

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 122**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

B30B 15/34 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2010 PCT/US2010/049915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11038064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010 E 10762810 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2480201**

54 Título: **Fabricación de comprimidos en un molde usando una mezcla de polvo que contiene material que contiene agua**

30 Prioridad:

28.10.2009 US 255582 P

24.06.2010 US 358167 P

22.09.2010 US 887552

24.09.2009 US 245315 P

17.03.2010 US 314629 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

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 2 643 122 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 comprimidos en un molde usando una mezcla de polvo que contiene material que contiene agua**Descripción**

5

Antecedentes de la invención

10 Los productos farmacéuticos destinados para la administración oral se proporcionan típicamente en forma de comprimidos. Los comprimidos se tragan enteros, se mastican en la boca o se disgregan en la cavidad oral. Los comprimidos blandos que, o bien se mastican o disuelven en la boca se emplean a menudo en la administración de productos farmacéuticos cuando no resulta práctico proporcionar un comprimido para tragar entero. Con los comprimidos masticables, el acto de masticar ayuda a romper las partículas de comprimido a medida que el comprimido se disgrega y puede aumentar la velocidad de absorción por el tracto digestivo. Los comprimidos blandos también son ventajosos cuando es deseable fabricar un agente farmacéuticamente activo disponible por vía tópica en la boca o la garganta, tanto para efectos locales y / o absorción sistémica. Los comprimidos blandos se utilizan también para mejorar la administración del fármaco en pacientes pediátricos y geriátricos. Los comprimidos blandos diseñados para disgregarse en la boca antes de tragar son particularmente útiles para mejorar el cumplimiento de los pacientes pediátricos.

20 Generalmente, los comprimidos blandos se fabrican mediante 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 un molde de una prensa para comprimidos 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 de la formulación. Un comprimido más blando, que se puede morder más fácil, se puede preparar mediante el empleo de presiones de compactación reducidas. El comprimido resultante es más blando, pero también más frágil, quebradizo y fácilmente triturable, y, desventajosamente, puede implicar etapas de procesamiento complejas y costosas. Ejemplos de comprimidos blandos diseñados para disgregarse en la boca sin masticar se divulgan en las patentes de Estados Unidos n.º 5.464.632, 5.223.264, 5.178.878, 6.589.554 y 6.224.905.

30 Hay una necesidad de comprimidos masticables de disgregación oral y estéticamente agra que utilizan máquinas de formación de comprimidos a base de compresión típicamente utilizadas para producir comprimidos duros de alta densidad que se puedan tragar. Cuando se utiliza a fuerzas de compresión bajas, estas máquinas típicamente producen comprimidos altamente friables, que no son lo suficientemente estables durante el empaquetado, envío y almacenamiento. La presente invención se refiere al descubrimiento de un proceso para la fabricación de comprimidos, tales como comprimidos masticables u disgregables por vía oral mediante calentamiento (por ejemplo, calentamiento por radiofrecuencia) de un material que contiene agua que puede utilizar las máquinas de formación de comprimidos de alta velocidad.

Sumario de la invención

40 En un aspecto, la presente invención presenta un proceso para fabricar un comprimido mediante la compactación de una mezcla de polvo en un plato de molde para formar una forma de comprimido, en el que la mezcla de polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un material que contiene agua, y aplicar energía a la forma del comprimido durante un período de tiempo suficiente para calentar el material que contiene agua dentro de la forma de comprimido por encima de su temperatura de deshidratación para formar el comprimido.. En una realización, la energía es energía de radiofrecuencia ("RF").

50 La presente invención también proporciona un comprimido que puede obtenerse mediante el proceso de la invención.

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

Breve descripción de las figuras

55 Las figuras 1A–F son vistas laterales transversales de una realización de la invención que muestra la fabricación de un comprimido 4a de mezcla de polvo 4 dentro de una platina del molde 2.

60 Las figuras 2A–H son vistas laterales transversales de una realización de la invención que muestra la fabricación de un comprimido bicapa 12 de mezclas en polvo 10 y 11 dentro de una platina del molde 2.

Las figuras 3A–F son vistas laterales transversales de una realización de la invención que muestra la fabricación de un comprimido 40 que contiene insertos preformados 30 y 32 de una mezcla de polvo 20 dentro de una platina del molde 2.

Las figuras 4A y 4B son una vista en perspectiva de una máquina divisora rotatoria 195.

65 Las figuras 5A y 5B son vistas superiores de la máquina divisora rotatoria 195 en la posición de reposo.

Las figuras 6A y 6B son vistas en sección del conjunto de herramienta de conformado inferior 110 en la posición

de inicio del ciclo de fabricación.

La figura 7 es una vista en sección a través de la máquina divisora rotatoria de la estación de RF 195 antes de la compactación de la mezcla de polvo 101.

5 La figura 8 es una vista en sección a través de la máquina divisora rotatoria de la estación de RF 195 antes de que muestre la fabricación de comprimidos 101a.

La figura 9 es una vista en sección a través de la estación de eyección del comprimido 160 antes de expulsar los comprimidos 101a.

La figura 10 es una vista en sección a través de la estación de eyección del comprimido 160 después de expulsar los comprimidos 101a en el blíster 190.

10 Las figuras 11A–D son secciones transversales de realizaciones alternativas herramientas de formación y la platina de molde.

Las figuras 12A–D son secciones transversales de realizaciones alternativas herramientas de formación y la platina de molde.

15 La figura 13A es una sección transversal de herramientas de formación que tienen una superficie en forma de onda.

La figura 13B es una vista en perspectiva de herramientas de formación que tienen una superficie en forma de onda.

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

20 La figura 14B es una vista en perspectiva de herramientas de formación que tienen salientes en la superficie.

Descripción detallada de la invención

25 Se cree que un experto en la materia, basándose en la descripción del presente documento, puede utilizar la presente invención plenamente. Las siguientes realizaciones específicas se deben interpretar como meramente ilustrativas. El alcance de la invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

30 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que la invención pertenece entiende habitualmente. Tal como se usa en el presente documento, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

35 Como se ha tratado anteriormente, en un aspecto, la presente invención presenta un proceso para fabricar un comprimido mediante la compactación de una mezcla de polvo en un plato de molde para formar una forma de comprimido, en el que la mezcla de polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un material que contiene agua, y aplicar energía a la forma del comprimido durante un período de tiempo suficiente para calentar el material que contiene agua dentro de la forma de comprimido por encima de su temperatura de deshidratación para formar el comprimido.

Mezcla de polvo

40 Como se ha tratado anteriormente, el comprimido se fabrica mediante compactación de una mezcla de polvo que contiene un agente farmacéuticamente activo (como se trata en el presente documento), un material que contiene agua (como se trata en el presente documento) y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo contiene uno o más excipientes adecuados para la formulación de comprimidos. Entre los ejemplos de excipientes adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, cargas, adsorbentes, disgregantes, lubricantes, 45 deslizantes, edulcorantes, superdisgregantes, agentes saporíferos y aromatizantes, antioxidantes, conservantes, potenciadores de la textura, y sus mezclas. Uno o más de los ingredientes anteriores pueden estar presentes en la misma partícula de la mezcla de polvo.

50 Entre las cargas adecuadas se incluyen, pero no se limitan a los mismos, hidratos de carbono (como se trata en el presente documento) y materiales que se deforman plásticamente insolubles en agua (por ejemplo, celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos), y mezclas de los mismos.

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

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

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

Entre los deslizantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, dióxido de silicio coloidal.

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

Entre los ejemplos de superdisgregantes se incluyen, pero no se limitan a los mismos, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y povidona reticulada (crospovidona). En una realización, el comprimido contiene hasta aproximadamente 5 % en peso de tal superdisgregante.

Entre los ejemplos de agentes saporíferos y aromáticos se incluyen, pero no se limitan a los mismos, aceites esenciales, incluyendo destilaciones, extracciones de disolvente o expresiones en frío de flores cortadas, hojas, cáscara o fruta entera con pulpa que contiene mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias incluyendo soluciones diluidas de aceites esenciales, o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para que coincida con el 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, oporto y vino; tabaco, café, té, cacao, y menta; los zumos de frutas incluyen zumo de frutas expulsado de lavado, fregado, tales como limón, naranja y limón; menta lanza, menta piperita, gaulteria, canela, cacao / cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, semillas de anís (por ejemplo, nueces, cacahuetes, cocos, avellanas, castañas, nueces, colanuts), almendras, pasas; y en polvo, la harina, o partes del material vegetal, incluyendo partes de la planta del tabaco, por ejemplo, género Nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de la nicotina, y el jengibre.

Entre los ejemplos de antioxidantes se incluyen, pero no se limitan a los mismos, tocoferoles, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato, y mezclas de los mismos.

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

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

En una realización de la invención, la mezcla de polvo tiene un tamaño promedio de partícula de menos de 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 micrómetro y 300 micrómetros. Las partículas en este intervalo de tamaño son particularmente útiles para los procesos de compactación directa.

En una realización de la invención, el comprimido puede estar hecho de una mezcla de polvo que está sustancialmente libre de polímeros hidratados. Como se usa en el presente documento, lo que se entiende por "sustancialmente libre" es menor que 5 %, tal como menor que 1 %, tal como menor que 0,1 %, tal como completamente libre (por ejemplo, 0 %). Tal composición es ventajosa para el mantenimiento de un perfil redisolución de liberación inmediata, minimizar los costes de procesamiento y del material, y proporcionar disponibilidad una estabilidad física y química óptima del comprimido.

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 las mismas, 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 ninguno.

Material que contiene agua

El polvo en mezcla / comprimido de la presente invención incluye al menos un material que contiene agua. Entre los ejemplos de materiales que contienen agua se incluyen, pero no se limitan a, materiales en los que el agua está unida químicamente al material (por ejemplo, una sal de hidrato o azúcar hidratado), materiales en los que el agua es adsorbida o absorbida al material (por ejemplo, material poroso, tal como sílices y microesponjas), y materiales que tienen agua encapsulada en su interior (por ejemplo, cápsulas rellenas de líquido).

En una realización, la mezcla de polvo / comprimido contiene al menos una sal hidratada. Entre los ejemplos de sales hidratadas se incluyen, pero no se limitan a los mismos, sulfato de sodio hidrato, carbonato de sodio hidrato, cloruro de calcio hidrato, hidrógeno fosfato de sodio hidrato y mezclas de los mismos. En una realización, la sal hidratada tiene un peso molecular de aproximadamente 150 a aproximadamente 400 Daltons, tal como de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 Daltons.

En una realización, la mezcla de polvo / comprimido contiene al menos un azúcar hidratada. Entre los ejemplos de azúcares hidratados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, dextrosa monohidrato.

5 En una realización, la mezcla de polvo / comprimido contiene al menos un material en el que el agua es adsorbido o absorbido en el material. Entre los ejemplos de tales materiales se incluyen, pero no se limitan a los mismos, sílices ahumadas; sílices coloidales tales como dióxido de silicio coloidal; silicatos tales como silicato de calcio, silicato de aluminio, metasilicato de aluminio y magnesio (tal como NEUSILIN, US-2 de Fuji Chemical Ltd) y silicato de magnesio; arcillas; zeolitas; y veegum.

10 En una realización, la mezcla de polvo / comprimido contiene al menos una cápsula llena de líquido. En una realización adicional, el agua se libera de la cápsula en caso de rotura, en la que dicha rotura se debe a la adición de energía.

15 El material(s) que contiene(n) agua puede(n) estar presente(s) 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 1 por ciento a aproximadamente 30 por ciento, tal como de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de la mezcla de polvo / comprimido.

20 **Hidrato de carbono**

En una realización, la mezcla de polvo / comprimido contiene al menos un hidrato de carbono. El hidrato de carbono puede (i), tras el contacto con el agua liberada del material que contiene agua, contribuir a la unión de la mezcla de polvo en un comprimido, (ii) mejorar la capacidad de disolución y sensación en la boca del comprimido, (iii) ayudar en la distribución del material que contiene agua a través de un área de superficie más ancha y (iv) diluir y amortiguar el agente farmacéuticamente activo. Entre los ejemplos de hidratos de carbono se incluyen, pero no se limitan a los mismos, hidratos de carbono solubles en agua compresibles, tales como azúcares (por ejemplo, dextrosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa y lactosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz), alcoholes del azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol, lactitol y xilitol) e hidrolizados de almidón (por ejemplo, dextrinas, y maltodextrinas).

30 El o los hidratos de carbono pueden estar presentes 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 de la mezcla de polvo / comprimido. En una realización, la mezcla de polvo / comprimido está sustancialmente libre (por ejemplo, completamente libre) de un material aglutinante de reacción con agua o aglutinante fundible, de forma que el hidrato de carbono actúa fundiendo la forma de dosificación tras la adición de la energía (por ejemplo, la energía de RF). En esta realización sustancialmente libre se define como menos de 0,1 por ciento, tal como 0 %.

40 **Material aglutinante que reacciona con agua**

En una realización, la mezcla de polvo / comprimido de la presente invención incluye al menos un material aglutinante que contiene agua. Lo que se entiende por un material aglutinante que reacciona con agua es un material que reaccionará o se hidratará tras el contacto con agua (por ejemplo, liberada del material que contiene agua después de la adición de la energía) y ayudará a la unión la mezcla de polvo en un comprimido. Entre los ejemplos de tales materiales se incluyen, pero no se limitan a, polímeros hidratantes e hidrocoloides. Entre los polímeros hidratantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, almidón, almidón modificado, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Entre los hidrocoloides adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, gelatina, goma gellan, carragenano, y pectina.

50 **Aglutinante fundible**

En una realización, la mezcla de polvo / comprimido de la presente invención incluye al menos un aglutinante fundible. En una realización, el aglutinante fundible 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 del o los aglutinantes fundibles tiene como resultado la sinterización de la forma del comprimido a través de la unión del aglutinante ablandado o fundido con el agente farmacéuticamente activo y / u otros ingredientes dentro de la mezcla de polvo compactada.

60 En una realización, el aglutinante fundible es un aglutinante fundible por RF. Lo que se entiende por un aglutinante fundible por RF es un aglutinante sólido que puede ablandarse o fundirse tras la exposición a la energía de RF. El aglutinante fundible por RF típicamente es polar y tiene la capacidad de volver a endurecerse o solidificarse tras el enfriamiento.

65 En una realización, el aglutinante fundible no es un aglutinante fundible por RF. En tal realización, la mezcla de polvo contiene un excipiente que se calienta por exposición a la energía de RF (por ejemplo, un excipiente polar), de manera que el calor resultante puede ablandar o fundir el aglutinante fundible. Entre los ejemplos de tales

excipientes se incluyen, pero no se limitan a los mismos, líquidos polares tales como agua y glicerina; metales en polvo y sales de metales, tales como hierro en polvo, cloruro de sodio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio; ácido esteárico; y estearato de sodio.

5 Entre los ejemplos de aglutinantes fundibles adecuados se 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; monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos; fosfolípidos; alcohol cetílico; ceras tales como cera de carnauba, cera de esperma de ballena, 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, glicéridos de lauroil macrogol-32 y glicéridos de estearoil macrogol-32; óxidos de polietileno; y ésteres de sacarosa.

15 En una realización, el aglutinante fundible es un aglutinante fundible por RF y el aglutinante fundible por RF es un polietilenglicol (PEG), tal como PEG-4000. Un aglutinante fundible por RF particularmente preferente es PEG que tiene al menos 95 % en peso de las partículas de PEG inferior a 100 micrómetros (medido por medios convencionales, tales como dispersión luminosa o láser o análisis de tamizado) y un peso molecular entre 3000 y 8000 Daltons.

20 En una realización, el aglutinante fundible es hidratado. En una realización adicional, después de la adición de la energía del aglutinante fundible libera el agua en la mezcla de polvo. En una realización, el aglutinante fundible hidratado incluye hasta 60 por ciento, tal como hasta aproximadamente 50 por ciento, en peso de agua.

25 El o los aglutinantes fundibles pueden estar presentes a nivel de alrededor de 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 de polvo / comprimido.

Agente farmacéuticamente activo

30 La mezcla de polvo / comprimido de 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 Food and Drug Administration, Agencia Europea de Medicamentos, o cualquier entidad sucesora de las mismas, para el tratamiento oral de una afección o enfermedad. Entre los agentes farmacéuticamente activos se incluyen, pero no están limitados a los mismos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, antibacterianos, antivirales y antifúngicos), antidepresivos, agentes anti diabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes de tratamiento cardiovascular (por ejemplo, estatinas), agentes de tratamiento del sistema nervioso central, supresores de la tos, descongestivos, diuréticos, expectorantes, agentes de tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes de tratamiento de la osteoporosis, estimulantes, nicotina, y sedantes.

40 Entre los ejemplos de agentes de tratamiento gastrointestinal adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos: Antiácidos, tales como agentes farmacéuticamente activos que contienen aluminio (por ejemplo, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato sódico dihidroxialuminio y fosfato de aluminio), agentes farmacéuticamente activos que contienen bicarbonato, agentes farmacéuticamente activos que contienen bismuto (por ejemplo, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrito de bismuto), agentes farmacéuticamente activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), glicina, agentes farmacéuticamente activos que contienen magnesio (por ejemplo, magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), agentes farmacéuticamente activos que contienen fosfato (por ejemplo, fosfato de aluminio y fosfato de calcio), agentes farmacéuticamente activos que contienen potasio (por ejemplo, bicarbonato de potasio), agentes farmacéuticamente activos que contienen sodio (por ejemplo, bicarbonato de sodio), y silicatos; laxantes, tales como ablandadores de heces (por ejemplo, docusato) y laxantes estimulantes (por ejemplo, bisacodilo); antagonistas de receptores H₂, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de las bombas de protones, tales como omeprazol, dexansoprazol, 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, y metronidazol; antidiarreicos, tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; analgésicos, tales como mesalamina; antieméticos, tales como ondansetrón, ciclizina, difenihidroamina, dimenhidrinato, meclizina, promethazina e hidroxizina; bacterias probióticas, incluyendo, aunque sin limitaciones, lactobacilos; lactasa; racecadotril; y antiflatulentos, tales como polidimetilsiloxanos (por ejemplo, dimeticona y simeticona, incluyendo los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 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.

65 Entre los ejemplos de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno) e inhibidores de la COX, tales como

celecoxib; acetaminófono; ácido acetilsalicílico; derivados del ácido acético, tales como indometacina, diclofenaco, sulindac y tolmetina; derivados del ácido fenámico, tales como ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y; derivados del ácido bifencilcarboxílico, tales como diflunisal y flufenisal; y oxicams, tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam y meloxicam; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

Entre los ejemplos de relajantes musculares se incluyen, pero no se limitan a los mismos, ciclobenzaprina y metaxalona clorzoxazona, orfenadrina, y metocarbamol; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los ejemplos de estimulantes se incluyen, pero sin limitaciones a la misma, cafeína.

Entre los ejemplos de sedantes se incluyen, pero no se limitan a los mismos, ayudas del sueño, tales como antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina), eszopiclona y zolpidem, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los ejemplos de supresores del apetito se incluyen, pero no se limitan a los mismos, fenilpropanolamina, fentermina y dietilcatinona, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Entre los ejemplos de estatinas adecuadas se incluyen, pero no se limitan a las mismas, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo incluido dentro de la pastilla se selecciona de entre fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminófono, cetirizina, aspirina, nicotina, ranitidina, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, simeticona, clorfeniramina, metocarbamol, clofedianol, ácido ascórbico, pectina, diclonina, benzocaína y mentol, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se ha tratado 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 sales básicas / catiónicas. Entre las sales ácidas / aniónicas farmacéuticamente se incluyen, pero sin limitaciones a las mismas, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietyoduro. Entre las sales básicas / catiónicas farmacéuticamente aceptables se incluyen, y no están limitadas a las mismas, aluminio, benzatrina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y cinc.

Como se ha tratado anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de profármacos de los agentes farmacéuticamente activos. En general, tales profármacos serán derivados funcionales del agente farmacéuticamente activo, que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el agente farmacéuticamente activo requerido. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivadas de los compuestos descritos.

Cuando los agentes farmacéuticamente activos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden, en consecuencia, existir como enantiómeros. Cuando los agentes farmacéuticamente activos poseen dos o más centros quirales, puede existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los agentes farmacéuticamente activos pueden existir en forma de polimorfos y, como tales, se pretende incluirlos en la presente invención. Además, algunos de los agentes farmacéuticamente activos pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o disolventes orgánicos habituales y también se pretende abarcar dichos solvatos dentro del alcance de la presente invención.

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, deben considerarse el agente farmacéuticamente activo en particular que se esté administrando, las características de biodisponibilidad del agente farmacéuticamente activo, el régimen de dosis, la edad y peso del paciente, y otros factores, como se sabe en la materia.

El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en diversas formas. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo se puede dispersar 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 recubiertas. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas, las partículas (recubiertas o no recubiertas) tienen típicamente un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 micrómetros. En una realización, dichas partículas son cristales que tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización, las partículas son gránulos o pellas que tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrómetros, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 micrómetros.

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. Las técnicas de granulación se pueden usar para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula de los agentes farmacéuticamente activos para que sea más adecuado para la compactación o recubrimiento posterior. Entre los aglutinantes adecuados para la fabricación de la granulación se incluyen, pero no se limitan a los mismos, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden fabricarse mediante cogranulación del agente(s) farmacéuticamente activo(s) con partículas de sustrato adecuadas mediante cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Entre los ejemplos de tal método de granulación se incluyen, pero no se limitan a los mismos, granulación en húmedo de alta cizalladura y granulación en lecho fluido, tal como granulación en lecho fluido rotatorio.

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 recubrimientos enmascaradores del sabor adecuados se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 4.851.226, la patente de Estados Unidos N.º 5.075.114 y la patente de Estados Unidos N.º 5.489.436. También se pueden emplear agentes farmacéuticamente activos enmascaradores del sabor disponibles comercialmente. Por ejemplo, las partículas de acetaminófono, que están encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación, se pueden usar en la presente invención. El acetaminófono encapsulado por coacervación puede adquirirse comercialmente en Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o en Circa Inc. (Dayton, Ohio).

En una realización, el comprimido incorpora partículas recubiertas de liberación modificada (por ejemplo, partículas que contienen al menos un agente farmacéuticamente activo que transportan las propiedades de liberación modificada de dicho agente). Tal como se usa en el presente documento, "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 los mismos, 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 en comparación con la dosificación del (los) mismo(s) comprimido(s) convencionales. 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.

Ejemplos de materiales hidrófilos hinchables y erosionables para su uso como excipiente modificador de la liberación para su uso en el recubrimiento de liberación modificada incluyen derivados de celulosa hinchables en agua, polialquilenglicoles, óxidos de polialquilenos termoplásticos, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas y almidones gelificantes. Entre los ejemplos de derivados de celulosa hinchables en agua se incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa

(HPMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropiletilcelulosa. Entre los ejemplos de polialquilenglicoles se incluyen polietilenglicol. Entre los ejemplos de óxidos de polialquileo termoplásticos adecuados se incluyen poli(óxido de etileno). Entre los ejemplos de polímeros acrílicos se incluyen copolímero de metacrilato de potasio divinilbenceno, polimetilmetacrilato y homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulados de alto peso molecular.

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 entérica, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa; resinas naturales, tales como goma laca y zeína; derivados de acetato entérico, tales como ftalato de poli (acetato de vinilo), acetato ftalato de celulosa y acetaldehído acetato de dimetilcelulosa; y derivados de acrilato entérico, tales como, por ejemplo, polímeros basados en polimetacrilato, tales como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (disponible en Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial EUDRAGIT S) y poli (ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 disponible en Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial EUDRAGIT L).

En una realización, el agente farmacéuticamente activo se recubre con una combinación de un polímero formador de película insoluble en agua (tal como, pero sin limitación, acetato de celulosa o etilcelulosa) y un polímero soluble en agua (tal como, pero sin limitación, povidona, copolímeros polimetacrílicos tales como los vendidos con la marca comercial Eudragit E-100 de Rohm America, e hidroxipropilcelulosa). En esta realización, la proporción 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 de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble en agua y el porcentaje en peso del recubrimiento en peso de la partícula enmascarada con sabor a recubrimiento es de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En una realización, el recubrimiento que se usa en la partícula recubierta del agente farmacéuticamente activo está sustancialmente exento de un material (tal como polietilenglicol) que se funde por debajo de 85 °C, con el fin de evitar dañar la integridad del recubrimiento durante el la etapa de calentamiento de RF.

En una realización, uno o más agentes farmacéuticamente activos o una porción del agente farmacéuticamente activo pueden estar unidos a una resina de intercambio iónico con el fin de enmascarar el sabor del agente farmacéuticamente activo o liberar el principio activo de una manera de liberación modificada.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es capaz de disolverse en contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo dentro del comprimido cumplen las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata, incluyendo el agente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, para los comprimidos de acetaminógeno, la USP 24 especifica que en tampón de fosfato a pH 5,8, usando el aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, se libera al menos el 80 % del acetaminógeno contenido en el comprimido en un plazo de 30 minutos después de la dosificación y, para comprimidos de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en tampón de fosfato a pH 7,2, usando el aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, se libera al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en el comprimido en un plazo de 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, controlan, sostienen, prolongan, retardan, prolongan, retrasan y similares.

En una realización, el tamaño de partícula del agente farmacéuticamente activo hace que estén presentes más espacios vacíos en el comprimido, en el que un mayor tamaño de partícula del agente farmacéuticamente activo requiere posteriormente un nivel inferior del material que contiene agua. En una realización, el tamaño medio de partícula del hidrato de carbono es superior a 100 micrómetros, el agente farmacéuticamente activo o agente(s) farmacéuticamente activo(s) recubierto(s) son superiores al 50 % en peso de la mezcla de polvo/comprimido y el material que contiene agua es de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 % en peso de la mezcla de polvo/comprimido. En una realización, en la que el tamaño medio de partícula de la mezcla de polvo es de aproximadamente 100 micrómetros y aproximadamente 300 micrómetros, por lo que el material que contiene agua es de aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 % en peso de la mezcla de polvo/comprimido.

El punto de fusión del agente farmacéuticamente activo puede tener un impacto sobre la temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento y el tipo de material que contiene agua utilizado. En una realización, la temperatura de deshidratación del material que contiene agua es menor que el punto de fusión del agente farmacéuticamente activo. En otra realización, el punto de fusión del agente farmacéuticamente activo es igual o inferior a la temperatura de deshidratación del material que contiene agua. En una realización, la temperatura de calentamiento está por encima de la temperatura de deshidratación en fusión del material que contiene agua y por debajo del punto de fusión del agente farmacéuticamente activo. En una realización en la que el ibuprofeno es el agente farmacéuticamente activo, el material que contiene agua se calienta de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C. En una realización, el agente farmacéuticamente activo es el material aglutinante que reacciona con el agua.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo está en forma de una partícula que está recubierta con el

material aglutinante que reacciona con el agua.

La susceptibilidad a la energía de RF del agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, para fundir o degradar) puede tener un impacto sobre el tipo de energía y/o la temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento, así como sobre el tipo de compuesto que contiene agua utilizado.

En una realización, el procesamiento del comprimido está libre de una etapa de granulación en estado 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 del comprimido

En una realización, la mezcla de polvo se alimenta al molde de comprimidos de un aparato que aplica presión para formar la forma del comprimido (por ejemplo, mediante compactación ligera, tal como apisonamiento). Se puede usar cualquier aparato de compactación adecuado incluyendo, pero sin limitaciones, una prensa de comprimidos unitaria o rotatoria convencional. En una realización, se puede dar la forma del comprimido mediante compactación usando una prensa rotatoria para comprimidos (por ejemplo, las comercializadas por 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 ha extraído de la prensa para comprimidos. En otra realización, la forma del comprimido se calienta dentro de la prensa para comprimidos.

En una realización, para obtener la característica deseada de un comprimido de disgregación oral, la construcción del comprimido puede ser muy porosa, usar una cantidad mínima de aglutinante y/o tener una densidad baja. Por tanto, dichos comprimidos son algo frágiles y blandos. En una realización preferente, se desea un mínimo de fuerza de apisonamiento/compactación para conseguir la propiedad de disgregación oral (baja densidad). Los experimentos han determinado que la compactación de fuerza baja sin aplicación de energía de RF producía comprimidos muy frágiles que no podían soportar las fuerzas de manipulación de material requeridas en la fabricación.

En la mayoría de los procesos o máquinas termodinámicas, la fuente de calor y el disipador de calor son dos máquinas o etapas distintas que requieren que el material sea transferido de un aparato al otro. En la fabricación de los comprimidos de la presente invención, la energía debe añadirse al comprimido para conseguir el efecto de unión y después debe retirarse del producto para solidificar y fortalecerlo para su embalaje y uso final de manipulación. Una de las características únicas e imprevistas 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 experimentos iniciales, la herramienta metálica de conformado (por ejemplo, un punzón de molde) que estaba a temperatura ambiente extraía tanto calor de la forma de comprimido tratado (debido a su alta conductividad térmica) que la superficie del comprimido resultante era inaceptable debido a la hecho de que no se había producido una fusión uniforme dentro de la mezcla de polvo. El comprimido resultante tenía un núcleo bien formado, pero la superficie era un polvo suelto no unido y poco conformado que no se adhería al resto del comprimido. Para corregir esta pérdida térmica, en una realización, se añade calor a las herramientas de conformado para conseguir una sinterización adecuada en la superficie así como en el centro del comprimido.

Para explotar este efecto térmico único, las mezclas en polvo también se pueden elegir por sus propiedades térmicas y conductividad térmica y calor específico, de tal manera que las partículas de mezcla de polvo mismas se convierten en disipadores de calor. En una formulación de ODT típica, los aglutinantes pueden constituir menos del 10 % de la mezcla. El 90 % restante de los materiales actúa como un disipador de calor que elimina rápidamente el calor una vez que se elimina la energía (por ejemplo, la energía de RF). El resultado deseable de esto es que el tiempo total del proceso puede ser de solo unos pocos segundos y que el comprimido no necesita ser transferido desde la platina del molde durante el proceso crítico de apisonamiento y calentamiento. La platina del molde puede funcionar como un aparato de manipulación de material, así como una herramienta de conformado térmico. Esto es particularmente ventajoso para el éxito de la fabricación de comprimidos de disgregación oral frágiles.

En una realización, la etapa de compactación (por ejemplo, apisonamiento) que tiene lugar antes de la adición de la energía (por ejemplo, energía de RF) utiliza una fuerza de compactación que es menor que la fuerza requerida para comprimir un comprimido masticable o tragable. 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, la energía se aplica mientras la mezcla de polvo está bajo tal fuerza.

En una realización, la etapa de compactación se produce de una manera indexada, donde un conjunto de comprimidos se compacta simultáneamente, antes de girar 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 (por ejemplo, energía de RF) se produce en una estación de indexación distinta. En otra realización, está presente una tercera estación de indexación en la que se produce la expulsión del comprimido o múltiples comprimidos, en el que la herramienta de conformado inferior se eleva a través y hasta la superficie del molde. 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 conformado superiores. En una realización, se expulsan múltiples comprimidos simultáneamente y se separan de la superficie de la estación de indexación y se eliminan mediante una barra portadora.

5 En otra realización, la forma del comprimido puede prepararse mediante los métodos y el aparato de compactación descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20040156902. Específicamente, la forma del comprimido se puede hacer utilizando un módulo de compresión rotatoria que incluye una zona de relleno, zona de inserción, zona de compresión, zona de expulsión y zona de purga en un solo aparato que tiene una construcción de molde de doble fila. Las matrices del módulo de compresión se pueden rellenar con la
10 ayuda de un vacío, con filtros situados en o cerca de cada molde. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema de recuperación de mezcla de polvo opcional para recuperar la mezcla de polvo en exceso de los filtros y devolver la mezcla de polvo a las matrices. En una realización, la fuente de energía (por ejemplo, fuente de energía de RF) se proyecta a través de la mesa de molde de una prensa rotatoria dentro del electrodo apropiado dentro de la herramienta de conformado o en la cavidad de conformado. En una realización, la mesa de molde está
15 construida por material no conductor.

En otra realización, una parte de la forma del comprimido se puede preparar por un método de granulación en húmedo, en el que se mezclan y granulan los excipientes y una solución o dispersión de un aglutinante húmedo (por ejemplo, una pasta acuosa de almidón cocido o una solución de polivinilpirrolidona). Entre los aparatos adecuados
20 para la granulación en húmedo se incluyen mezcladores de bajo cizallamiento (por ejemplo, mezcladores planetarios), mezcladores de alto cizallamiento y lechos fluidos (incluyendo lechos fluidos rotatorios). El material granulado resultante puede a continuación secarse y opcionalmente mezclarse en seco con ingredientes adicionales (por ejemplo, excipientes tales como, por ejemplo, el compuesto que contiene agua descrito en la presente invención en el presente documento, lubricantes, colorantes y similares). A continuación, la mezcla seca final es adecuada
25 para la compactación por los métodos descritos en el presente documento. Los métodos para compactación directa y procesos de granulación en húmedo son conocidos en la técnica.

En una realización, la forma del comprimido se prepara mediante los métodos y el aparato de compactación descritos en la patente de Estados Unidos presentada n.º 6.767.200. Específicamente, la forma del comprimido se
30 hace utilizando un módulo de compresión rotatoria que incluye una zona de llenado, una zona de compresión y una zona de expulsión en un solo aparato que tiene una construcción de molde de doble fila como se muestra en la figura 6 en ella. Las matrices del módulo de compresión se llenan, preferentemente, con la ayuda de un vacío, con filtros situados en o cerca de cada molde.

35 La forma del comprimido puede tener una de diversas formas diferentes. Por ejemplo, la forma de el comprimido puede ser un poliedro, tal como un cubo, una pirámide, un prisma o similar; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, tales como un cono, un cono truncado, un triángulo, un cilindro, una esfera, un toro o similar. En ciertas realizaciones, una forma de comprimido tiene una o más caras principales. Por ejemplo, la superficie de la forma del comprimido tiene, típicamente, caras superior e inferior opuestas formadas por contacto
40 con las caras de la herramienta de conformado superior e inferior (por ejemplo, punzones del molde) en la máquina de compactación. En tales realizaciones, la superficie de la forma del comprimido incluye, típicamente, además una "banda del vientre" situada entre las caras superior e inferior, y formada por contacto con las paredes del molde en la máquina de compactación. Una forma de comprimido/comprimido también puede ser una multicapa. Los solicitantes han descubierto que los bordes afilados en la herramienta utilizada para fabricar los comprimidos pueden provocar
45 arcos y, por lo tanto, pueden ser necesarios bordes más redondeados.

En una realización, el método para producir la forma de comprimido está sustancialmente exento de la utilización 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 el molde) está sustancialmente libre de disolventes. Los
50 disolventes pueden incluir, pero sin limitación a los mismos, agua, disolventes orgánicos tales como, pero sin limitación a los mismos, alcoholes, disolventes clorados, hexanos o acetona; o disolventes gaseosos tales como, pero sin limitaciones a los mismos, nitrógeno, dióxido de carbono o fluidos supercríticos.

En una realización se utiliza una etapa vibratoria (por ejemplo, se añade después del llenado de la mezcla de polvo pero antes de la etapa de calentamiento o fusión, con el fin de eliminar el aire de la mezcla de polvo). En una
55 realización, se añade una vibración con la frecuencia de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 50 KHz con una amplitud de 1 micrómetro a 5 mm pico a pico para permitir que la mezcla de polvo fluida se deposite en la cavidad de una platina de molde ("cavidad de formación").

60 En una realización, como se muestra en las figuras 1A – 1F, se carga un volumen medido de la mezcla de polvo 4 en una platina de molde 2 de Teflon® (o un material aislante de energía eléctrica y de RF similar, tal como cerámica o plástico UHMW). La platina de molde 2 tiene una cavidad de formación 5 con una pared interior 6, una abertura superior 7 en la superficie superior de la platina de molde 2 (que permite que la mezcla de polvo 4 y la herramienta formadora superior 1 se muevan hacia el interior de la cavidad de formación 5) y una abertura inferior 8
65 en la superficie opuesta superficie de la platina de molde 2 (que permite que la mezcla de polvo 4 y la herramienta formadora inferior 3 se muevan hacia el interior de la cavidad de formación 5). La mezcla de polvo 4 puede estar

alimentada por gravedad o alimentada mecánicamente desde un alimentador (no mostrado). Una herramienta metálica de conformado inferior 3, eléctricamente conductora, se inserta en la platina de molde para retener la mezcla de polvo 4, dentro de la platina de molde 2. Una herramienta metálica de conformado superior 1 conductora eléctricamente está colocada por encima de la platina de matriz 2 como se muestra en la figura 1B. Las herramientas de conformado 1 y 3, la platina de molde 2 y la mezcla de polvo 4 se mueven a continuación a una estación de compactación y de calentamiento de RF como se muestra en la figura 1C para dar forma a la forma de comprimido 4a.

Esta estación de calentamiento está compuesta por un generador de RF 7 que produce las necesarias energía de alto voltaje y alta frecuencia. El generador 7 está conectado eléctricamente a la placa de electrodo de RF superior 8 móvil y a la placa de electrodo de RF inferior 6 móvil. Como se muestra en la figura 1 en esta posición, la mezcla de polvo 4 se compacta entre una herramienta de conformado superior 1 y una herramienta de conformado inferior 3 por presión ejercida por la placa de electrodo de RF superior 8 y la placa de electrodo inferior 6 para dar la forma la forma de comprimido 4a. A continuación, se expone a la forma 4a del comprimido 4a a la energía de RF del generador de RF 7, que calienta el compuesto que contiene agua dentro de la forma del comprimido 4a. Después de apagar la energía de RF, la forma 4a del comprimido se enfría para formar el comprimido 4b. En una realización, como se muestra en la figura 1D, el comprimido 4b es empujado por la herramienta de conformado superior 1 desde la platina de molde 2 al interior del blíster 8, que se usa para empaquetar el comprimido 4b. En una realización alternativa, como se muestra en la figura 1E, el comprimido 4b es empujado desde la platina de molde 2 por la herramienta de conformado inferior 3 y guiado a un conducto de expulsión por una barra de "portadora" estacionaria (no mostrada). La figura 1F muestra una representación tridimensional de las herramientas de conformado 1 y 4, de la platina de molde 2, y el comprimido 4b.

En las figuras 2A – 2H, se muestra una realización alternativa de la invención en la que se produce un comprimido de múltiples capas. En primer lugar, la mezcla de polvo 10 se introduce en la platina de molde 2 como se muestra en la figura 2A. La mezcla de polvo 10 es apisonada o desplazada hacia abajo a la platina de molde 2 por la herramienta de conformado superior 1 como se muestra en la figura 2B para dar forma a la forma de el comprimido 10a. A continuación, la mezcla de polvo 11 se carga sobre la parte superior de la forma del comprimido 10a. Las herramientas de conformado 1 y 3, la platina de molde 2, la forma del comprimido 10a y la mezcla de polvo 11 se mueven a continuación a una estación de compactación y de calentamiento de RF como se muestra en la figura 2E. El calentamiento de RF se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente en la Figura 1C para producir un comprimido de múltiples capas 12 como se muestra en las figuras 2F y 2G. Aunque en el dibujo se muestra un comprimido bicapa, se pueden producir múltiples capas adicionales añadiendo mezclas de polvo adicionales a la platina de molde 2.

Las figuras 3A – 3G muestran otra realización de la invención en la que los insertos preformados 30 y 31 se insertan en la forma de comprimido 20a como se muestra en las figuras 3A – 3D. Las herramientas de conformado 1 y 3, la platina de molde 2, la forma del comprimido 20 y los insertos preformados 30 y 31 se mueven a continuación a una estación de compactación y de calentamiento de RF como se muestra en la figura 3E. El calentamiento de RF se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente en la Figura 1C para producir un comprimido de múltiples componentes 40 como se muestra en las figuras 2F y 2G.

Las figuras 4A y 4B muestran dos vistas de una máquina de indexación rotatoria 195 que está diseñada para crear grandes cantidades de comprimidos. En particular, la configuración del aparato mostrado está diseñada para fabricar comprimidos frágiles con un riesgo minimizado de dañarlos a medida que se mueven a través de las diversas etapas de fabricación. Esta realización de la invención está compuesta por una mesa de indexación 170 que tiene cuatro conjuntos de platinas de molde 175 que tienen cada una dieciséis cavidades, alimentador de polvo 100, generador de RF 150, un bastidor de máquina 140, conjuntos de electrodo de RF móviles 120 y 130, conjunto de herramienta de conformado inferior 110, conjunto de herramienta de conformado superior 210, la estación de expulsión de comprimidos 160, el sistema impulsor del indexador 180, la banda de un envase de tipo blíster 190 y el rodillo del material de la tapa del blíster 191.

La figura 5A es una vista desde arriba del aparato en la posición de reposo. La Figura 5B es una vista desde arriba del aparato a medida que la mesa de indexación 170 gira entre estaciones en la dirección "A". La figura 6A representa una vista transversal a través del conjunto de herramienta de conformado inferior 110 en una posición de inicio del ciclo de fabricación. Las herramientas de conformado inferiores 111, que están hechas de un material metálico eléctricamente conductor, tal como latón o acero inoxidable, se mantienen en la placa de retención 112 (por ejemplo, de aluminio o acero). El bloque calentado 117 se fija a la placa de retención 112 y contiene pasos de fluido 117b. El fluido calentado (o opcionalmente refrigerante) circula a través del bloque calentado 117 mediante conexiones a mangueras flexibles 119a y 119b que forman un circuito de alimentación y retorno. El calentamiento también puede realizarse mediante calentadores de cartucho eléctricos u otros medios adecuados (no mostrados). Unidos a la placa de retención están el seguidor de leva 114 y el cojinete lineal 113. Un eje de guía 116 está fijado a la mesa de indexación 170. La placa de retención y las herramientas de conformado 111 y son móviles hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con el perfil de la leva de cilindro 115 sobre la que rueda el seguidor de leva 114. También se muestra la platina 171, que está hecha de material aislante de energía eléctrica y de RF, tal como Teflón, UHMW o cerámica. Esto es necesario para evitar un cortocircuito cuando las herramientas de conformado eléctricamente

conductoras están situadas en el campo eléctrico de RF en etapas posteriores. La cavidad de conformado 171a se muestra vacía en esta etapa del proceso.

5 La figura 6B representa una sección a través de la estación de alimentación de polvo 100 del aparato. En esta estación, la mezcla de polvo en polvo 101 se introduce por gravedad a la platina 171 de molde. 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 conformado 171a cambiando la cantidad que las herramientas de conformado inferiores 111 penetran en la platina de molde 171. Esta característica de volumen ajustable permite seleccionar la dosis precisa de la mezcla de polvo en polvo para un peso de comprimido deseado. Cuando la máquina se posiciona fuera de la estación de alimentación de polvo, el reborde del alimentador 102 se rasca contra el plato de molde 171 para crear una superficie de polvo nivelada con relación a la superficie de la platina de molde 171.

15 La figura 7 es una vista transversal a través de la estación de RF del aparato. Aquí se representa simbólicamente el generador de RF 150. En una realización, la configuración del generador de RF 150 es un sistema de oscilador de funcionamiento libre. Se compone típicamente de un tubo de vacío de potencia (tal como un triodo), una fuente de voltaje de CC entre 1000 y 8000 voltios conectados a través del cátodo y la placa (ánodo). Se utiliza un circuito de tanque para imponer una señal sinusoidal sobre la rejilla de control y los electrodos, produciendo de este modo la frecuencia necesaria (típicamente 13,56 MHz ó 27,12 MHz) y un campo de alta tensión. Un ejemplo de dicho generador de RF 150 es el moldeo COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY). En otra realización, la energía de RF puede proporcionarse mediante un sistema de 50 Ohmios compuesto por un generador de forma de onda que alimenta una señal de radiofrecuencia a amplificadores de potencia que están acoplados a los electrodos y a la carga mediante una red de adaptación de impedancia.

25 En la figura 7, se muestra un electrodo de RF móvil inferior 121, móvil en la dirección "D". Está representado en su posición hacia abajo. El movimiento lineal es generado por accionadores lineales que son típicamente dispositivos, tales como cilindros de aire o servomotores. Dos cilindros de aire se representan en la Figura 7. Los cuerpos de cilindro de aire 141 y 142 aplican presión a los rodillos de guía 144 y 143. Las platinas móviles 132 y 122 están conectados a los rodillos de guía y proporcionan un montaje aislado eléctricamente para las placas de electrodo 131 y 121. El generador de 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. Las herramientas de conformado superior 133, la placa de retención 134 y el bloque calentado 135 están todos unidos a la placa de electrodo RF móvil 131 y, en consecuencia, se mueven hacia arriba y hacia abajo con ella. La mezcla de polvo 101 está dentro de la platina 171.

35 La Figura 8 es una sección a través de la misma estación de RF pero muestra los electrodos de RF 131 y 121 que presionan contra los respectivos conjuntos de herramientas de conformado 133 y 111 para compactar y aplicar energía de RF a la mezcla de polvo 101 que crea el comprimido 101a. Después de detener la aplicación de la energía de RF, las placas de electrodo de RF móviles se retraen y la placa de indexación 170, la platina de molde 171, y el conjunto de herramienta de conformado inferior 110 se indexan a la estación siguiente.

40 La Figura 9 es una vista transversal a través de la estación de eyección de comprimidos 160. Los pasadores de eyección 161 están unidos a la placa móvil 162 (móvil en la dirección "E"), que es accionada por el conjunto de accionador 163 (por ejemplo, puede ser un servomotor lineal o un cilindro de aire u otro accionador adecuado). El rodillo de accionamiento 166 se conecta a la placa móvil 162. El cojinete lineal 164 y el rodillo de guía 165 proporcionan rigidez y soporte para la placa de accionamiento 162 y evitan que las cargas laterales destructivas creadas por la fuerza de eyección actúen sobre el accionador 163. Un paquete de tipo blíster 190 se muestra debajo de la platina de molde 171.

50 La figura 10 es una sección a través del mismo conjunto después de que los pasadores eyectores 161 hayan empujado los comprimidos acabados 101a a través de la platina de molde 171. Esta colocación directa del comprimido en el blíster ayuda a prevenir la rotura que podría producirse mientras se usan medios típicos tales como alimentadores o al desechar comprimidos en los tambores de transporte.

55 En una realización, se añade un lubricante a la cavidad de conformado antes de la adición de la mezcla de polvo fluida. Este lubricante puede ser líquido o sólido. Los lubricantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, lubricantes sólidos tales como estearato de magnesio, almidón, estearato de calcio, estearato de aluminio y ácido esteárico; o lubricantes líquidos tales como, pero sin limitarse a, simeticona, lecitina, aceite vegetal, aceite de oliva o aceite mineral. En ciertas realizaciones, el lubricante se añade a un porcentaje en peso del comprimido de menos del 5 por ciento, por ejemplo, menos del 2 por ciento, por ejemplo, menos del 0,5 por ciento. En ciertas realizaciones, la presencia de un lubricante hidrófobo puede comprometer, desventajosamente, las propiedades de disgregación o disolución de un comprimido. En una realización, el comprimido está sustancialmente libre de un lubricante hidrófobo. Los lubricantes hidrófobos se incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de aluminio.

65 **Calentamiento de la forma del comprimido para formar el comprimido**

Se pueden usar diversas formas de energía en el proceso para calentar el compuesto que contiene agua. Las fuentes de energía adecuadas se incluyen, pero no se limitan a las mismas, convección, radiofrecuencia, microondas, luz UV, infrarrojos, inducción, luz láser y sonido ultrasónico. En una realización, se utiliza energía de radiofrecuencia. El calentamiento por radiofrecuencia se refiere, generalmente, al 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 del intervalo 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). Los generadores de energía de RF son bien conocidos en la técnica. Entre los ejemplos de generadores de RF adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, COSMOS Modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY).

La energía (por ejemplo, energía RF) se usa para calentar el compuesto que contiene agua. El grado de compactación, el tipo y la cantidad de compuesto que contiene agua y la cantidad de energía utilizada pueden determinar la dureza y/o el tipo de comprimido si se fabrica un comprimido disgregante oral o un comprimido masticable blando.

En una realización cuando se usa energía de RF, las herramientas de conformado superior e inferior sirven como electrodos (por ejemplo, se asocian operativamente con la fuente de energía de RF) a través de los cuales se suministra la energía de RF a la forma de comprimido. En una realización, hay contacto directo entre al menos un electrodo de RF (por ejemplo, herramienta de conformado) y la forma del comprimido. En otra realización, no hay contacto directo entre ninguno de los electrodos de RF (por ejemplo, herramientas de conformado) y la forma del comprimido. En una realización, los electrodos de RF están en contacto directo con la superficie de la forma de 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.

En una realización, la energía RF se libera mientras se da forma a la forma del comprimido. En una realización, la energía RF se libera mientras una vez que se forma la forma del comprimido. En una realización, la energía de RF se libera después de que se ha retirado del molde la forma del comprimido.

En una realización, la energía de RF se aplica un tiempo suficiente como para calentar sustancialmente todo el (por ejemplo, al menos el 90 %, tal como al menos el 95 %, de forma que todos) del material recubierto con agua dentro de dicha forma de comprimido anterior a su temperatura de deshidratación. En una realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para calentar solo una porción (por ejemplo, menos de 75 %, tal como menos del 50 %, tal como formas menores de 25 %) del material que contiene agua dentro de la forma del comprimido, por ejemplo, sólo una porción de la forma del comprimido, tal como el exterior de la forma del comprimido.

En realizaciones alternativas de la invención, las herramientas de conformado pueden construirse para conseguir efectos de calentamiento localizados y también pueden configurarse para conformar el campo eléctrico que se desarrolla a través de las herramientas. La Figura 11A muestra una de tales configuraciones. Un generador de RF 200 está conectado a las placas de electrodo de RF 201 y 202. Las herramientas de conformado 205 y 204 están construidas por un material eléctricamente conductor y tienen una unión 207 y 208 que están hechas de material aislante de energía eléctrica y RF, tal como cerámica, Teflon®, polietileno o polietileno de alta densidad. La platina de molde 203 también está construida de material aislante de energía eléctrica y RF. Esta configuración crea una mayor distancia entre las herramientas de conformado conductoras para debilitar el campo eléctrico que es beneficiosa para producir comprimidos finos sin el riesgo de que se forme un arco eléctrico que dañaría el producto y las herramientas. La Figura 11B representa una configuración similar pero con las herramientas de conformado 210 y 211 que, respectivamente, tienen un receso que contiene el inserto 213 y 212 que están hechas de material aislante de energía eléctrica y RF. Esta geometría producirá un comprimido con menor calentamiento en el área donde se sitúan los insertos 213 y 212, puesto que el campo eléctrico es más débil debido a la mayor distancia entre las partes conductoras de 211 y 210. La Figura 11C es similar a la Figura 11B solo que la geometría se invierte de modo que el comprimido formado por esta configuración tendrá un mayor efecto de calentamiento en el centro puesto que las inserciones 216 y 217 están en la periferia de las respectivas herramientas de conformado 214 y 215. La figura 11D representa otra realización en la que la platina de molde está construida por un componente eléctricamente conductor 221 y un componente eléctricamente aislante 222, que está hecho de material aislante de energía eléctrica y RF. Las herramientas de conformado 219 y 218 son eléctricamente conductoras, pero la herramienta de conformado 218 contiene además un segundo componente eléctricamente aislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta de conformado superior 218 que entra en contacto con la forma del comprimido 206. Esta configuración crea un campo eléctrico y zonas asociadas de calentamiento que son preferentes a las porciones conductoras de la platina de molde.

La Figura 12A es similar a la Figura 11D, excepto que la platina de molde 233 en esta realización está construida enteramente por material eléctricamente conductor. Las Figuras 12B y 12C representan dos realizaciones en las que la platina de molde comprende una porción central respectiva 245 y 254 que es eléctricamente conductora y las porciones exteriores respectivas 244/246 y 252/253 están hechas de material aislante de energía eléctrica y RF. La

figura 12B incluye además el componente aislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta de conformado inferior 219. La figura 12D es otra realización en la que las herramientas de conformado 263 y 262 están hechas de material aislante de energía eléctrica y RF. Las porciones de platina de troquel 264 y 265 están hechas de material aislante de energía eléctrica y de RF, pero hay dos porciones eléctricamente conductoras respectivas 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 del comprimido 206.

Como se ha descrito anteriormente, la distancia entre las partes conductoras de la herramienta de conformado tiene un fuerte efecto sobre la intensidad de campo y el efecto de calentamiento. Para crear un comprimido con calentamiento y textura uniformes, es deseable una herramienta de conformado que se construya con espaciamiento equidistante. Las figuras 13A y 13B representan tal configuración. En esta realización, se muestran unas herramientas de conformado en forma de onda 270 y 273 para crear una comprimido 272 dentro de la platina de molde 271 con un aspecto único. Los perfiles de las superficies de la herramienta de conformado son equidistantes como se muestra mediante la dimensión "X".

La Figura 14A es una realización en la que se utiliza un calentamiento no uniforme para fabricar el comprimido 282. En esta realización, se crea un comprimido con zonas duras y blandas. Las herramientas de conformado 280 y 281 están hechas con salientes en la superficie que crean una intensidad de campo elevada (que da lugar a un mayor calentamiento), en la que están más próximas entre sí (mostradas por la dimensión "Z") y una menor intensidad de campo (que da lugar a un calentamiento menor), en la que están más separadas (mostrado por la dimensión "Y").

En una realización, para ayudar a reducir la adherencia, el comprimido se enfría dentro de la cavidad de conformado para enfriar y/o solidificar el aglutinante. El enfriamiento puede ser enfriamiento pasivo (por ejemplo, a temperatura ambiente) o enfriamiento activo (por ejemplo, enfriamiento de recirculación de refrigerante). Cuando se usa enfriamiento por recirculación de refrigerante, el refrigerante puede circular opcionalmente a través de canales dentro de las herramientas de conformado (por ejemplo, punzones o platina de molde) y/o el molde o la platina de molde (por ejemplo, como se trató anteriormente en las Figuras 6A y 6B). En una realización, el procedimiento utiliza una platina de molde que tiene múltiples cavidades de matriz y platinas de punzón superiores e inferiores que tienen múltiples punzones superiores e inferiores para formar simultáneamente una pluralidad de comprimidos en los que las platinas se enfrían activamente.

En una realización, hay una única mezcla de polvo que forma la forma del comprimido que, después, se calienta con la energía de RF. En otra realización, el comprimido está formado por al menos dos mezclas de polvos diferentes, siendo al menos una mezcla de polvo endurecible por RF y siendo al menos una formulación no curable por RF. Cuando se cura con energía de RF, dicha forma de comprimido desarrolla dos o más zonas curadas de forma diferente. En una realización, el área exterior de la forma del comprimido se cura, mientras que el medio de la forma del comprimido no se cura. Ajustando el foco del calentamiento por RF y la forma de RF de los electrodos de RF, el calor liberado a la forma del comprimido se puede enfocar para crear áreas personalizadas más blandas o más duras sobre el comprimido acabado.

En una realización, la energía de RF se combina con una segunda fuente de calor que incluye, pero no se limita a, calentamiento por infrarrojos, inducción o por convección. En una realización, la adición de la segunda fuente de calor es particularmente útil con un aglutinante secundario no fusible por RF presente en la mezcla de polvo.

En una realización, la mezcla de polvo se sella dentro de una cámara durante la etapa con la que se aplica la energía, de manera que el agua está contenida y se puede distribuir a través de la mezcla de polvo. En una versión de esta realización, la cámara sellada consiste en un molde y al menos una fuente de calor (por ejemplo, un electrodo de aplicación de RF). En una realización, al abrir la cámara sellada, el comprimido fundido se seca adicionalmente con el fin de permitir el escape del agua. Esta etapa de secado se puede conseguir utilizando la fuente de energía u otra fuente de calor.

En una realización, se utiliza energía de microondas (por ejemplo, en lugar de energía de radiofrecuencia) para fabricar el comprimido. El calentamiento por microondas se refiere, generalmente, al calentamiento con campo electromagnético a frecuencias de aproximadamente 100 MHz a aproximadamente 300 MHz. En una realización de la presente invención, la energía de RF está dentro del intervalo de frecuencias de aproximadamente 500 MHz a aproximadamente 100 GHz (por ejemplo, de aproximadamente 1 MHz a 50 MHz, tal como de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 10 MHz). La energía de microondas se utiliza para calentar el material que contiene agua. En tal realización, se utiliza una fuente de energía de microondas y electrodos de microondas en la máquina utilizada para fabricar el comprimido.

Inserciones dentro de la forma del comprimido

En una realización, un inserto se incorpora en la forma del comprimido antes de que se suministre la energía. Los ejemplos se incluyen formas comprimidas sólidas o perlas rellenas con una composición líquida. Esta incorporación de un inserto está representada en las figuras 3A–3G.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo está en forma de una perla de gel, que está llena de líquido o llena de semisólido. Las perlas de gel se añaden como una porción de la mezcla de polvo. En una realización, el comprimido de la presente invención tiene la ventaja añadida de no usar una etapa de compactación fuerte, permitiendo el uso de partículas o perlas llenas de líquido o de semisólido que son deformables, ya que no se romperán después de la etapa de compactación a presión reducida. Estas paredes de las perlas pueden contener sustancias gelificantes tales como: gelatina; goma gellan; goma de xantano; agar; goma de algarrobo; carragenano; polímeros o polisacáridos tales como, pero sin limitación, alginato sódico, alginato cálcico, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y pululano; óxido de polietileno; y almidones. Las paredes de las perlas pueden contener además un plastificante tal como glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y citrato de tributilo. El agente farmacéuticamente activo puede disolverse, suspenderse o dispersarse en un material de relleno, tal como, pero sin limitarse a, jarabe de maíz rico en fructosa, azúcares, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o aceites tales como, pero sin limitación, aceite vegetal, aceite de oliva o aceite mineral.

En una realización cuando se usa energía de RF, el inserto está sustancialmente exento de ingredientes absorbentes de RF, en cuyo caso la aplicación de la energía de RF no produce calentamiento significativo del propio inserto. En otras realizaciones, el inserto contiene ingredientes y se calientan con la exposición a energía de RF y, por lo tanto, dichos insertos pueden usarse para ablandar o fundir el material que contiene agua y/o el aglutinante fundible,

Comprimido de múltiples capas

En ciertas realizaciones, el comprimido incluye al menos dos capas, por ejemplo, con diferentes tipos y/o concentraciones de material que contiene agua y/u otros ingredientes o diferentes concentraciones de agentes farmacéuticamente activos. Tal realización se muestra en las figuras 2A–2D. En una realización, el comprimido incluye dos capas, una capa que tiene propiedades de disgregación oral y otra capa que se puede masticar o tragar. En una realización, una capa tiene un material que contiene agua y otra capa no tiene un material que contiene agua. En una realización, se compacta una capa con una fuerza de compactación mayor con respecto a la otra capa. En una realización, ambas capas contienen la misma cantidad del material que contiene agua, pero tienen una cantidad diferente 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.

Pareja efervescente

En una realización, la mezcla de polvo contiene además una o más parejas efervescentes. En una realización, la pareja efervescente contiene un miembro del grupo que consiste en 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 algínico.

En una realización, la cantidad combinada de la pareja o parejas efervescentes 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.

Comprimido disgregante oralmente

En una realización, el comprimido está diseñado para disgregarse en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de aproximadamente 60 segundos, por ejemplo menos de aproximadamente 45 segundos, por ejemplo menos de aproximadamente 30 segundos, por ejemplo menos de aproximadamente 15 segundos.

En una realización, el comprimido cumple los criterios para los comprimidos de disgregación oral (ODT) según se define en el documento preliminar de la guía de la Food and Drug Administration, publicado en abril de 2007. En una realización, el comprimido cumple una definición doble para comprimidos de disgregación oral que se incluyen los siguientes criterios: 1) que el comprimido sólido es uno que contiene sustancias medicinales y que se disgrega rápidamente, normalmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua y 2) se considera una preparación oral sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, con un tiempo de disgregación in vitro de aproximadamente 30 segundos o menos, cuando se basa en el método de ensayo de disgregación de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para la sustancia o sustancias medicinales específicas.

Porción comestible adicional

En una realización, el comprimido está contenido junto a otra forma comestible. En una realización, esta forma comestible es un caramelo duro o un anillo comprimido que mantiene la mezcla de polvo durante la compactación y/o la etapa de calentamiento.

En una realización, la forma de caramelo duro exterior se puede hacer usando laminación uniplast o suspensión y el posterior corte y estampado, así como el depósito en moldes. La porción de caramelo duro contiene uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en isomalt, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol y liasina. En

una realización, la porción de caramelo duro contiene al menos 50 % (tal como al menos 75 %, tal como al menos 90 %) en peso de dicho azúcar o azúcares.

En una realización, la forma comestible externa contiene un agente farmacéuticamente activo y el comprimido interno contiene una segunda porción del mismo agente farmacéuticamente activo que está en la forma comestible externa. En una realización, la forma comestible externa contiene un agente farmacéuticamente activo diferente de la forma comestible externa. En una realización, la forma comestible externa se disgrega 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.

En una realización, el comprimido que tiene una forma comestible externa y un comprimido interno se recubre con un recubrimiento de azúcar de liberación inmediata o recubrimiento de película. En una realización, para producir dicho comprimido, la siguiente etapa a la fusión (calentamiento) y posterior enfriamiento del comprimido implicaría un recubrimiento de azúcar o de película adicional en un recipiente de recubrimiento.

Dureza/densidad de la forma del comprimido/comprimido

En una realización, el comprimido se prepara de modo que el comprimido sea relativamente blando (por ejemplo, capaz de disgregarse en la boca o de ser masticado). En una realización, la dureza del comprimido es, preferentemente, menor 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).

Dureza es un término usado en la técnica para describir la resistencia a la rotura diametral medida por el equipo de prueba de dureza farmacéutica convencional, tal como un Probador de Dureza Schleuniger. Con el fin de comparar los valores entre diferentes tamaños de comprimidos, la resistencia a la rotura debe normalizarse para el área de la rotura. Este valor normalizado, expresado en kp/cm², se refiere a veces en la técnica como resistencia a la tracción del comprimido. Una discusión general de la prueba de la dureza de el comprimido se encuentra en Leiberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms—Tablets*, Volumen 2, 2.^a ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pág. 213–217, 327–329.

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 configuración para medir e informar 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 máxima de compresión. En una realización, las fuerzas medidas registradas para los comprimidos fabricados de acuerdo con la presente invención son menos de 10.000 gramos (por ejemplo, menos de aproximadamente 1000 gramos, tal como menos de aproximadamente 700 gramos. En una realización, las fuerzas medidas registradas para los comprimidos fabricados de acuerdo con la presente invención oscilan entre aproximadamente 100 gramos y aproximadamente 6000 gramos, tal como de aproximadamente 100 gramos a aproximadamente 1000 gramos, tal como de aproximadamente 75 gramos a aproximadamente 700 gramos) con una desviación de ± 50 gramos. En otra realización, las fuerzas medidas registradas para los comprimidos son menores de 700 gramos.

En una realización, la densidad del comprimido es menor que 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 15 por ciento).

Recubrimientos del comprimido

En una realización, el comprimido incluye un recubrimiento externo adicional (por ejemplo, un recubrimiento translúcido tal como un recubrimiento transparente) para ayudar a limitar la friabilidad del comprimido. Materiales adecuados para recubrimientos translúcidos se incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, alcohol polivinílico, polietilenglicol, alcohol polivinílico y mezclas y copolímeros de polietilenglicol 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 de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del comprimido total.

Tratamiento de superficie del comprimido

En una realización, la superficie de la forma del comprimido y/o del comprimido se trata adicionalmente con energía (por ejemplo, energía de convección, infrarrojo o de RF) para ablandar o fundir el material sobre la superficie del comprimido y luego se enfría o se deja enfriar para suavizar aún más la textura, mejorar el brillo de la superficie del comprimido, limitar la friabilidad del comprimido y/o proporcionar una marca para la identificación. En una realización, la superficie del comprimido se expone además a energía infrarroja en la que la mayoría (al menos 50 por ciento, tal como al menos 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 tales 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. Entre los ejemplos de tales fuentes de energía de infrarrojos se incluyen el SPOT IR 4150 (comercialmente disponible de Research, Inc., Eden Prairie, MN).

Uso del comprimido

Los comprimidos se pueden usar como pastillas para deglutir, masticar o disgregar oralmente para administrar el agente farmacéuticamente activo.

En una realización, la presente invención presenta un método de tratamiento de una dolencia, se incluyen do el método la administración oral del comprimido anteriormente descrito en el que el comprimido incluye una cantidad del agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar la dolencia. Entre los ejemplos de tales dolencias incluyen, aunque no se limitan a los mismos, dolor (tales como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, calambres, dolores de espalda y dolores musculares, fiebre, inflamación, trastornos respiratorios superiores (como tos y congestión), infecciones (tales como infecciones bacterianas y virales), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (tales como colesterol alto, triglicéridos y presión sanguínea), trastornos gastrointestinales (tales como náuseas, diarrea, síndrome del intestino irritable y gases), trastornos del sueño, osteoporosis y dependencia de la nicotina.

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, clophedianol y pseudoefedrina.

En esta realización, la "dosis unitaria" está típicamente acompañada de direcciones de dosificación, que instruyen al paciente a tomar una cantidad del agente farmacéuticamente activo que puede ser un múltiplo de la dosis unitaria dependiendo, por ejemplo, de 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, los volúmenes de dosis unitaria adecuados pueden incluir un comprimido.

Ejemplos

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.

Ejemplo 1: Fabricación de mezcla de polvo que contiene acetaminógeno

La mezcla de polvo de acetaminógeno para un comprimido de disgregación oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 1, se fabrica como sigue.

Tabla 1: Formulación de mezcla de polvo de acetaminógeno recubierto

Ingrediente	g/lote	mg/comprimido
Dextrosa monohidrato	6,14	552,78
Maltodextrina	0,6	54
Sucralosa NF	0,06	5,4
Laca D&C Amarillo n.º 10 A1	0,01	0,54
Acetaminógeno recubierto (91 %)*	1,94	174,78
Menta piperita	0,1	9
Hidrógeno fosfato de disodio dodecahidrato USP**	0,75	67,5
Óxido de polietileno NF	0,4	36
Total	10	900
*Comercialmente disponible de Eurand en Vidalia, OH		
** Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O –Comercialmente disponible en Dow Corporation in Midland, MI		

Cada ingrediente se tamizó a través de un tamiz de malla 30, se colocaron juntos en una botella de plástico de 500 cc y se mezclaron de forma continua durante 5 minutos.

Ejemplo 2: Fabricación de comprimido de disgregación oral que contiene acetaminógeno

Una porción de la mezcla de polvo del Ejemplo 1 se coloca en una cavidad de conformado de 1/2 pulgadas de diámetro de una platina de matriz de Teflón eléctricamente aislante. La mezcla de polvo se comprime después entre herramientas de conformado de metal de cara plana superior e inferior en una forma conformada con la superficie de las herramientas de conformado. La presión de compactación está típicamente entre 10 y aproximadamente 50 psi de presión. Las herramientas de conformado, la platina de molde y la forma del comprimido se colocan después entre el electrodo de RF superior y el electrodo de RF inferior alimentado por una unidad de calentamiento de RF usando un generador de RF COSMOS modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY) que tiene una potencia de 4 KW, frecuencia de 27 MHz, y el condensador de vacío se establece en 140. Las herramientas de conformado se calientan con agua recirculante a una temperatura de 57 °C. El electrodo RF superior se pone en contacto con la herramienta de conformado superior y el electrodo RF inferior se pone en contacto con la herramienta de conformado inferior. La unidad de calefacción RF se energiza durante 2 a 5 segundos. A continuación, el comprimido resultante se expulsa de la platina de molde utilizando la herramienta de conformado inferior.

Ejemplo 3: Preparación de un anillo comestible exterior con un comprimido de disgregación oral fundidoPorción interna*(a) Preparación de una porción de anillo externo comestible*

Todos los materiales expuestos en la Tabla 2 a continuación se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 30. Una vez y media (1,5) kg la mezcla resultante se coloca después en una mezcladora en V de 4 cuartos y se mezclan durante 5 minutos.

Tabla 2

Ingredientes	Porcentaje en peso (p/p)	Peso (mg)
Sorbitol	5	50
Sacarosa comprimible*	92,75	927,5
Mentol	1	10
Aroma a menta piperita	0,5	5
Estearato de magnesio	0,75	7,5
TOTAL	100	1000
* Disponible comercialmente de Domino Specialty Ingredients, Baltimore, MD		

A continuación, se extraen 400 gramos (400 g) de la mezcla resultante del mezclador y se comprimen en una prensa para comprimidos rotatoria a 60 rpm usando una herramienta de comprimidos con anillos de 3/4" para producir anillos con cara plana que tienen centros vacíos de 1/2 pulgadas que tienen un peso de 1000 mg, un intervalo de dureza no inferior a 15 kp/cm², y un espesor de aproximadamente 0,20 pulgadas.

(b) Preparación de la porción interior del comprimido de disgregación oral

Una formulación de mezcla de polvo de loratadina de liberación inmediata disgregante oralmente que incluye los ingredientes de la Tabla 3 se fabrica como sigue:

Tabla 3

Mezcla de granulación	g/lote	mg/comprimido
Dextrosa monohidrato	86,67	433,3
Hidrogeno fosfato de sodio hidrato	9,62	48,1
Sucralosa USP	0,6	3
Sabor	1,12	5,6
Loratadina	2	10
Total	100	500

La dextrosa monohidrato, la sucralosa y el aroma se tamizan a través de un tamiz de malla 30 y se colocan en una botella de plástico de 500 cc y se mezclaron de forma continua durante 5 minutos. La loratadina y el hidrógeno fosfato de sodio hidrato se añaden y se mezclan de forma continua durante otros 3 minutos.

5 (c): *Preparación de un anillo comestible exterior con la porción interna del comprimido de disgregación oral fundido*

10 La mezcla de polvo resultante de la parte (b) se retira entonces del mezclador. Las porciones de anillo externo comestibles de la parte (a) se colocan individualmente en la cavidad de conformado de una platina de molde como se expone en el Ejemplo 2. La mezcla de polvo de la parte (b) se coloca entonces en la parte central de las porciones de anillo y se apila suavemente a 100 libras para producir una forma de dosificación y que tiene un peso total de 1500 mg. La herramienta de conformado superior se posiciona entonces a una distancia de aproximadamente 1 cm por encima de la superficie de la forma de dosificación, y los electrodos de RF se energizan después durante 2 a 5 segundos como se expone en el Ejemplo 2. A continuación, el comprimido resultante es expulsado de la platina de molde utilizando la herramienta de conformado inferior.

15 Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, con la anterior descripción se pretende ilustrar, y no limitar, el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro de las reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un proceso para fabricar un comprimido que comprende compactar una mezcla en polvo en un plato de troquel para formar una forma de comprimido, en el que dicha mezcla en polvo comprende un agente farmacéuticamente activo y un material que contiene agua, y aplicar energía a dicha forma del comprimido durante un período de tiempo suficiente para calentar el material que contiene agua dentro de dicha forma de comprimido por encima de su temperatura de deshidratación para formar dicho comprimido.
2. Un proceso de la reivindicación 1, en el que dicha energía es energía de radiofrecuencia.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla de polvo comprende además uno o más hidratos de carbono.
4. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla de 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 material que contiene agua.
5. El proceso de la reivindicación 3, en el que dicha mezcla de 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 material que contiene agua y de 30 a 95 por ciento en peso de dichos uno o más hidratos de carbono.
6. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho material que contiene agua es una sal de hidrato.
7. El proceso de la reivindicación 3, en el que dichos uno o más hidratos de carbono se seleccionan del grupo que consiste en monohidrato de dextrosa, manitol, eritritol, dextrosa, lactosa, sorbitol, isomalt, sacarosa, dextratos y maltodextrinas.
8. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha energía de radiofrecuencia se aplica a dicha forma de comprimido dentro de dicha platina de molde.
9. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla de polvo se compacta con una fuerza menor de 0,3 kiloNewtons.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha energía de radiofrecuencia tiene una frecuencia de 1 MHz a 100 MHz.
11. El procedido de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla de polvo tiene un tamaño medio de partícula de menos de 500 micrómetros.
12. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido se desintegra en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos.
13. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido cumple los criterios para descomponer oralmente comprimidos según lo definido por el proyecto de guía de Food & Drug Administration, publicado en abril de 2007.
14. El procedido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una dureza de menos de 700 gramos como medida utilizando el Analizador de Textura TA - XT2i que está equipado con una sonda de cara plana de 7 milímetros de diámetro.
15. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una densidad menor de 0,8 g/cc.
16. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicho proceso comprende las etapas de:
- (i) introducir dicha mezcla de polvo en una cavidad de conformado dentro de dicha placa de matriz;
 - (ii) compactar dicha mezcla de polvo introduciendo al menos una herramienta de conformado en dicha plancha de troquel con una fuerza suficiente tal que se forme una forma del comprimido;
 - (iii) aplicar dicha energía a dicha forma de comprimido, dentro de dicha cavidad de conformado para formar dicho comprimido; y
 - (iv) retirar dicho comprimido de dicha cavidad de conformado.
17. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicho proceso comprende además la etapa de enfriar dicha comprimido en dicha matriz antes de retirar dicho comprimido de dicho molde.
18. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha energía es energía de radiofrecuencia y al menos una de dichas herramientas de conformado emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma de comprimido.
19. El proceso de la reivindicación 2, en el que dicha energía es energía de radiofrecuencia y la placa de molde

emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma de comprimido.

5 20. El proceso de la reivindicación 2, en el que dicha energía es energía de radiofrecuencia y dicha mezcla en polvo se compacta usando una herramienta de conformado superior y una herramienta de conformado inferior y al menos uno de dicha herramienta de conformado superior o dicha herramienta de conformado inferior emiten dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma de comprimido.

10 21. El proceso de la reivindicación 1, en el que la superficie de dicho comprimido está expuesta adicionalmente a energía infrarroja, en la que la mayor parte de la longitud de onda de dicha energía infrarroja es de 0,5 a 5 micrómetros.

22. Un comprimido obtenible mediante el proceso de la reivindicación 1.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1A

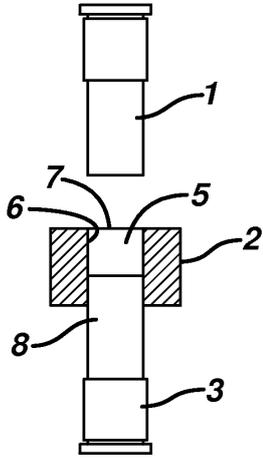


FIG. 1B

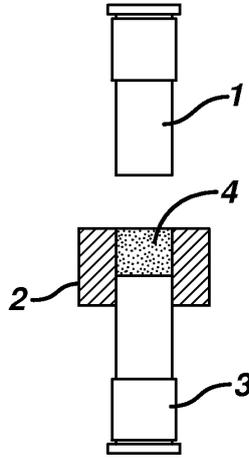


FIG. 1C

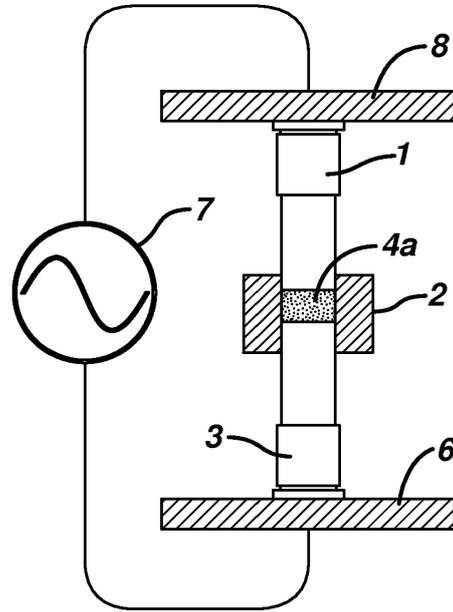


FIG. 1D

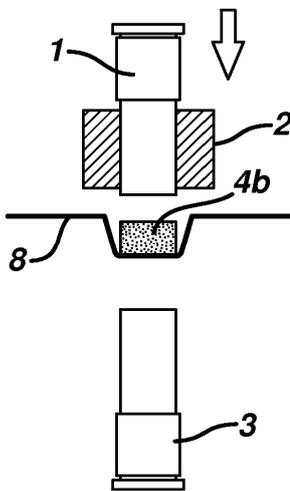


FIG. 1E

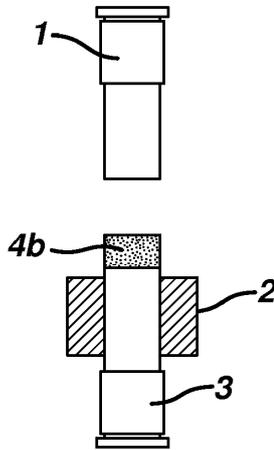


FIG. 1F

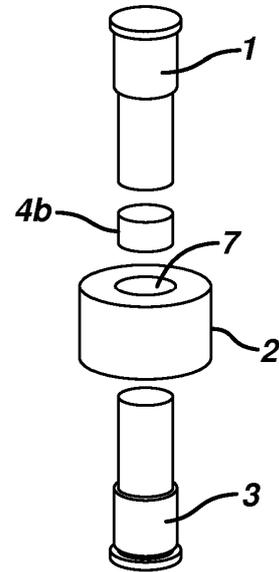


FIG. 2A

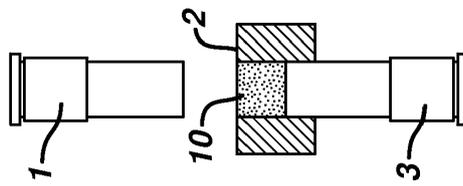


FIG. 2B

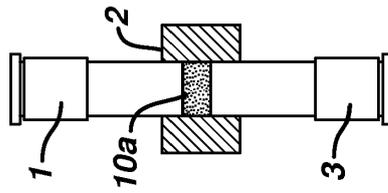


FIG. 2C

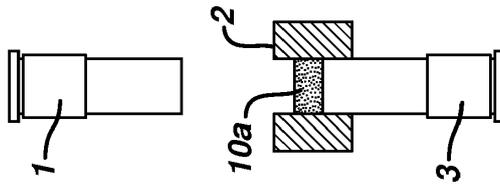


FIG. 2D

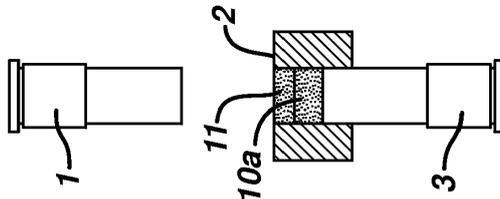


FIG. 2E

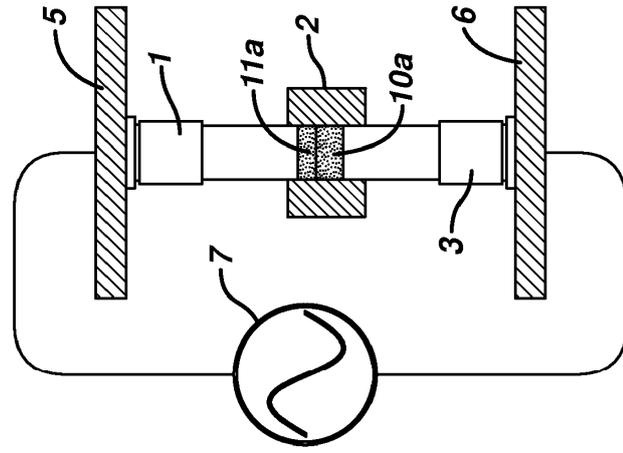


FIG. 2F

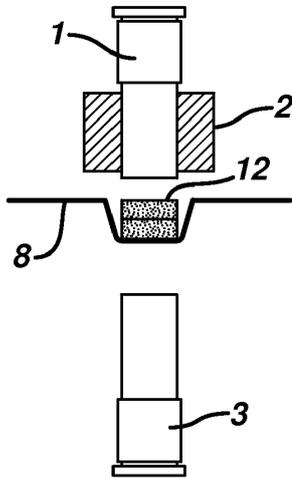


FIG. 2G

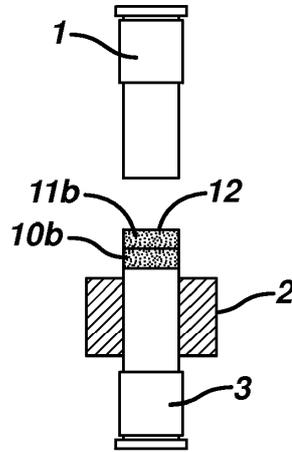


FIG. 2H

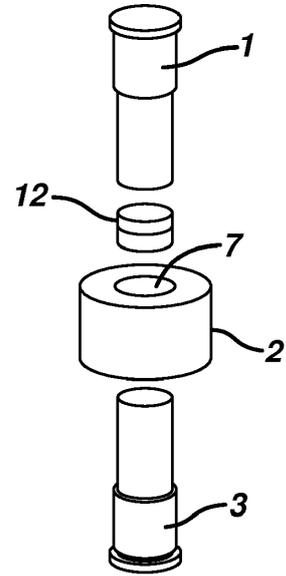


FIG. 3A

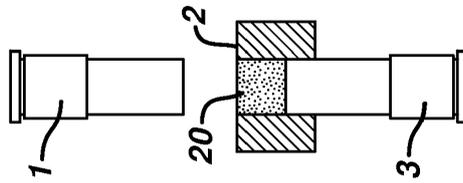


FIG. 3B

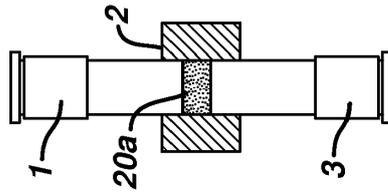


FIG. 3C

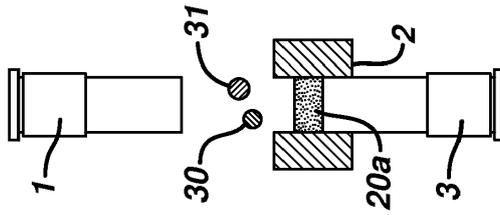


FIG. 3D

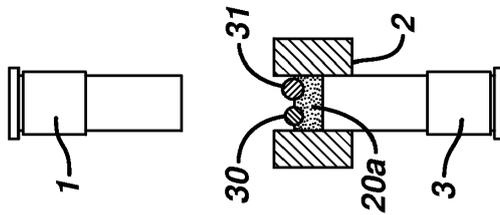


FIG. 3E

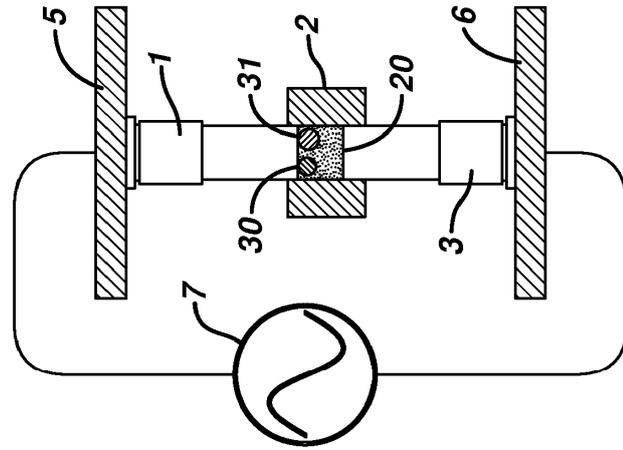


FIG. 3F

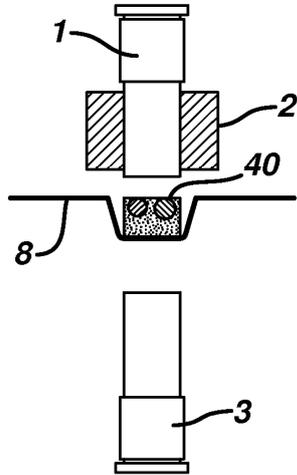


FIG. 3G

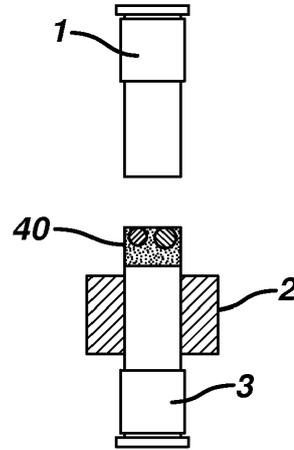


FIG. 4A

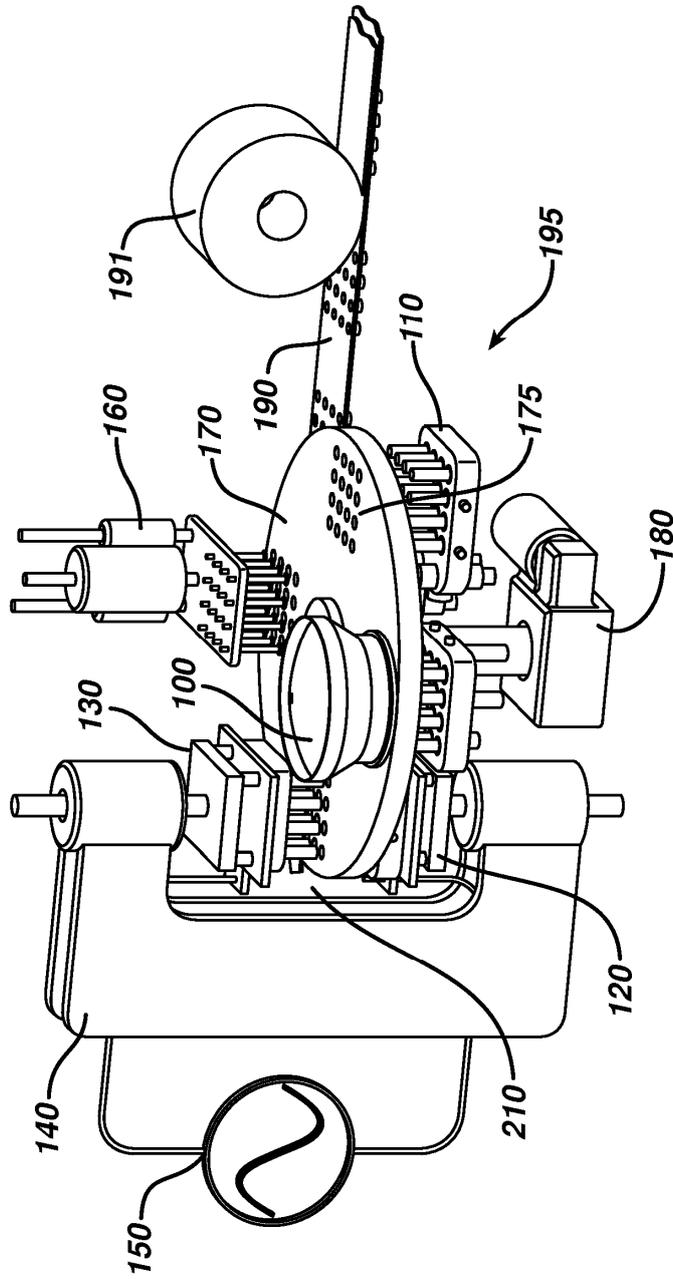


FIG. 4B

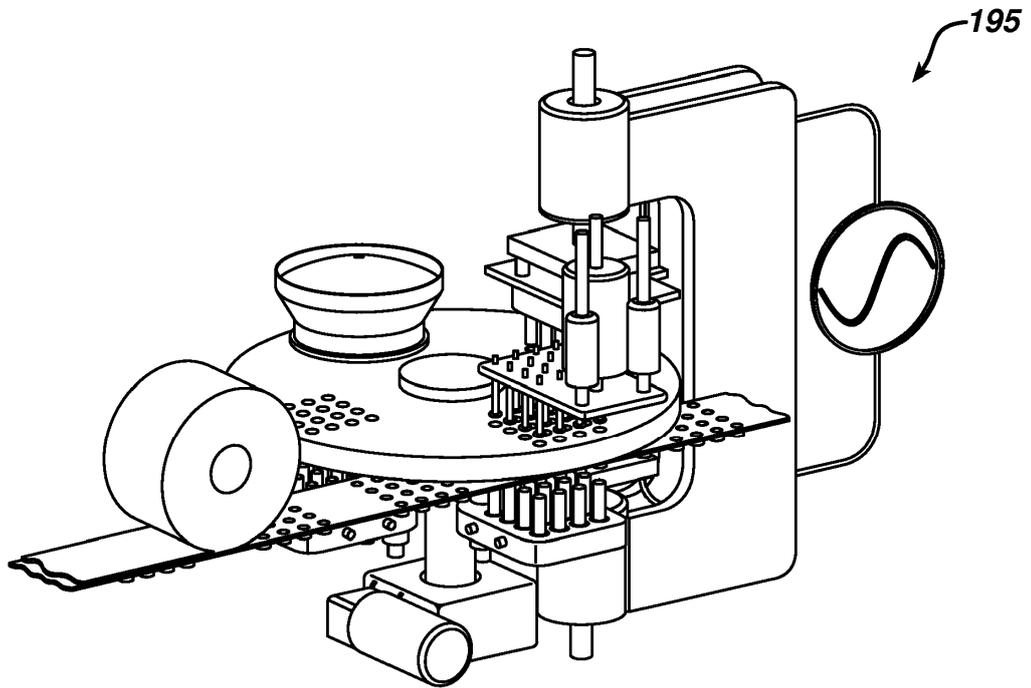


FIG. 5A

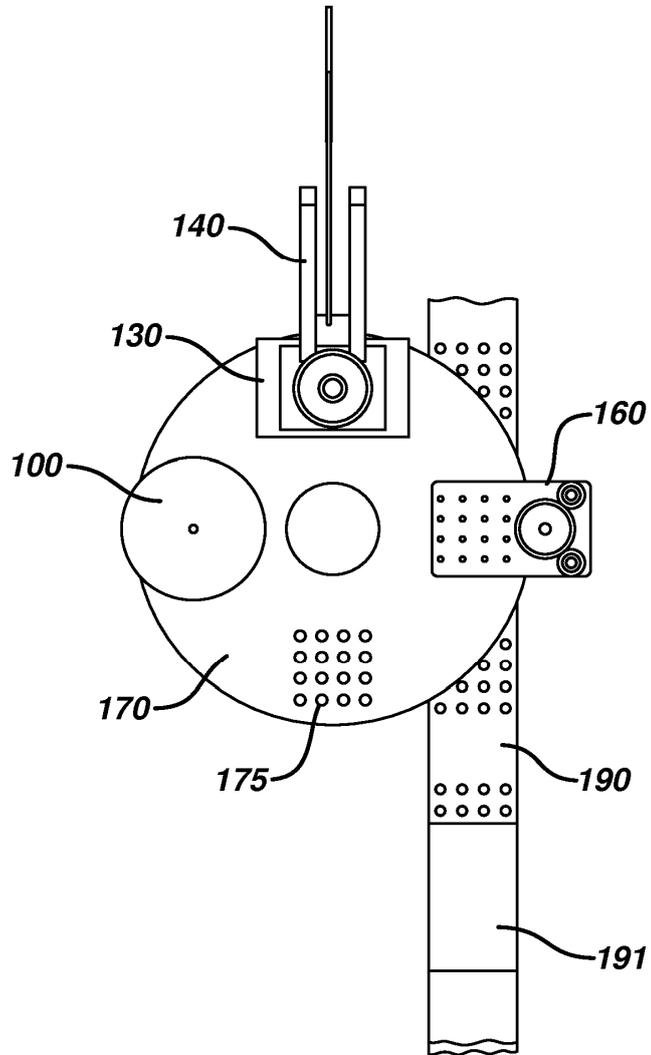


FIG. 5B

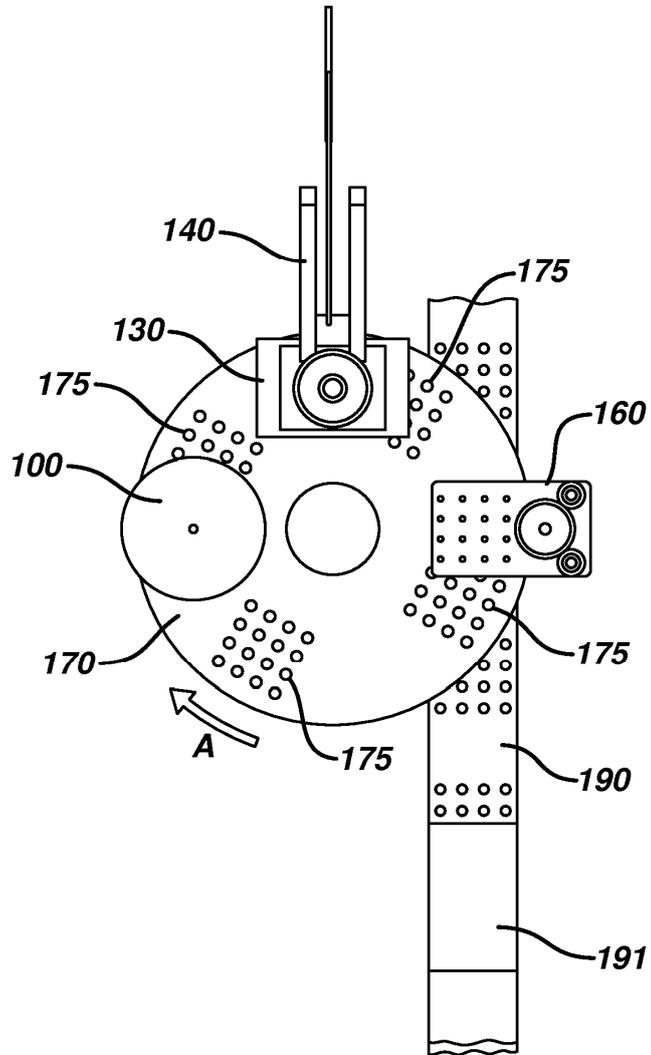


FIG. 6A

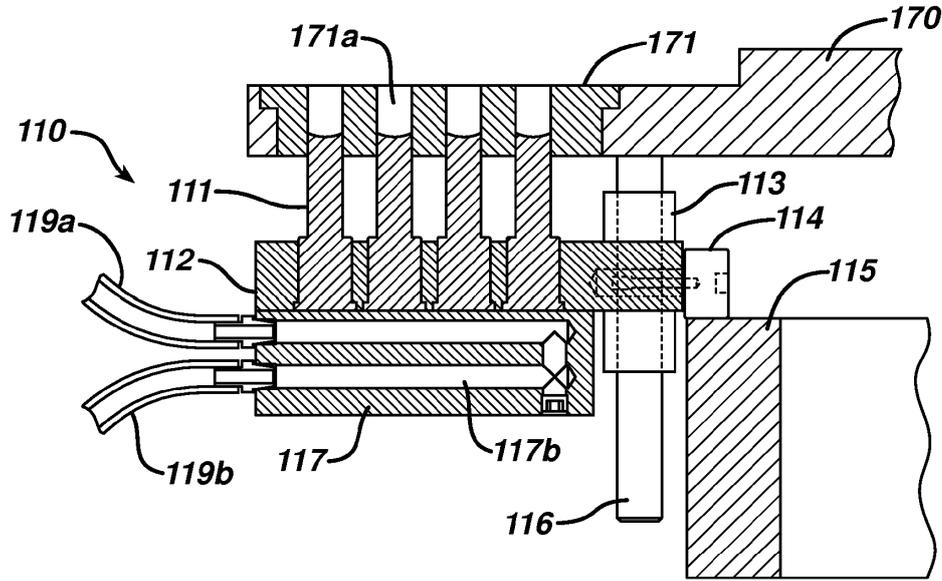


FIG. 6B

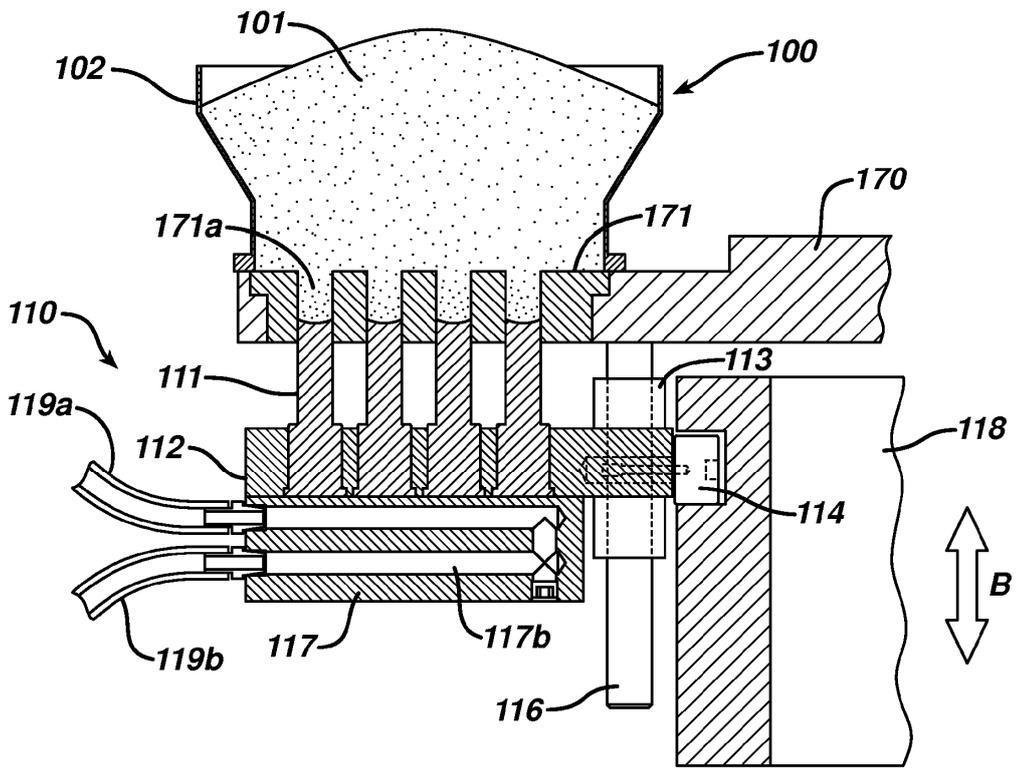


FIG. 7

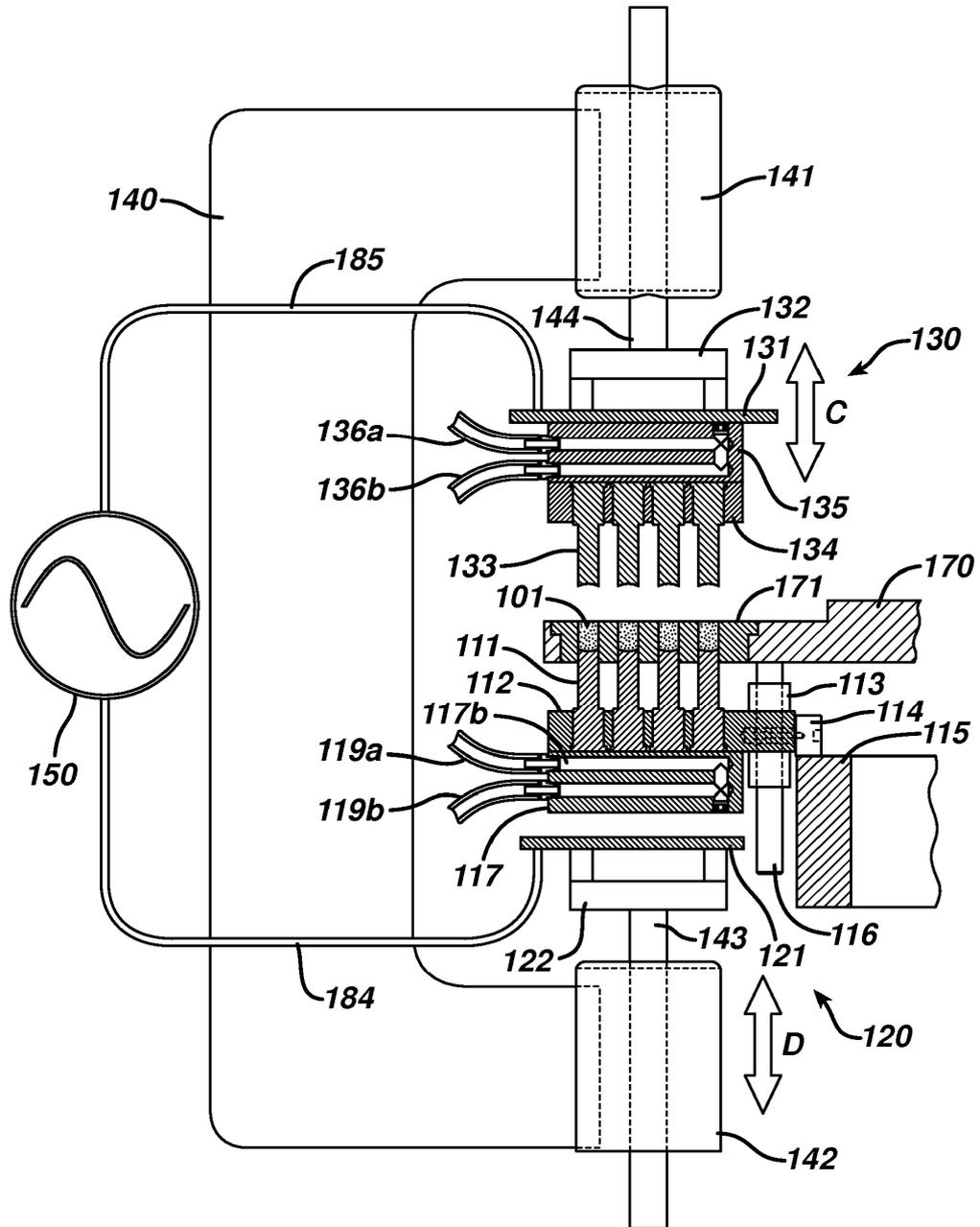


FIG. 8

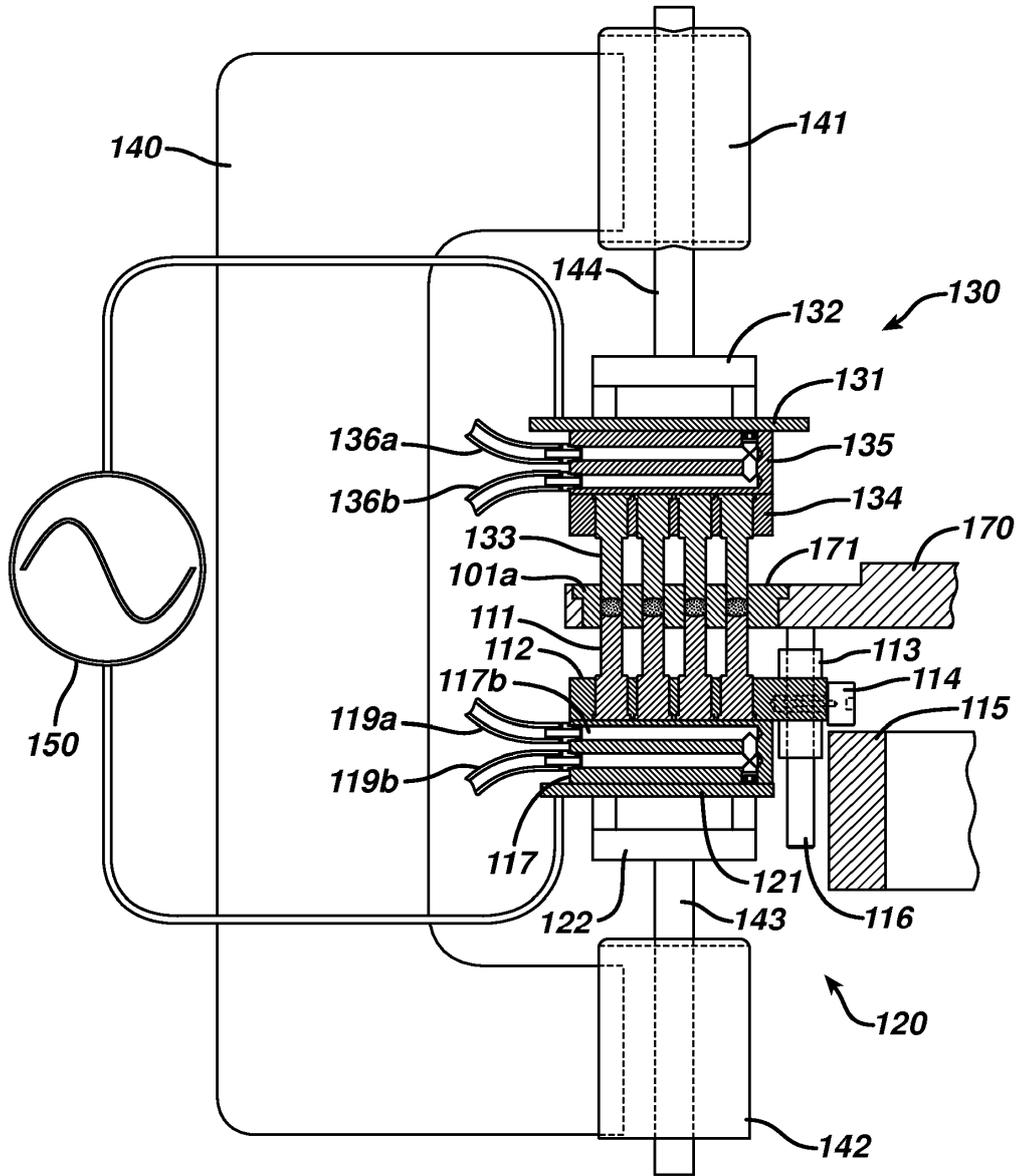


FIG. 9

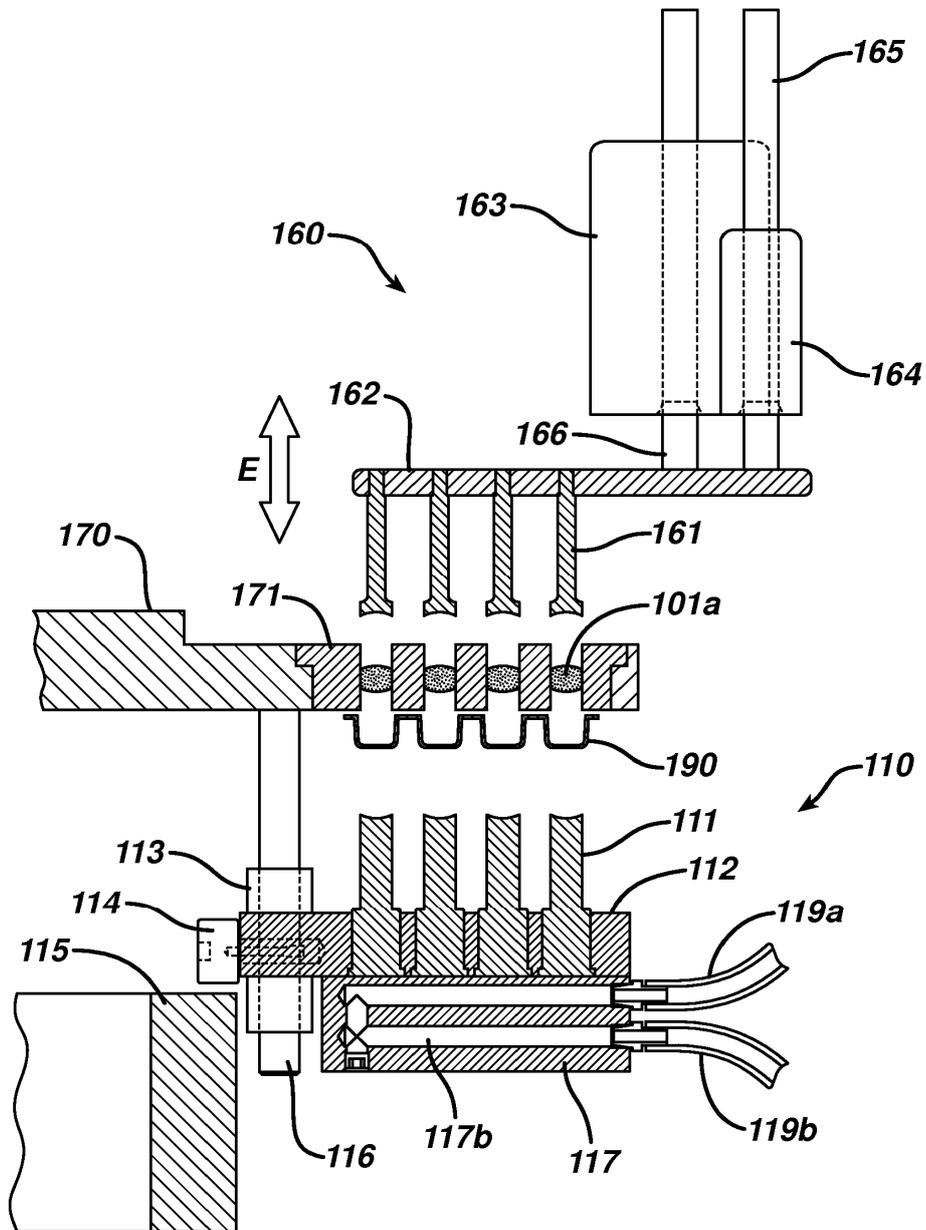


FIG. 10

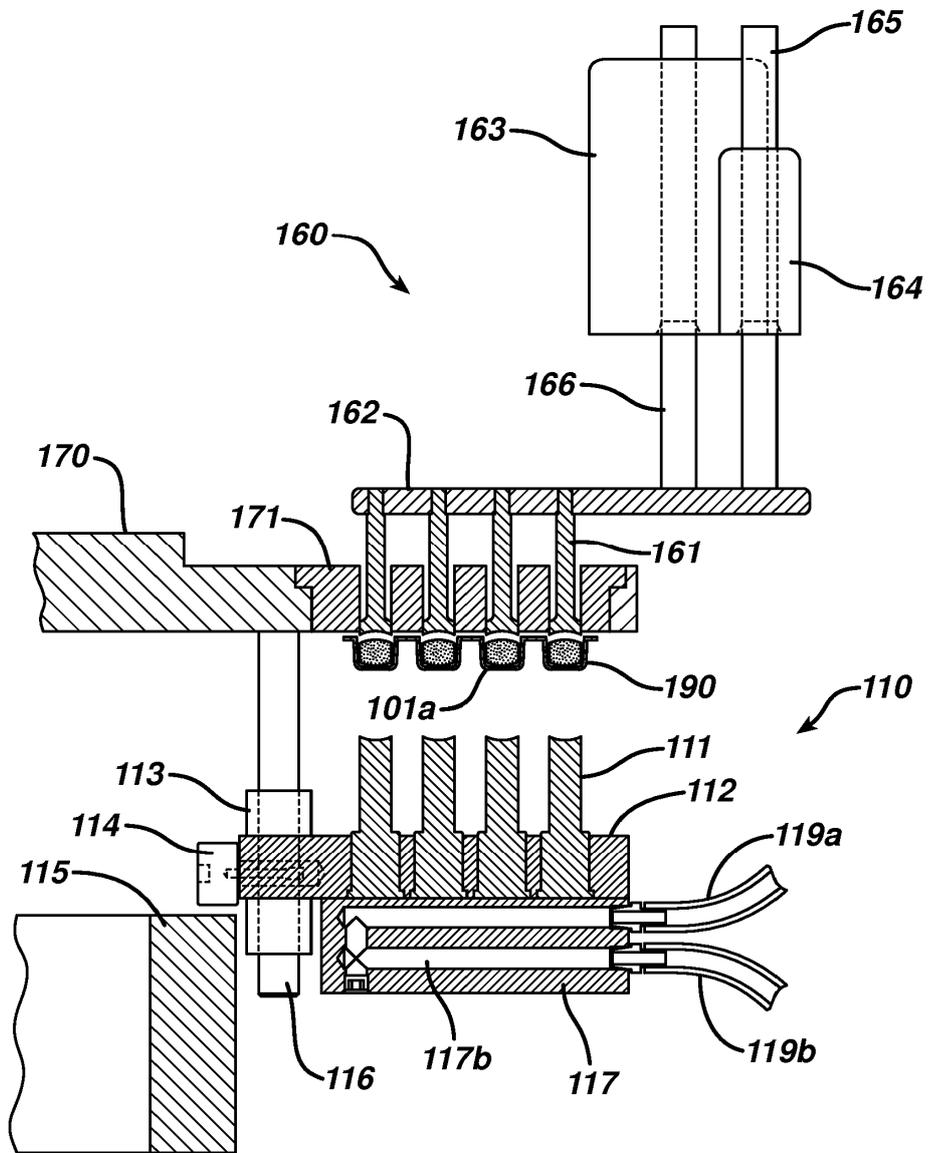


FIG. 11A

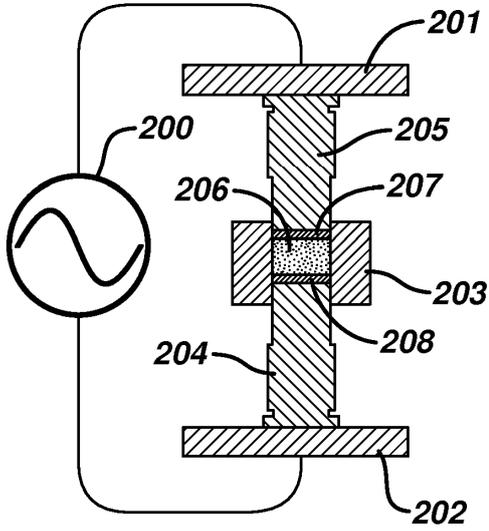


FIG. 11B

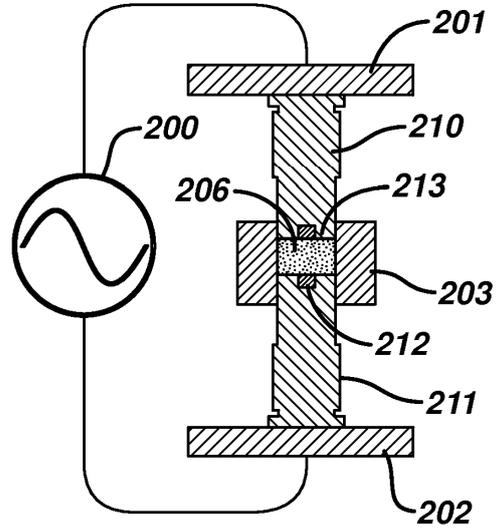


FIG. 11C

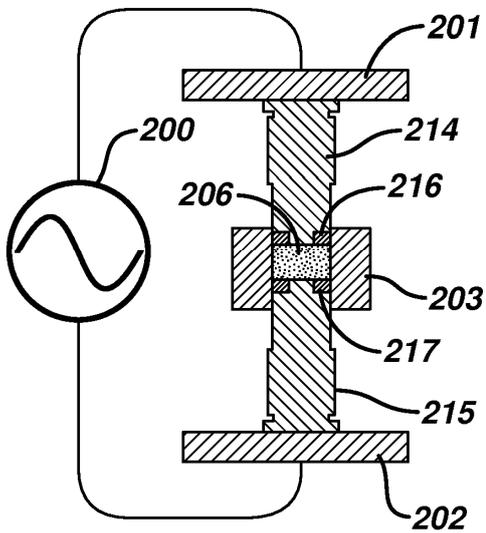


FIG. 11D

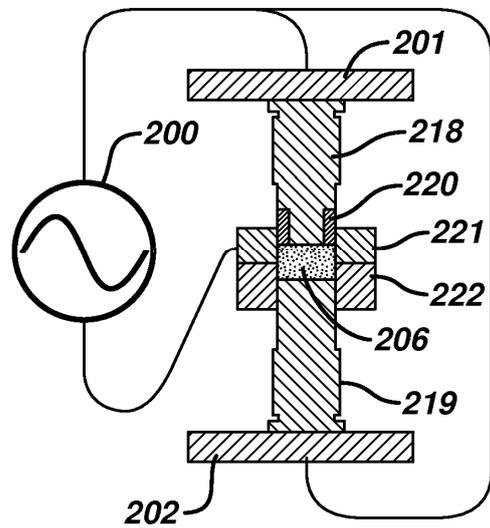


FIG. 12A

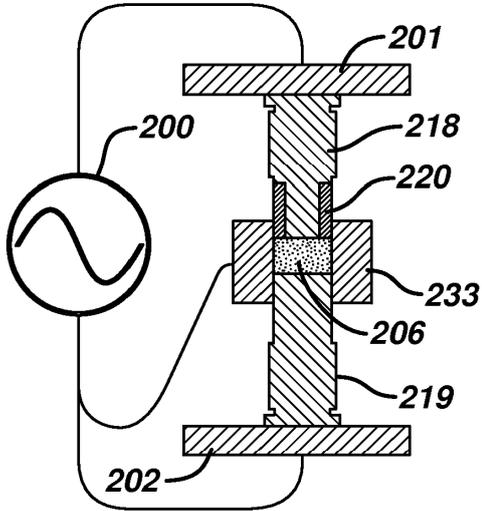


FIG. 12B

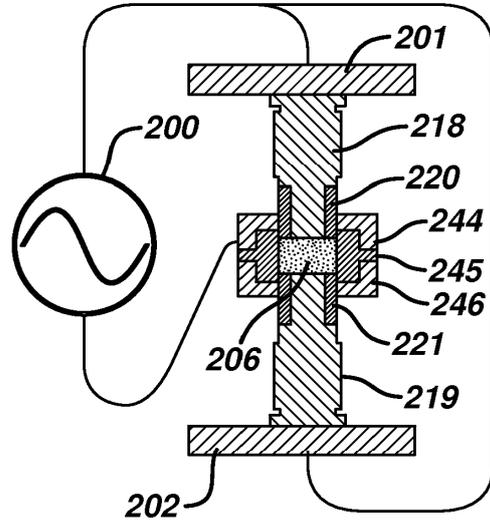


FIG. 12C

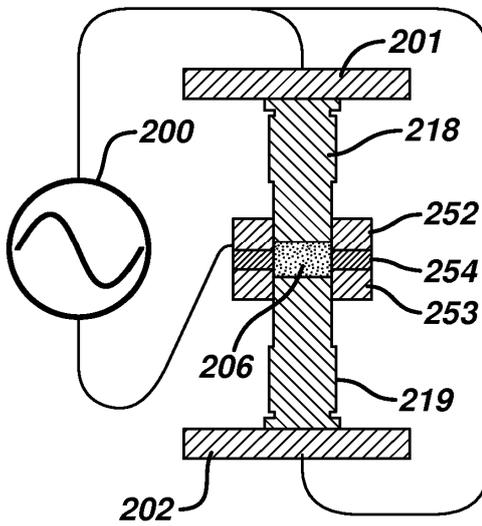


FIG. 12D

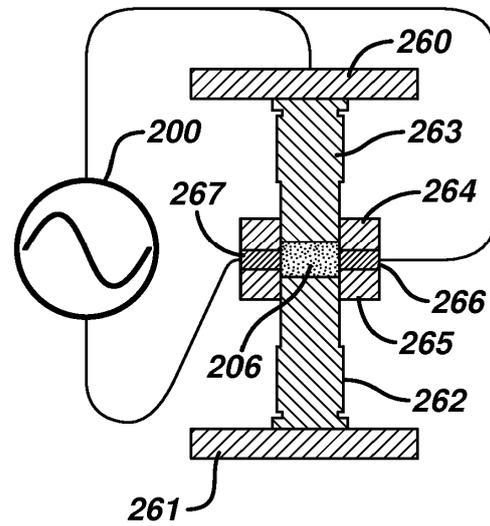


FIG. 13A

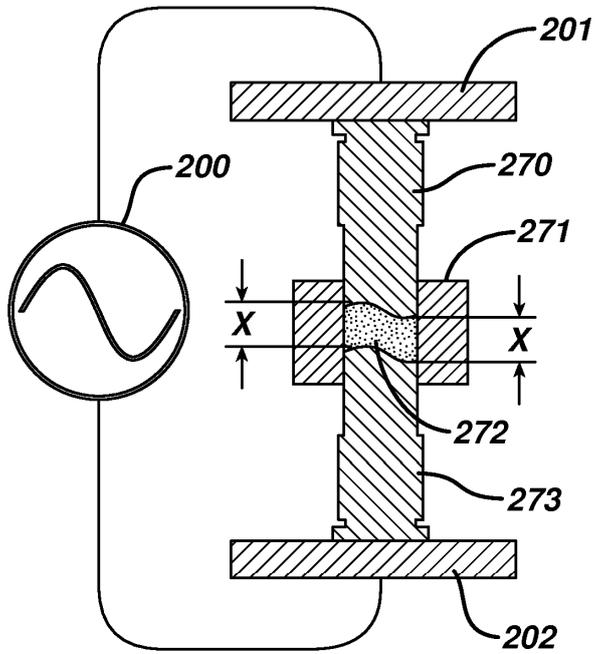


FIG. 13B

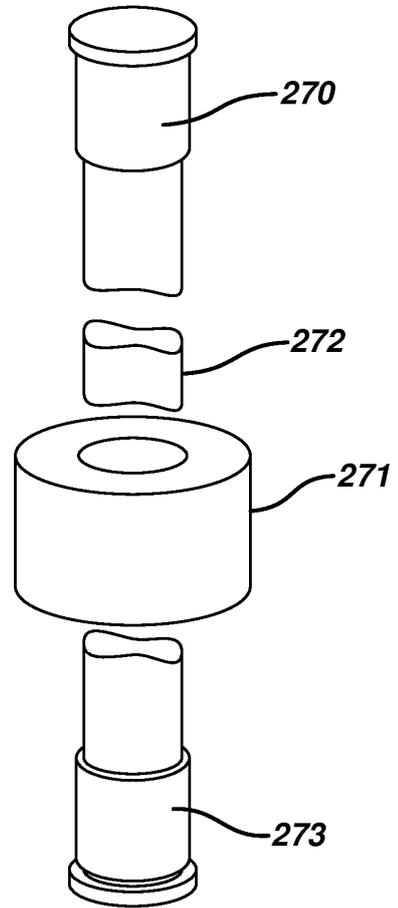


FIG. 14

