que la energía de radiofrecuencia se aplica a dicha forma de la tableta dentro de dicho plato de troquel.
- 8.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla de polvos se compacta con una fuerza de menos de 0,3 kiloNewtons.
- 30 **9.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha energía de radiofrecuencia tiene una frecuencia de 1 MHz a 100 MHz.
- 35 **10.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo tiene un tamaño medio de partícula de menos de 500 micras.
- 11.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido se desintegra en la boca cuando se coloca sobre la lengua en menos de aproximadamente 30 segundos.
- 40 **12.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido cumple los criterios de comprimidos bucodispersables según lo definido por el proyecto de orientación de la Food & Drug Administration, según lo publicado de abril de 2007.
- 45 **13.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una dureza de menos de 700 gramos medida utilizando el analizador de textura TA-XT2i que está equipado con una sonda de cara plana de 7 milímetros de diámetro.
- 14.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una densidad de menos de 0,8 g/cc.
- 50 **15.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:
 - (i) introducir dicha mezcla en polvo en una cavidad de formación dentro de dicho plato de troquel;
 - (ii) compactar dicha mezcla en polvo mediante la introducción de al menos una herramienta de conformación en dicha matriz de rollo con una fuerza suficiente de tal manera que se forma una forma de tableta;
 - 55 (iii) aplicar dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma del comprimido, dentro de dicha cavidad de formación para formar dicho comprimido; y
 - (iv) eliminar dicho comprimido desde dicha cavidad de formación.
- 60 **16.** El proceso de la reivindicación 4, en el que dicho procedimiento comprende además la etapa de enfriar dicha tableta en dicha matriz antes de retirar dicho comprimido desde dicho troquel.
- 17.** El proceso de la reivindicación 2, en el que al menos una herramienta formadora emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma de tableta.
- 65 **18.** El proceso de la reivindicación 2, en el que la pletina emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma de tableta.

19. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo se compacta utilizando una herramienta de conformación superior y una herramienta de conformación inferior, y al menos dicha herramienta de conformación superior o herramienta de conformación inferior emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma de tableta.

5 **20.** El proceso de la reivindicación 1, en el que la superficie de dicho comprimido se expone más a la energía infrarroja en la que la mayoría de la longitud de onda de dicha energía infrarroja de 0,5 a 5 micrómetros

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1A

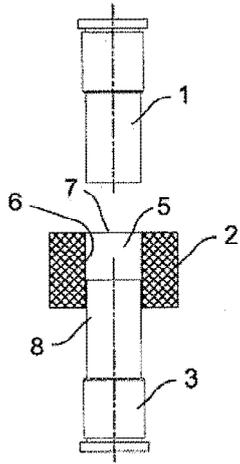


FIG. 1B

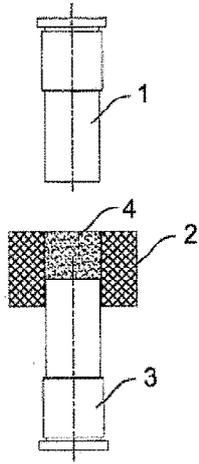


FIG. 1C

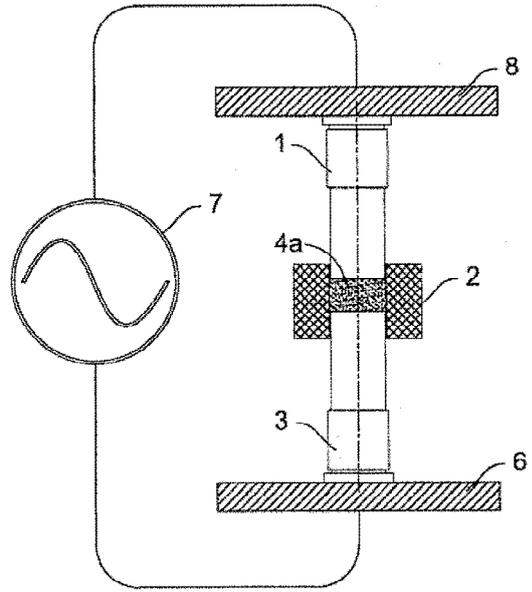


FIG. 1D

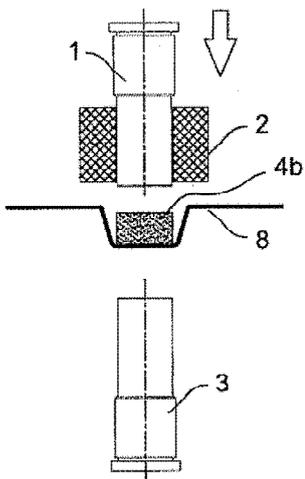


FIG. 1E

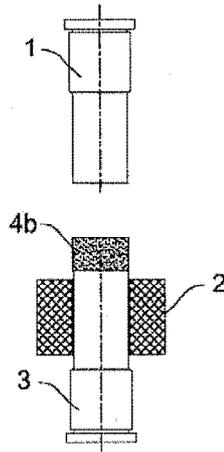


FIG. 1F

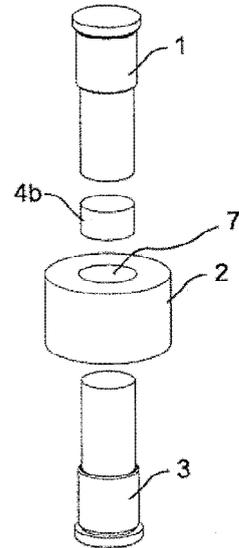


FIG. 2A

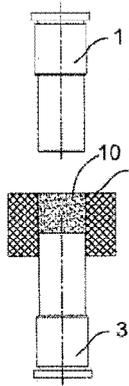


FIG. 2B

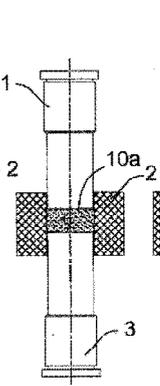


FIG. 2C

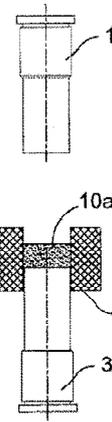


FIG. 2D

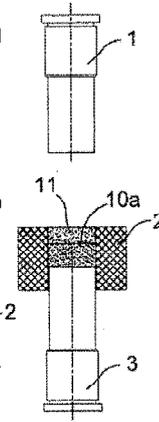


FIG. 2E

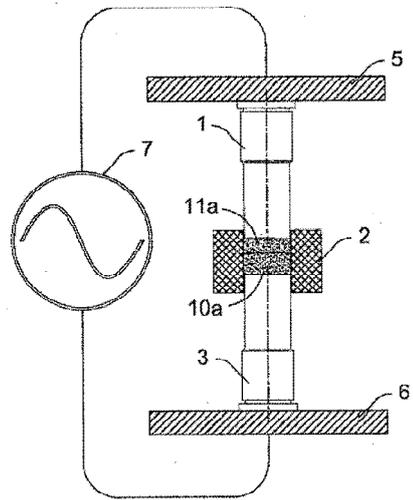


FIG. 2F

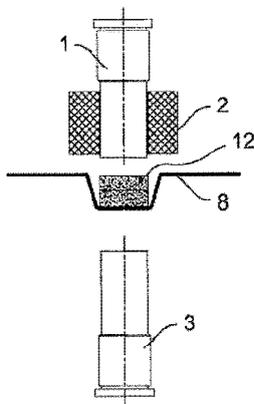


FIG. 2G

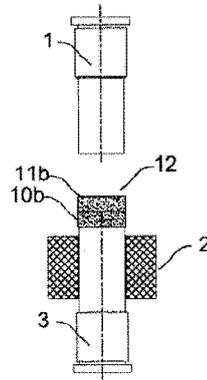
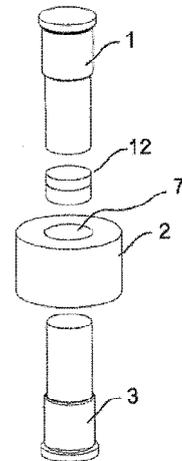


FIG. 2H



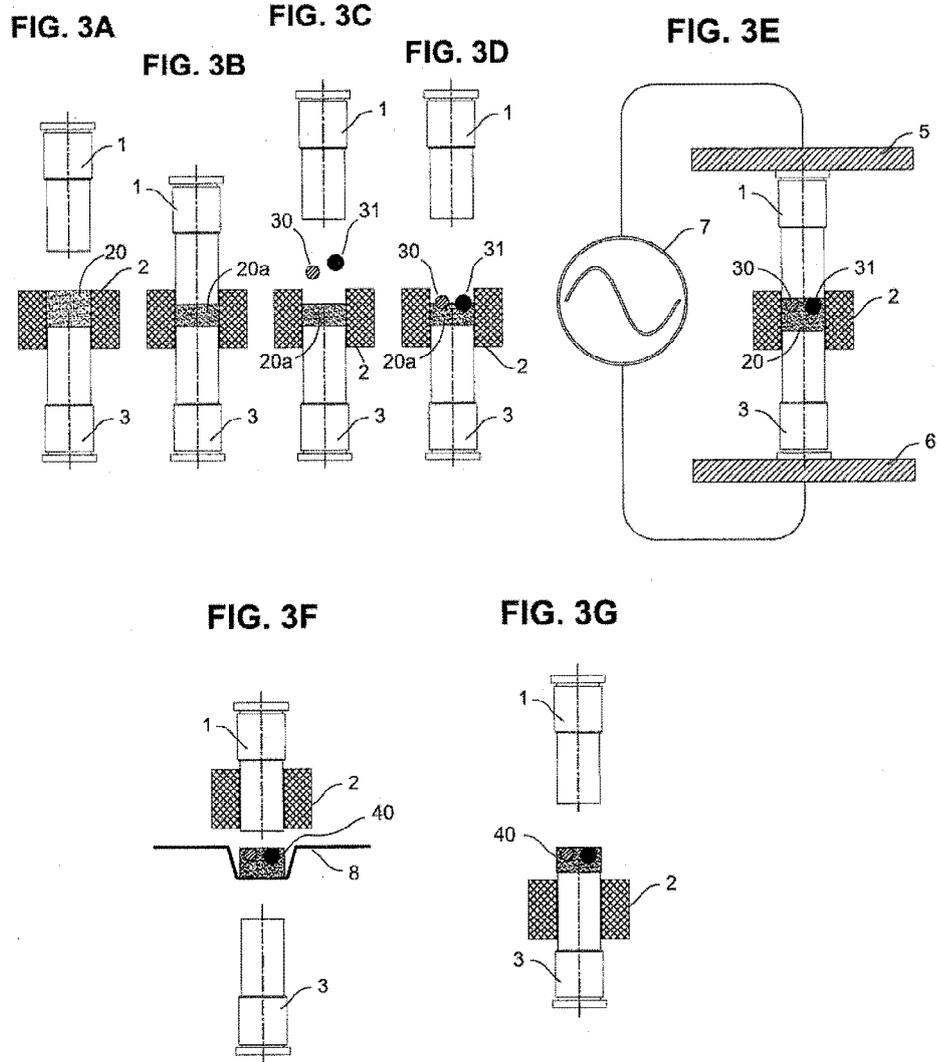


FIG. 4A

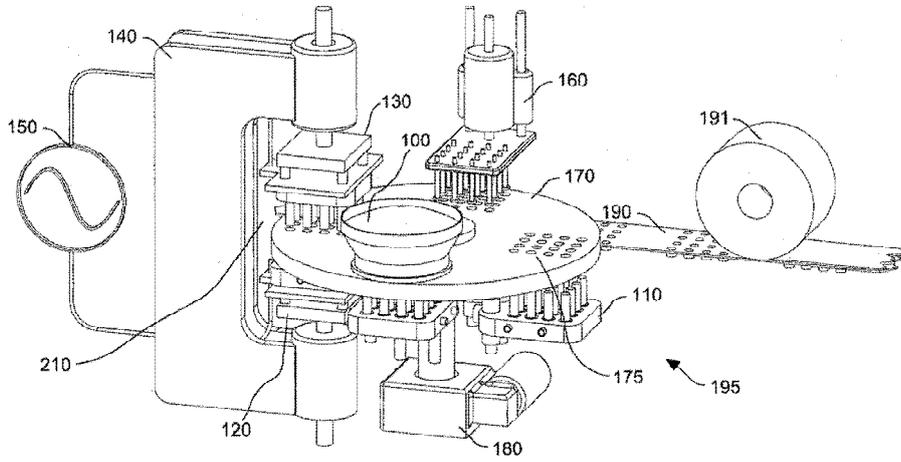


FIG. 4B

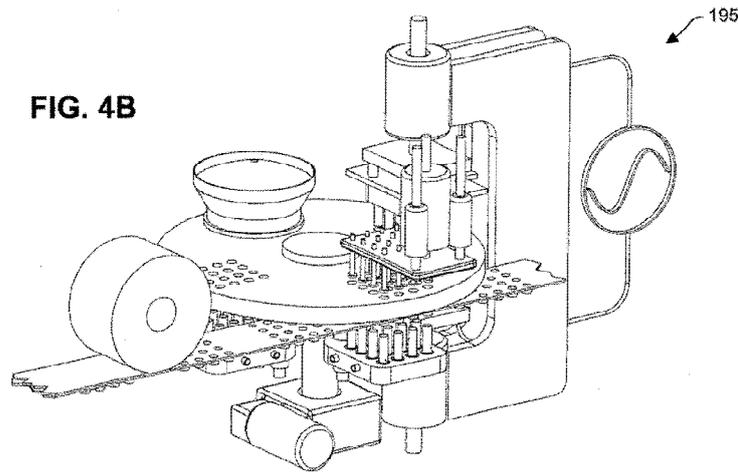


FIG. 5A

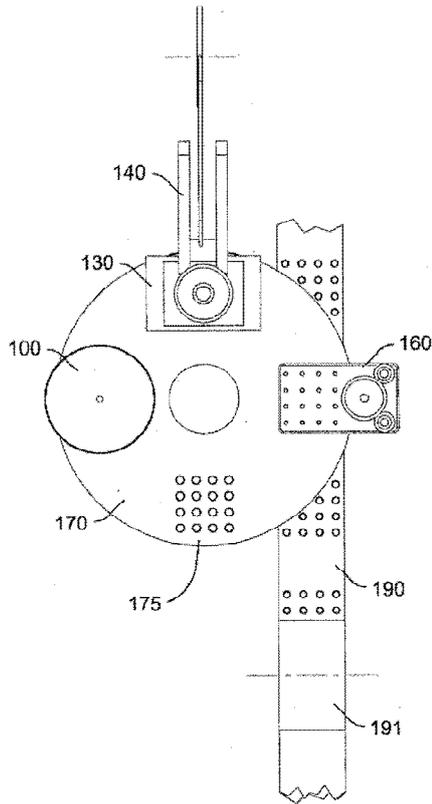


FIG. 5B

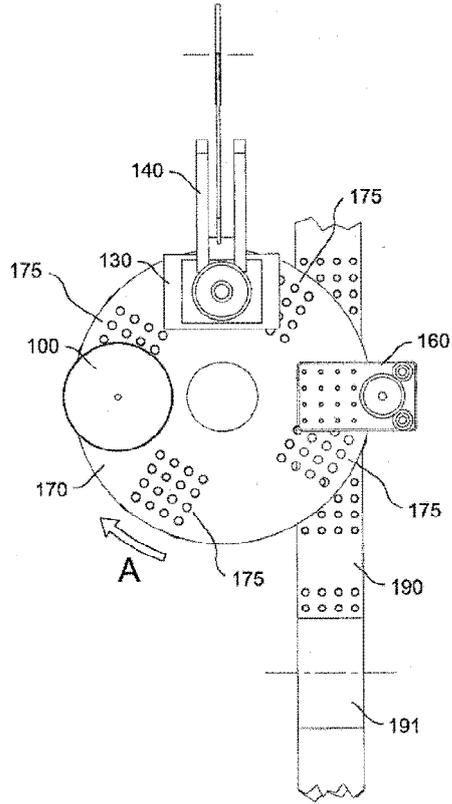


FIG. 6A

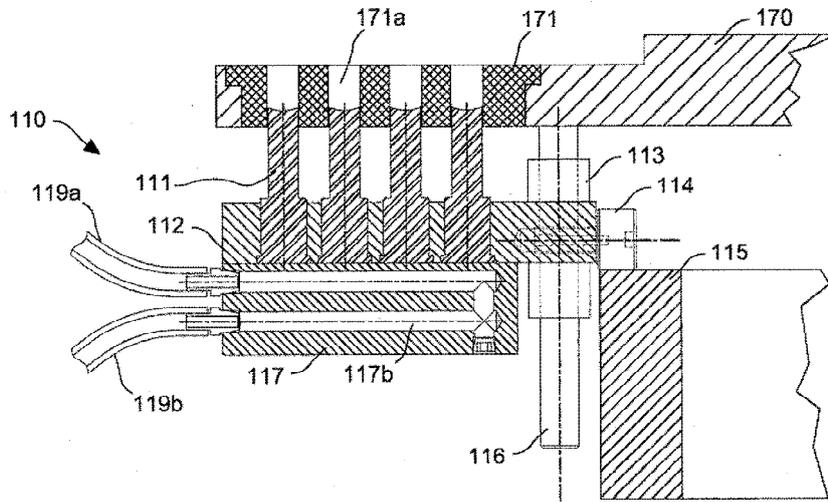


FIG. 6B

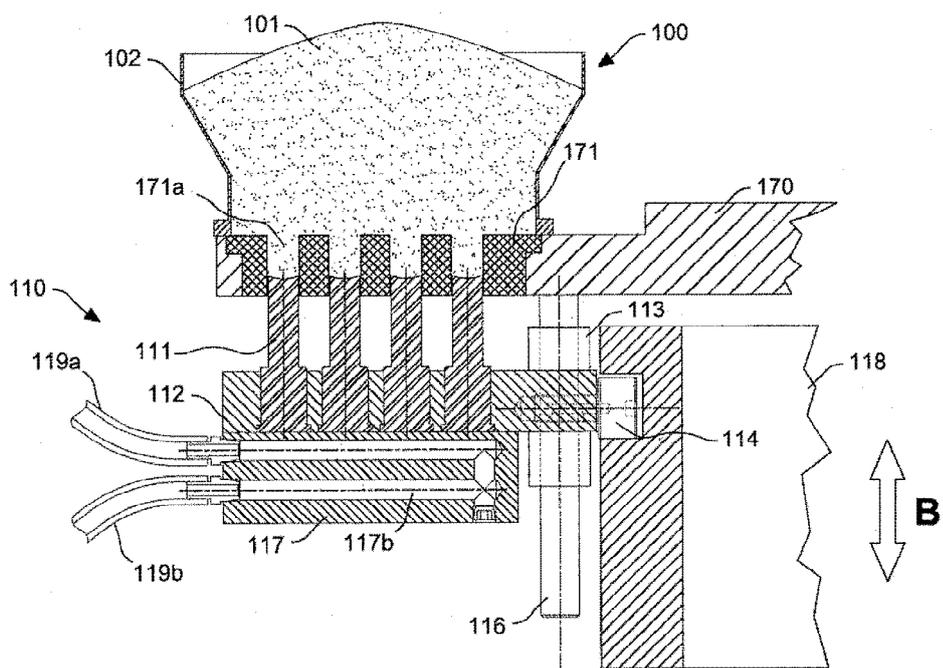


FIG. 7

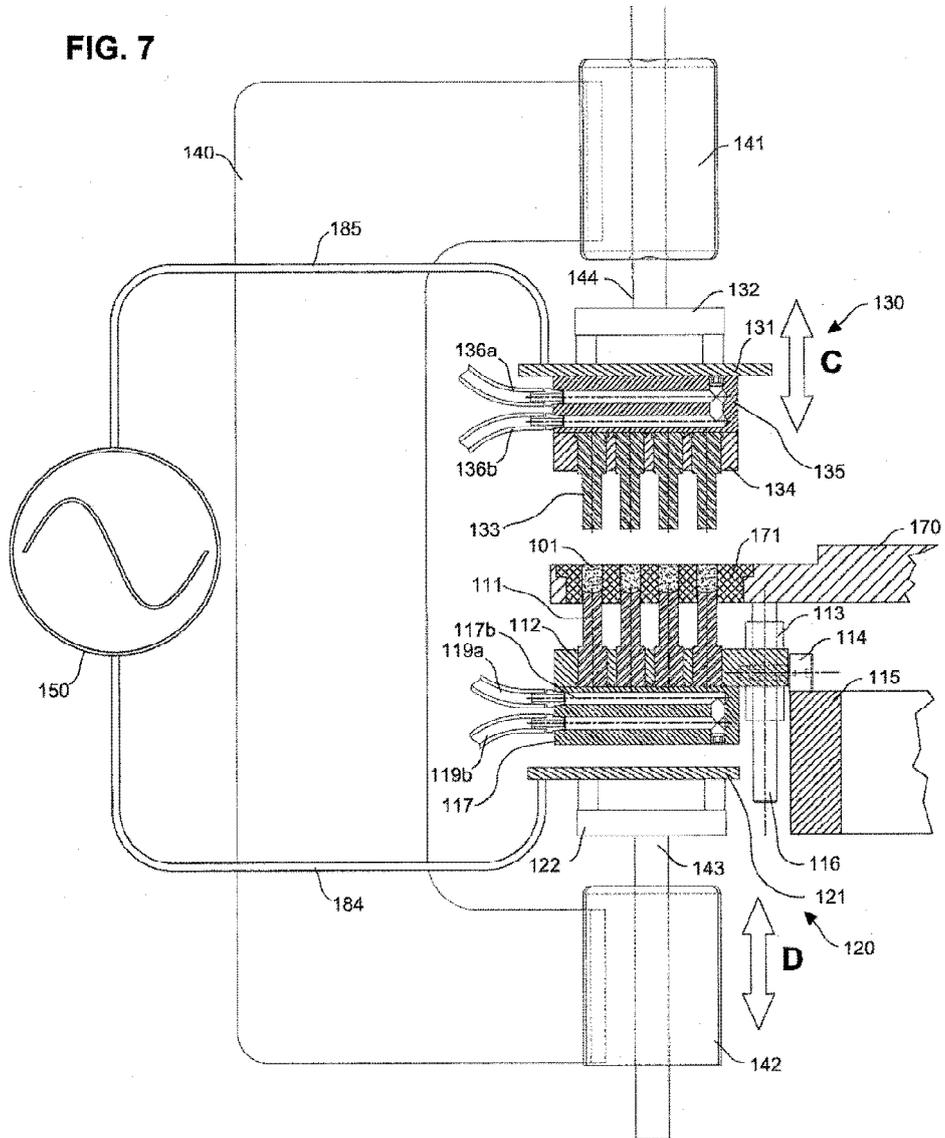


FIG. 8

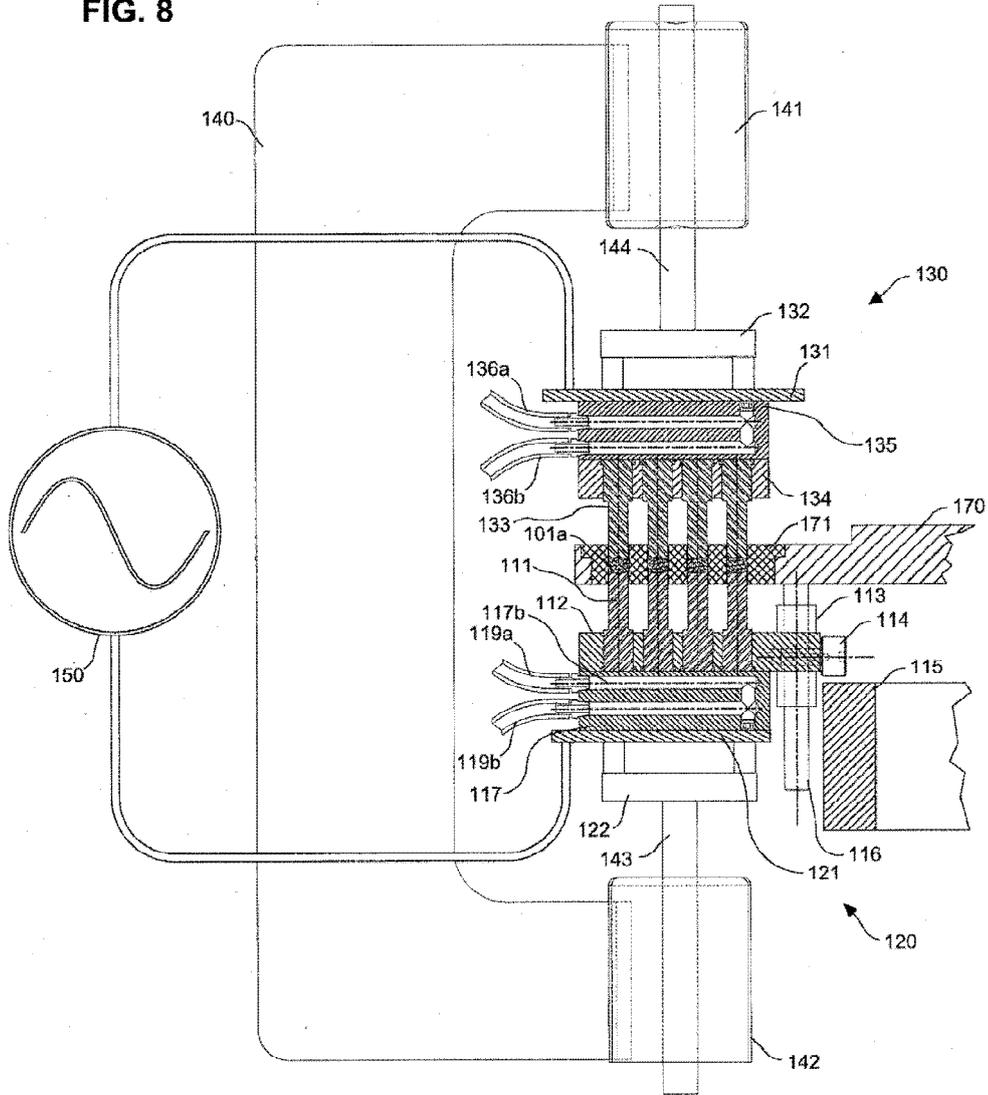


FIG. 9

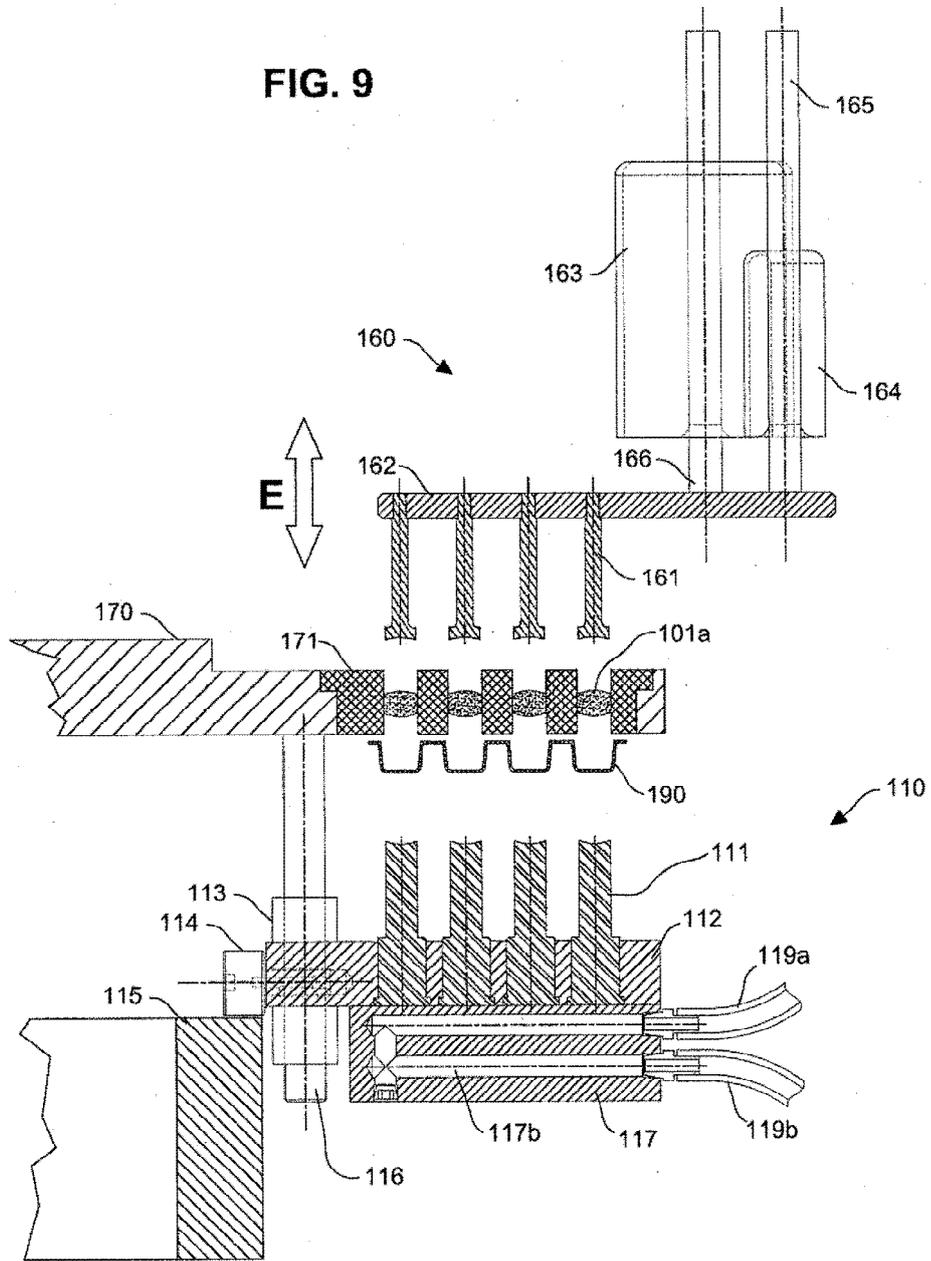


FIG. 10

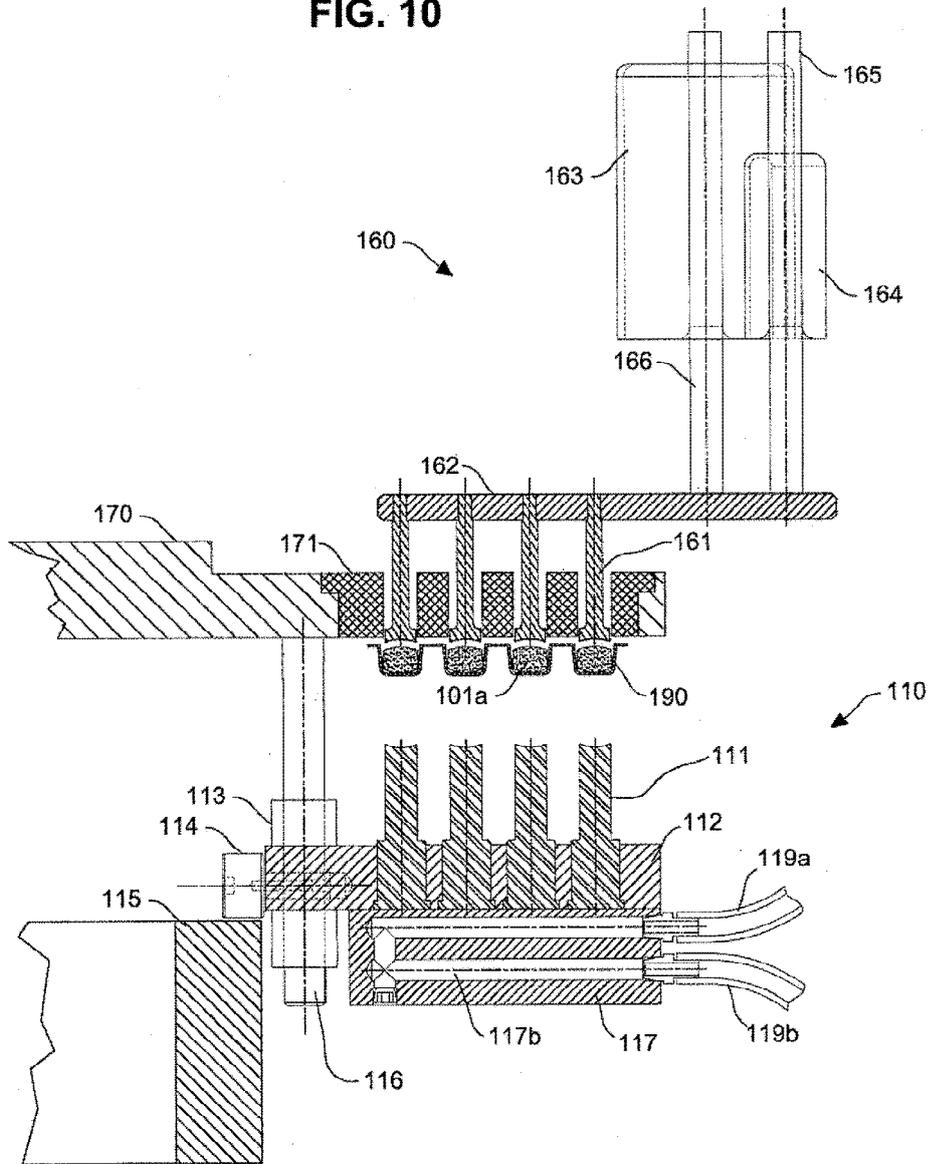


FIG. 11A

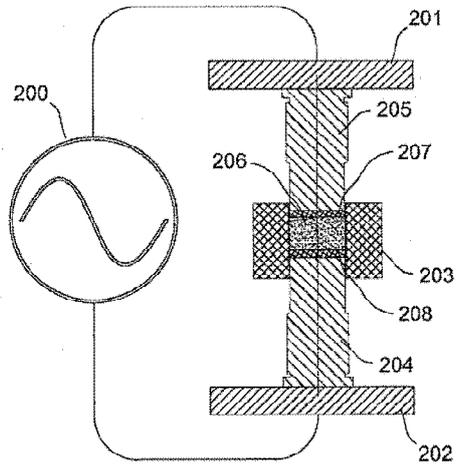


FIG. 11B

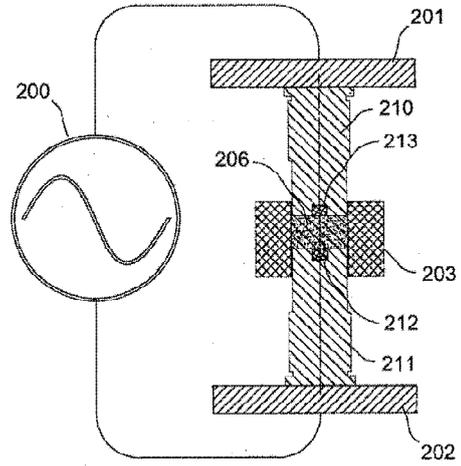


FIG. 11C

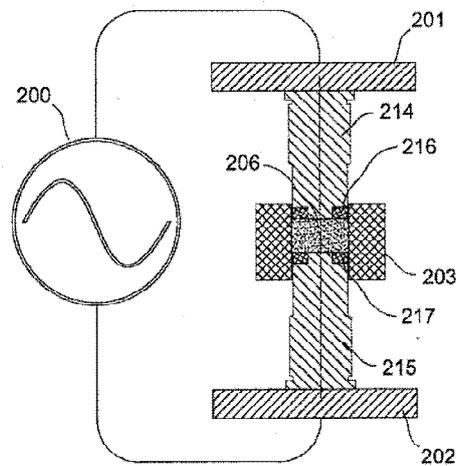


FIG. 11D

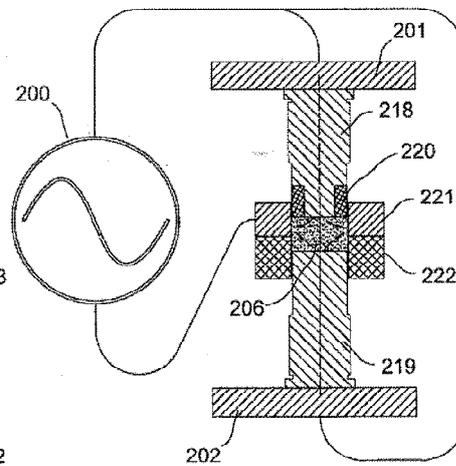


FIG. 12A

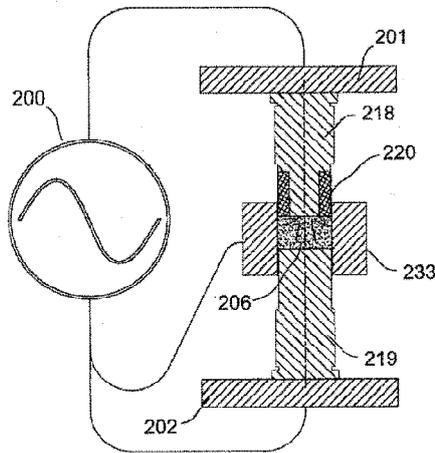


FIG. 12B

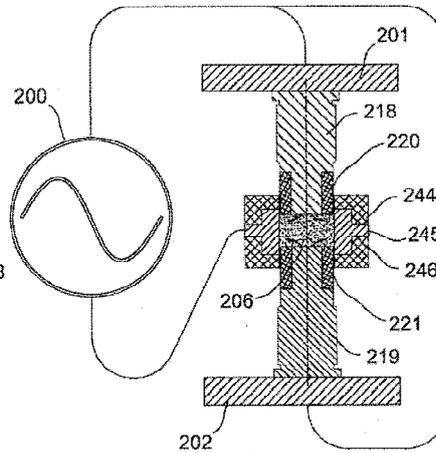


FIG. 12C

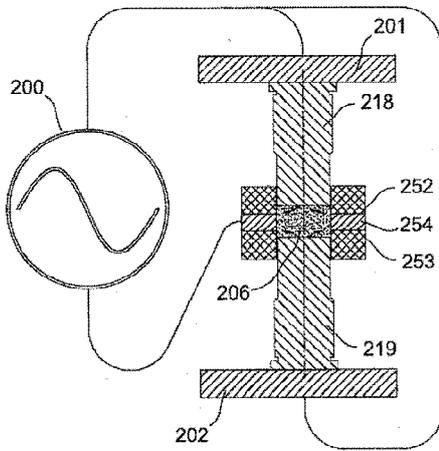


FIG. 12D

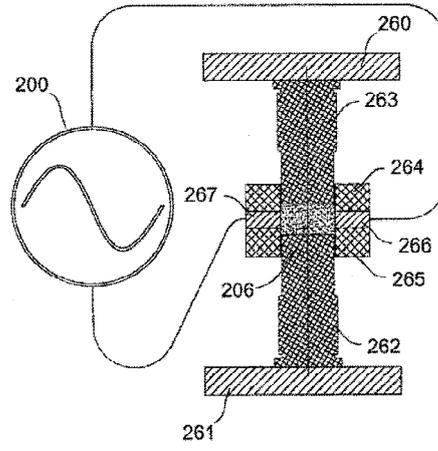


FIG. 13A

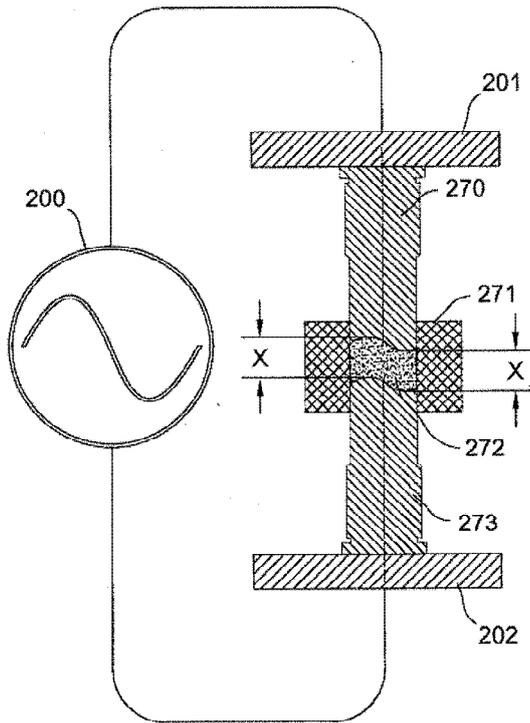


FIG. 13B

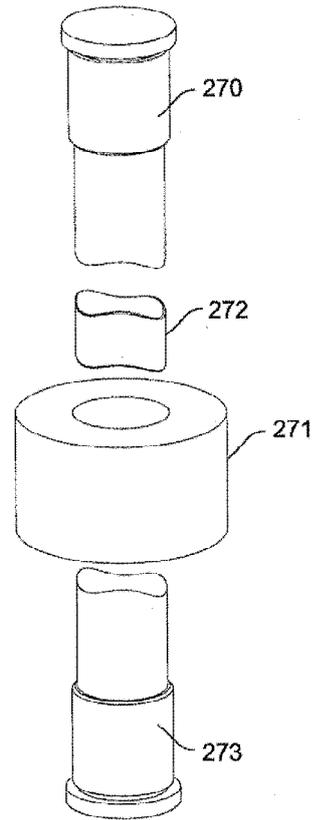


FIG. 14

