

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 073**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61J 1/03** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2010 PCT/EP2010/055682**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10125087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10716339 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2424496**

54 Título: **Procedimiento para formar un comprimido de disgregación oral para uso humano**

30 Prioridad:

**29.04.2009 US 173634 P**  
**29.04.2009 EP 09159050**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.04.2018**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (50.0%)**  
**Wim De Körverstraat 35**  
**5831 AN Boxmeer, NL y**  
**MERCK SHARP & DOHME B.V. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MIDDELBEEK, HANS ALMER;**  
**SMIT, JOZEFUS A. C. y**  
**VERHEEZEN, JACOBUS JOHANNES ADRIANA**  
**MARIA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 663 073 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para formar un comprimido de disgregación oral para uso humano

5 **Campo general de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido que se disgrega por vía oral para su administración a un sujeto humano, conteniendo el comprimido una sustancia medicinal para tratar un trastorno del sujeto humano.

10

**Antecedentes de la invención**

Los comprimidos de disgregación oral (CDO), también conocidos como comprimidos de fusión en boca, de fusión rápida, de disolución en boca, de rápida fusión, dispersables por vía oral o de rápida disolución son formas farmacéuticas sólidas que se disgregan rápidamente en la cavidad oral humana sin necesidad de agua. Por tanto, se superan, por ejemplo, los problemas relacionados con la deglución (especialmente para pacientes geriátricos y pediátricos) y pueden mejorar el cumplimiento del paciente. Cuando un CDO se introduce en la boca, la saliva hace que se disgregue rápidamente (habitualmente en 60 segundos, preferentemente en 30 segundos y, más preferentemente en 10 segundos) y que disperse la forma farmacéutica de forma que la saliva contiene la sustancia medicinal. El paciente traga la mezcla de saliva-sustancia de forma que alcanza el estómago o una gran parte (si no todo) de la sustancia medicinal se absorbe a través de la boca, la faringe y/o el esófago antes de alcanzar el estómago, evitando de este modo el metabolismo de primer paso de la sustancia medicinal y potenciando así su biodisponibilidad.

15

20

25

30

35

Se pueden usar diversas sustancias medicinales y/o combinaciones de los mismos como principio activo en el CDO, tal como, por ejemplo, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, antihistamínicos, agentes antihipertensores, antipalúdicos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, antipsicóticos, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, agentes antiviricos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, beta-bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticoesteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestivos, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, analgésicos opioides, proteínas, péptidos, fármacos recombinantes, hormonas sexuales, anticonceptivos, espermicidas, estimulantes etc.

40

45

Un procedimiento para la preparación de CDO (en esta memoria también denominados "comprimidos disgregantes") se conoce por, por ejemplo, el documento US 5.384.124 concedido a Farmalyoc. En el procedimiento conocido se forma una pasta que comprende una o más sustancias medicinales, en el que la pasta se divide mecánicamente en dosis unitarias que tienen una forma y un volumen bien definido, distribuyendo la pasta en cavidades de forma y tamaño predeterminados, en las que la cavidades están presentes en un elemento vehículo de cloruro de polivinilo. después de distribuir la pasta, se coloca el elemento vehículo en un liofilizador y la pasta se liofiliza. De esta manera, a cada dosis unitaria se le da la forma de un comprimido. La ventaja del proceso de liofilización no solo es que la sustancia medicinal toma una forma muy estable, sino también que se obtiene una forma farmacéutica sólida que se disgrega tras el contacto con un líquido. En particular, si la pasta se basó inicialmente en agua como disolvente portador (el término "disolvente" incluye cualquier medio líquido puede servir como vehículo para otras sustancias), tal comprimido normalmente se disgregará tras el contacto con agua o un fluido basado en agua, tal como saliva.

50

55

60

65

El procedimiento conocido se está usando ampliamente en la industria de las ciencias de la vida (véase, por ejemplo, "Orally disintegrating tablets: an overview of melt-mouth tablet technologies and techniques" de Deepak Kaushik, Harish Dureja y T.R. Saini, Maharishi Dayanand University y Shri G.S. Institute of Technology and Science, publicado en "Tablets and Capsules", 30 de julio 2004). En particular, tecnologías tales como Zydis (Catalent Pharma Solutions, Somerset, NJ, EE.UU.) y Lyoc (Laboratoires Farmalyoc, Maisons-Alfort, Francia) usan este proceso conocido. Normalmente, la formulación en pasta o fluida conocida se prepara y dosifica en un envases de blíster preformado. Este envase, es decir, el material presente en el envase, se congela y se somete a liofilización para eliminar el agua. Las estructuras resultantes son inherentemente muy porosas y se disgregan rápidamente cuando entran en contacto con la saliva. De hecho, este procedimiento es muy ventajoso porque se pueden preparar comprimidos que se disgregan muy rápidamente, muestran características farmacocinéticas adecuadas, mejor cumplimiento por parte del paciente y mayor biodisponibilidad en comparación con las formulaciones sólidas orales de referencia, y reducción de efectos secundarios (véase "Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies" de Luca Dobbetti, en Pharmaceutical Technology Drug Delivery, 2001, págs. 44-50). Las desventajas conocidas son que los comprimidos tienen una estabilidad mecánica relativamente mala y un alto coste de producción. Sin embargo, se cree que estas desventajas son inherentes debido al procedimiento de liofilización utilizado: La liofilización necesita un equipo costoso e, inherentemente, conduce a comprimidos mecánicamente menos estables cuando se compara, por ejemplo, con las técnicas de compresión tradicionales. Debido a este hecho, el procedimiento conocido tiene lugar utilizando el envase final del comprimido (es decir, el envase blíster) como vehículo durante todo el procedimiento. De forma inherente, esto significa que cada etapa de producción debe ajustarse de manera que se

pueda usar junto con este envase en particular. Esto limita la libertad de operación en las diversas etapas de fabricación y, por lo tanto, aumenta aún más el precio de coste. Sin embargo, dadas las ventajas de los productos liofilizados como comprimidos que se disgregan, el alto precio de coste inherente del procedimiento de fabricación es aceptado por el profesional de la fabricación.

5 Se observa que otros procedimientos para llegar a los CDO son conocidos a partir de la técnica anterior. Por ejemplo, los documentos WO 93/12770 y US 2006/0057207 (ambos asignados a Pfizer Inc.) describen un procedimiento en el que los comprimidos se conforman de forma activa sobre sustancialmente toda su superficie comprimiendo los gránulos congelados en un molde cerrado. Este procedimiento conocido, por lo tanto, difiere de la obtención pasiva de una forma de comprimido, por ejemplo, utilizando una forma a la que se llega de forma pasiva que se produce a través de la mera acción de la gravedad y la tensión superficial. De esta forma, se puede llegar fácilmente a una forma predeterminada de una manera controlada. Sin embargo, este procedimiento es desventajoso porque requiere un conjunto de matriz y punzón bastante complejo que es propenso a fugas de la formulación de fluido desde la cavidad (es decir, el molde cerrado). Asimismo, los gránulos congelados tienden a adherirse a la matriz o al punzón debido al uso de fuerzas de compresión. De hecho, una ventaja es que al comprimir el gránulo congelado, se obtienen buenas propiedades mecánicas que permiten sacar el gránulo congelado de la cavidad de forma integral.

10 De los documentos US 5,382,437 y EP 0 450 141 aún se conoce otro procedimiento en el que la formulación fluida se lleva a cavidades abiertas de un elemento sólido que está a temperatura ambiente, después de lo cual este elemento se lleva a un congelador durante 30-60 minutos. Esto parece ser ventajoso, ya que la formulación fluida, concretamente rellenará bien la cavidad, lo que conduce a un gránulo congelado de un tamaño y forma que corresponde exactamente al tamaño y la forma de la cavidad, y de este modo conduce a una forma predecible de los gránulos. Sin embargo, las desventajas son que debe tener lugar un ciclo de enfriamiento y calentamiento con este procedimiento y también que todo el procedimiento es relativamente lento. Asimismo, existe el riesgo de perder líquido de la cavidad al llenarlos con la formulación fluida (de baja viscosidad).

15 El documento WO97/48383 describe un procedimiento para preparar formas farmacéuticas de disgregación rápida conformadas como comprimidos biconvexos que tienen superficies superiores e inferiores simétricas usando un molde. El documento WO97/48383 no describe un procedimiento en el que el volumen de la cavidad del molde sea menor que el 50 % del volumen de la forma farmacéutica.

### 30 **Sumario de la invención**

Es un objetivo de la presente invención llegar a un procedimiento para obtener un comprimido de disgregación oral para su administración a un sujeto humano, usando la liofilización como tecnología básica, que tiene un precio de coste significativamente reducido por comprimido, mientras que al mismo tiempo tiene excelentes propiedades de disgregación y una estabilidad mecánica adecuada. Para este fin, se ha ideado un procedimiento de acuerdo con el preámbulo que comprende las etapas de i. proporcionar una formulación fluida que comprende la sustancia medicinal, ii. proporcionar un elemento sólido que tiene formado en él al menos una cavidad, iii. enfriar el elemento sólido a una temperatura inferior a la temperatura de congelación de la formulación, iv. llenar la cavidad con la formulación fluida, v. solidificar la formulación mientras está presente en la cavidad extrayendo calor de la formulación a través de una pared de la cavidad mediante conducción, para formar un gránulo sólido que comprende la sustancia medicinal sin formar activamente la superficie del gránulo, vi. sacar la pastilla de la cavidad y vii. secar el gránulo al vacío para obtener el comprimido, caracterizado porque el volumen de la cavidad es menor que el 50 % del volumen del gránulo.

45 El solicitante descubrió sorprendentemente que se pueden alcanzar las propiedades mecánicas y de disgregación adecuadas de un CDO, mientras que al mismo tiempo aumenta significativamente la libertad en el procedimiento de fabricación y, de este modo, abre las posibilidades de disminuir significativamente el precio de coste por comprimido, al llenar primero una cavidad abierta con una formulación fluida que comprende la sustancia medicinal (que también cubre llenar la cavidad con dos o más subformulaciones separadas que juntas forman la formulación fluida que contiene la sustancia medicinal) y luego congelar la formulación fluida en esa cavidad para formar un gránulo sólido simplemente dejando la formulación fluida en la cavidad preenfriada, sin aplicar ninguna herramienta de conformación activa de modo que uno pueda terminar con una pastilla congelada sin comprimir que tiene una forma (en el extremo abierto de la cavidad) que está formada simplemente por fuerzas gravitacionales y tensión superficial (un menisco), sacar el gránulo congelado de la cavidad y, a continuación, secar el gránulo (por ejemplo, en un aparato de liofilización). También se descubrió que es particularmente ventajoso tener el elemento sólido a una temperatura inferior a la temperatura de congelación de la formulación después de llenar la cavidad. A primera vista, esto parece una desventaja: La formulación fluida comenzará a congelarse inmediatamente al entrar en contacto con la pared de la cavidad, lo que teóricamente conducirá a un gránulo congelado de un tamaño y forma que no corresponde al tamaño y la forma de la cavidad, lo que conduce a un procedimiento de congelación incontrolado y, por lo tanto, a una forma de gránulos impredecible. Sin embargo, el solicitante descubrió que a una temperatura inferior a la temperatura de congelación de la formulación de fluido se puede encontrar una velocidad de llenado lo suficientemente rápida como para contrarrestar la congelación inmediata del fluido, simplemente porque la cantidad de calor presente en el flujo de la formulación fluida puede simplemente contrarrestar la extracción de calor por el elemento sólido frío, o al menos una parte adecuada de la extracción de calor. En su conjunto, el nuevo procedimiento es más fácil de controlar: la temperatura del elemento sólido se puede mantener en el mismo nivel, mientras que, con procedimientos de la técnica anterior, se tiene que producir un ciclo de enfriamiento y

calentamiento. Además, el procedimiento es más rápido. El calor ya se está extrayendo al llenar la cavidad. Asimismo, hay menos riesgo de perder líquido de la cavidad, ya que el fluido se enfriará muy rápido después de entrar en la cavidad y, por lo tanto, mostrará inmediatamente una mayor viscosidad.

El nuevo procedimiento tiene varias ventajas importantes con respecto a la técnica anterior más pertinente, tal como se indica en Farmalyoc. En primer lugar, en este nuevo procedimiento, el envase final del comprimido no tiene que estar en ninguna de las etapas del procedimiento. Por lo tanto, no solo se puede usar un envase estándar y económico, sino que también, cada etapa de fabricación puede realizarse con herramientas optimizadas para su tarea. Con el procedimiento de la técnica anterior, por ejemplo, cuando se usa un envase blíster como vehículo para los comprimidos en un liofilizador, las circunstancias de secado deben ajustarse a la cantidad relativamente baja de calor que puede transferirse a través del envase (de plástico). Esto puede aumentar significativamente la carga térmica (por ejemplo, una temperatura local alta) en cada comprimido durante la etapa de secado y también puede aumentar significativamente el tiempo de procedimiento necesario.

El solicitante también descubrió que la extracción de calor de la formulación a través de una pared de la cavidad por conducción (lo que significa que al menos la parte principal, es decir, más del 50 %, preferentemente, más del 80 % hasta el 100 % del calor que se extraerá para congelar el formulación, se extrae por conducción a través de la pared de la cavidad) tiene un impacto positivo significativo. Esto no solo supera o al menos mitiga el problema de la carga térmica de la técnica anterior sobre el gránulo, sino que también puede mejorar la resistencia mecánica del CDO final. En los procedimientos conocidos, casi todo el calor se extrae por convección, en particular usando gas nitrógeno que se desplaza alrededor de la formulación fluida para extraer calor hasta que la formulación se solidifica y se transforma en un gránulo congelado. Aunque la convección se puede usar adecuadamente para congelar la formulación fluida, el solicitante descubrió que cuando se usa conducción, al tener un material conductor de calor alrededor de al menos parte de la formulación fluida, el procedimiento de enfriamiento puede proporcionar un gránulo con estabilidad mecánica ventajosa, por ejemplo una resistencia mecánica adecuada y/o baja friabilidad, al tiempo que se mantienen sus propiedades de disgregación rápida a un alto nivel. La razón de esto no está clara, pero puede deberse al hecho de que la extracción de calor por conducción proporciona un procedimiento de enfriamiento más eficiente y, por lo tanto, mucho más rápido, lo que conduce a una disposición diferente de las moléculas constituyentes en el gránulo. Se observa que, en los procedimientos de la técnica anterior, se puede extraer una pequeña cantidad de calor de la formulación fluida a través de la pared del blíster. Sin embargo, esto no se califica como extracción de calor por conducción en el sentido de la presente invención, ya que el material del envase blíster es un plástico, que normalmente tiene un coeficiente de transferencia de calor de 0,1 a 0,2 W/mK, lo que inevitablemente significa que la parte principal el calor se extrae por otros medios distintos a la conducción (a saber, convección a través del flujo de nitrógeno gaseoso frío).

Otra ventaja importante del presente procedimiento es que los comprimidos en el producto envasado terminado no están presentes en el molde en el que se han formado. Con los procedimientos de la técnica anterior, los gránulos se forman en el envase blíster que sirve como molde. Sin embargo, los gránulos permanecen en sus moldes durante el procedimiento completo, hasta que se transforman en comprimidos presentes en sus envases terminados. Por lo tanto, existe un alto riesgo de que los comprimidos se adhieran más o menos a la pared del blíster y solo puedan eliminarse aplicando fuerzas mecánicas considerables. Esto, en combinación con el hecho de que los comprimidos liofilizados son intrínsecamente no demasiado estables (en comparación con los comprimidos comprimidos clásicos) a menudo hace que los comprimidos se rompan incluso antes de que puedan administrarse. Esto puede provocar que no se usen comprimidos o que se administre muy poco principio activo a un paciente.

Otra ventaja importante del presente procedimiento es que no es necesario que la etapa de congelación tenga lugar en el propio liofilizador. En el procedimiento conocido del documento US 5.384.124, la etapa de congelación tiene lugar en el liofilizador, ya que la pasta está presente en el envase blíster de todos modos. Sin embargo, en el procedimiento conocido, extraer calor de la pasta para congelarlo lleva un tiempo relativamente largo. En el presente método, solidificando la formulación fluida en una etapa separada en una cavidad dedicada, y luego extrayendo el gránulo congelado de la cavidad y sometándolo a una acción liofilizadora en una etapa adicional, la congelación inicial puede realizarse de manera significativamente más eficiente.

Todavía otra ventaja sustancial de la presente invención es que la etapa de obtener los gránulos sólidos congelados no depende de la capacidad de secado disponible. Dado que la provisión de los gránulos congelados es completamente independiente de la etapa de secado, los gránulos pueden producirse por separado y almacenarse, por ejemplo, hasta que esté disponible la capacidad de secado. En particular, cuando la sustancia medicinal s de origen biológico, es importante que un lote de formulación fluida que contenga esta sustancia se pueda procesar completamente en gránulos congelados, independientemente de la capacidad de secado disponible actualmente.

Asimismo, con la presente invención, es posible producir comprimidos con formas (casi) esféricas, achatadas, de tipo "huevo" u ovaladas en tres dimensiones sin ninguna cara plana. Como es sabido, las formas que se aproximan a la forma esférica son, de forma inherente, mecánicamente fuertes, mientras que la forma no afecta significativamente a las propiedades de disgregación rápida de las unidades.

Con respecto a los procedimientos de troquelado y punzonado conocidos por la técnica anterior, el presente procedimiento tiene la importante ventaja de que no sufre una fuga de la formulación fluida desde la cavidad. Dado que simplemente se deja congelar la formulación fluida en la cavidad abierta sin dar forma activamente a toda la superficie del gránulo aplicando, por ejemplo, fuerzas de compresión u otras técnicas activas de moldeo que dan forma a la superficie del gránulo, no hay riesgo de que la formulación de fluidos sufra presión y se salga de la cavidad. Asimismo, existe un riesgo significativamente menor de que el gránulo se adhiera a cualquiera de las piezas usadas para dar forma de modo activo al gránulo. Sorprendentemente, parece que simplemente dejando que

la formulación fluida se congele, sin aplicar ninguna fuerza de compresión, el gránulo puede tener todavía una resistencia mecánica suficiente como para que se pueda extraer de la cavidad para un procesamiento adicional, tal como liofilización.

5 Se observa que la presente invención puede usarse junto con cualquier sustancia medicinal y/o combinaciones de los mismos. Ejemplos típicos de tales sustancias se pueden encontrar en el documento EP 1 165 053 B1, comenzando en la página 5, línea 37 (que comienza con "Analgésicos y agentes antiinflamatorios:") y termina en la  
10 página 7, línea 25 (que termina en "... fenfluramina, mazindol, pemolina". Otros ejemplos son compuestos de tipo progestágeno (tal como desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, norgestimato, norelgestromina, gestodeno, acetato de nomegestrol, dienogest, drospirinona o cualquier otro compuesto esteroideo o no esteroideo con actividad progestogénica), compuestos de tipo estrógeno (tales como estradiol, estriol, mestranol, etinil-estradiol o cualquier otro compuesto esteroideo o no esteroideo con actividad estrogénica) y compuestos en el campo del sistema nervioso central (tal como asenapina, mirtazapina, esmirtazapina u otros compuestos con actividad en el SNC).

15 La presente invención se basa en varios reconocimientos, siendo el primero que el producto liofilizado terminado puede no ser demasiado estable en términos mecánicos, pero, sorprendentemente, el producto intermedio congelado no adolece de esta desventaja a pesar de que este producto congelado no está comprimido. Esto abre posibilidades para la manipulación mecánica adicional del gránulo intermedio. Sin embargo, dicha manipulación en el procedimiento conocido de Farmalyoc no tiene sentido, ya que el gránulo congelado ya está presente en el  
20 liofilizador en su envase blíster final. Sin embargo, el solicitante llegó a una segunda idea, a saber, que la etapa de secado en este procedimiento conocido es muy ineficiente debido principalmente al hecho de que cuando se usa el envase final del comprimido como vehículo en el liofilizador, el espacio de secado no se usa adecuadamente (cada comprimido ocupa una cantidad relativamente grande de espacio ya que los comprimidos no pueden estar en una relación contigua en el envase). Este uso ineficaz del liofilizador en el procedimiento conocido es inherente, pero se  
25 puede superar separando la etapa de congelación y secado utilizando un vehículo para la etapa de congelación que difiere del vehículo utilizado en la etapa de secado. Una tercera idea fue que, en el procedimiento conocido, debido a la etapa de congelación relativamente lenta, la formulación líquida original se congela casi en condiciones de equilibrio. Esto normalmente conduce a los productos finales muy frágiles habitualmente conocidos cuando se secan. El solicitante reconoció que un procedimiento de enfriamiento significativamente más rápido puede conducir a un procedimiento de solidificación que proporciona un producto final más amorfo, lo que lleva a un producto final  
30 menos vulnerable. Esto puede mostrar una mayor resistencia al aplastamiento de los comprimidos o una menor friabilidad (como se define en la Farmacopea de Estados Unidos 24/NF19, 1999, págs. 2148-2149).

35 Se observa que la presente invención también se refiere a un comprimido que se disgrega por vía oral para la administración a un sujeto humano en el que el comprimido tiene una superficie curva, preferentemente que tiene una curvatura K relativa de entre 1 y 1,2. Una ventaja importante del procedimiento de acuerdo con la invención es que puede conducir a comprimidos con una alta resistencia mecánica en comparación con los comprimidos fabricados de acuerdo con las tecnologías existentes. Esto mitiga las desventajas de la técnica anterior, tales como la necesidad de empaquetar individualmente cada comprimido en un envase blíster pelable. Con la presente  
40 invención, se pueden fabricar comprimidos que se envasan a granel o se envasan en envases blíster normales de extracción por presión.

La presente invención también se refiere a un envase que contiene un comprimido que se disgrega por vía oral para su administración a un sujeto humano, conteniendo el comprimido una sustancia medicinal para tratar un trastorno  
45 del sujeto humano, en el que el comprimido, preferentemente pero no necesariamente, se envasa individualmente en un recipiente y se forma en una cavidad usando un procedimiento de acuerdo con la presente invención, siendo la cavidad diferente del recipiente en el que se envasa el comprimido (por ejemplo, una cavidad blíster de un envase blíster). Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, una ventaja principal de la presente invención es que los comprimidos en el producto envasado terminado no están presentes en el molde en el que se han  
50 formado, lo que casi excluye la posibilidad de que un comprimido se pegue a su recipiente, por ejemplo una cavidad blíster de un envase blíster, en el envase terminado. Esta casi exclusión mejora la comodidad de manipulación de los comprimidos por un médico, DVM, paciente o similar.

### Definiciones

55 Un comprimido es una forma farmacéutica sólida, por ejemplo para administración oral, rectal o parenteral directa o para administración indirecta, por ejemplo, después de mezclar con un material vehículo, en particular un líquido, para su administración en forma disuelta o dispersa. Un comprimido se puede distinguir de los gránulos en polvo o finos en que un comprimido se puede manipular a mano individualmente. Un tamaño de longitud mínima de un  
60 comprimido es 1 mm, preferentemente 2 mm, más preferentemente 4 mm y, normalmente (pero no necesariamente), entre 4 y 20 mm.

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

El secado por congelación o liofilización es un procedimiento utilizado en la creación de una preparación estable de una sustancia mediante la congelación de una formulación fluida que contiene la sustancia y eliminar substancialmente el líquido congelado al vacío.

5 Un vacío es aire u otro gas a una presión reducida (subatmosférica).

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

10 Disgregación rápida quiere decir la disgregación que comienza al entrar en contacto con un líquido, en particular agua a 37 °C, y se completa en 60 segundos, preferentemente en 30 segundos, más preferentemente en 10 segundos.

15 Una sustancia medicinal es cualquier sustancia que se puede usar para tratar un trastorno (incluidas enfermedades), es decir, para ayudar a prevenir, mejorar o curar el trastorno. Tal sustancia puede ser, por ejemplo, un compuesto químico o biológico, tal como un péptido o proteína natural o sintético, un (poli-) sacárido o cualquier otra molécula orgánica o inorgánica, un microorganismo vivo o muerto, un parásito muerto o vivo etc.

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

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

Antiadhesivo significa la capacidad de resistir la adhesión.

Un material cristalino es un material que puede formar cristales al solidificarse en condiciones de equilibrio.

30 Un gelificante es un agente que es capaz de formar una red de moléculas dentro de un fluido para proporcionar al fluido la consistencia de un gel, es decir, que tiene al menos alguna capacidad de autosoporte (no es un líquido que fluye libremente en todas las circunstancias). El término gelificante también cubre un agente que comprende dos o más compuestos o materiales diferentes, cada uno de los cuales es capaz de formar una red de moléculas dentro de un fluido.

35 Un material formador de gel es un material que a una concentración del 4 % (p/p) en una formulación fluida, en particular agua, a una temperatura a la que se utiliza la formulación fluida para fines de dosificación (en el presente caso para rellenar cavidades) a temperatura ambiente, 20 °C), forma un gel en dicha formulación fluida cuando se deja en una situación estacionaria durante 24 horas.

40 Un material no formador de gel es un material que a una concentración del 4 % (p/p) en una formulación fluida, en particular agua, a una temperatura a la que se utiliza la formulación fluida para fines de dosificación (en el presente caso para rellenar cavidades) a temperatura ambiente, 20 °C), no forma un gel en dicha formulación fluida cuando se deja en una situación estacionaria durante 24 horas.

#### 45 **Realizaciones de la invención**

50 Un CDO cumple idealmente múltiples demandas, por ejemplo, resistencia mecánica suficiente para la manipulación manual (para permitir la fácil extracción de un comprimido de un envase y permitir poner el comprimido en la boca del paciente), opcionalmente posee propiedades mucoadhesivas (por ejemplo, tal que un comprimido se disgregará en la boca y no llegará al estómago), sin ser pegajoso, para no obstaculizar la manipulación del comprimido, tener un sabor aceptable y proporcionar una disgregación muy rápida (de modo que, por ejemplo, se puedan obtener niveles sanguíneos elevados de la sustancia medicinal). La formulación líquida utilizada para preparar los comprimidos puede contener, opcionalmente, aditivos tales como, por ejemplo, tensioactivos u otras sustancias que pueden usarse para proporcionar las propiedades finales del comprimido útiles para el uso específico del comprimido. Dichas sustancias pueden ser, por ejemplo, colorantes, edulcorantes u otros agentes modificadores o enmascarantes del gusto, conservantes, quelantes, antioxidantes, tensioactivos, agentes colorantes, modificadores del pH o cualquier otra sustancia que sea compatible con el resto de los componentes del comprimido, y, si es necesario, farmacéuticamente aceptable para el paciente al que está destinado.

60 En la presente invención, El volumen de la cavidad es menor que el volumen del gránulo. En los procedimientos de la técnica anterior, se elige una cavidad (o molde) que corresponde exactamente al tamaño y la forma del comprimido que se va a formar. Sorprendentemente, sin embargo, el solicitante descubrió que se puede usar una cavidad que tiene un volumen más pequeño que el del comprimido que se va a formar. El gránulo se proyecta desde la superficie del elemento, fuera de la cavidad. Esto se puede hacer porque la formulación fluida se enfría rápidamente por el contacto conductivo con el elemento frío. Esto ayuda a garantizar que se forme un gránulo que

sobresalga de la cavidad. Una ventaja de la invención es que el gránulo se puede retirar de manera relativamente fácil de la cavidad, ya que la superficie de contacto entre el gránulo y la cavidad es pequeña en comparación con un gránulo que está completamente encerrado o hundido en la cavidad. Otra ventaja es que puede proporcionarse una discontinuidad en el aspecto físico del comprimido correspondiente al sitio de transición entre la cavidad y el espacio

abierto por encima de la cavidad. Dado que el gránulo que se va a formar sobresale de la cavidad, se puede proporcionar tal discontinuidad en la forma del gránulo en la entrada de la cavidad. Tal discontinuidad se puede usar para distinguir el comprimido de otros comprimidos (siendo así, por ejemplo, una alternativa para el logotipo, icono o color de una empresa) o puede usarse para proporcionar propiedades mecánicas ventajosas.

El volumen de la cavidad es menor que el 50 % del volumen del gránulo. Más de la mitad del gránulos sobresale del elemento en el que se forma la cavidad. Esto hace que la extracción del gránulo sea muy fácil. Un volumen mínimo para asegurar una extracción de calor prácticamente adecuada de la formulación fluida es aproximadamente 15 %, preferentemente aproximadamente 20 %.

En una realización particular del procedimiento de acuerdo con la invención, la formulación comprende un material vehículo cristalino que es sólido a temperatura ambiente y un gelificante. Un vehículo cristalino tiene la ventaja de que puede formularse fácilmente en una formulación fluida y que proporciona buenas propiedades mecánicas al comprimido. El gelificante se incorpora para mejorar aún más las propiedades mecánicas del comprimido. Ejemplos de materiales vehículo adecuados son azúcares, tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa, y azúcares cíclicos tales como ciclodextrina, sales inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicatos de aluminio, aminoácidos que normalmente tienen de 2 a 12 átomos de carbono, tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-soleucina, L-leucina y L-fenilalanina. El gelificante puede ser cualquier agente que sea capaz de formar una red de moléculas dentro de un fluido para proporcionar al fluido la consistencia de un gel. Tal agente puede comprender proteínas u otros polímeros de alto peso molecular, pero también puede estar basado en moléculas pequeñas que pueden formar redes a través de la recombinación de las moléculas pequeñas en cadenas largas (como se conoce, por ejemplo, del documento US 6.471.758). El gelificante tiene la ventaja de que las moléculas grandes proporcionan estabilidad mecánica adicional al comprimido final. Ejemplos típicos de gelificantes son gelatinas, dextrinas y proteínas de semilla de soja, trigo y psyllium, gomas tales como guar, agar, goma arábica, xantana y carragenina, polisacáridos, alginatos, carboximetilcelulosas, pectinas, polivinilpirrolidona, etc.

En una realización adicional, la formulación comprende 3 o más por ciento en peso del material cristalino y aproximadamente 4 por ciento en peso del gelificante. Normalmente, la cantidad de un vehículo cristalino en una formulación para obtener un CDO se mantiene por debajo del 3 por ciento en peso. Para el gelificante, preferentemente se usa una cantidad de aproximadamente 4 por ciento en peso. El solicitante descubrió que cuando se usa 3 o más por ciento en peso del vehículo cristalino y al mismo tiempo usando aproximadamente 4 por ciento en peso del gelificante, sorprendentemente esto puede conducir a una alta resistencia mecánica del comprimido final y a propiedades de disgregación muy buena.

En una realización, el gelificante comprende un material no formador de gel, preferentemente un material derivado de colágeno, tal como una gelatina. Aunque el gelificante, en principio, es capaz de formar un gel en un líquido, los inventores descubrieron que es ventajoso elegir un gelificante que no, o al menos no completamente, forme un gel en la formulación líquida cuando se llena la cavidad (esto puede lograrse simplemente eligiendo un compuesto o material gelificante que se disuelve en la formulación fluida a dicha temperatura en lugar de formar una red de moléculas de gelificante en el fluido). Esto simplifica la dosificación de la formulación fluida, dada la menor viscosidad y/o el menor comportamiento no newtoniano de la formulación fluida. Tras la dosificación, al bajar la temperatura, el gelificante formará un gel. En una realización preferente, el material derivado de colágeno es una gelatina que tiene un peso molecular promedio en peso de  $2 \times 10^4$  g/mol (teniendo así un peso promedio real entre 15,000 y 25,000 g/mol). El solicitante descubrió que el uso de dicho gelificante puede conducir a comprimidos menos pegajosos, y también, a comprimidos que tienen propiedades de disgregación muy buenas, al tiempo que mantienen una resistencia mecánica adecuada a pesar del peso molecular relativamente bajo del gelificante. Gelati Sol P (disponible en Gelita, Eberbach, Alemania) es un buen ejemplo de este tipo de gelificante. Se observa que la resistencia del gelificante se conoce tradicionalmente como Bloom. Es la fuerza, expresada en gramos, necesaria para presionar en 4 mm la superficie de un gel con un émbolo estándar que tiene un diámetro de 0,5 pulgadas. Para las gelatinas, el gelificante se utiliza a una concentración de 6,67 % y el gel debe mantenerse a 10 °C durante 17 horas antes de la prueba. El poder gelificante está relacionado con la elasticidad mecánica del gel y se usa para clasificar los tipos de gelatina. Por lo general, varía de 10 a 300 Bloom. Gelati Sol P tiene un poder gelificante de aproximadamente 15-25.

En todavía otra realización, el volumen del gránulo es mayor que un volumen máximo de una gota libre de la formulación fluida a una temperatura y presión usadas cuando se llena la cavidad. En esta realización, el gránulo es más grande que una única gota libre de la formulación fluida. Esta realización es ventajosa en la obtención de comprimidos de un tamaño que se puede manipular fácilmente de forma manual, basándose en una formulación fluida, en la que una única gota libre solo sería tan grande como, por ejemplo, 50 µl. Por ejemplo, si la formulación fluida se basa en agua como disolvente (fluido vehículo) que una única gota libre a una temperatura de 20 °C y una presión de 1 atmósfera es de aproximadamente 50 µl. Después de congelar y secar dicha gota, el diámetro será de aproximadamente 2,3 mm. Esta es bastante pequeña para la manipulación manual. Es preferente fabricar

comprimidos más grandes. En la técnica anterior, esto se lleva a cabo transformando la formulación fluida en una formulación tal que se pueden obtener gotas de hasta 1 ml. Para esto, sin embargo, se requiere todo tipo de aditivos para dar a la formulación fluida una consistencia similar a un gel. Estos aditivos no solo hacen que el procedimiento de producción sea más complejo, sino que también deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la compatibilidad con el paciente sujeto. Aunque congelar una sola gota tiene ventajas en cuanto al procedimiento, el mérito de los solicitantes fue descubrir que constituir un gránulo de un volumen que corresponde al volumen de múltiples gotas individuales, conduce a condiciones menos estrictas para los constituyentes de la formulación fluida, simplemente porque menos compuestos deben estar presentes en la formulación.

5 En una realización adicional, la velocidad a la que se llena la cavidad con la formulación fluida se elige de manera que la superficie de la parte del gránulo que está en la cavidad antes de sacar el gránulo de esta cavidad, es esencialmente una impresión negativa de la superficie de la cavidad. Se descubrió que se puede elegir una velocidad de llenado tal que la superficie del gránulo, al menos la parte que está contigua a la cavidad, sea esencialmente una impresión negativa de la superficie de la cavidad (en esencia, al menos lo más lejós visible a simple vista). Cuando la velocidad de llenado está por debajo de esta velocidad, se formará una superficie irregular del gránulo, ya que el fluido que entra en la cavidad se solidificará antes de que pueda mojar completamente la superficie de la cavidad. La humectación completa es particularmente adecuada no solo para formar gránulos agradables y lisos y, por lo tanto, comprimidos, sino que también, brinda la oportunidad de formar un logotipo o cualquier otro medio de identificación en el comprimido (por ejemplo, un logotipo de la parte comercial que lleva el comprimido a el mercado o cualquier otra impresión). Para ello, se necesita tener una imagen especular de la impresión en la pared de la cavidad (ya sea positiva, que se está aplicando en la parte superior de la pared, o negativa, que está siendo indentada en la pared).

10 Una sección transversal de la parte del gránulo que está en la cavidad puede ser más pequeña que una sección transversal de la cavidad en su entrada. En esta realización, el gránulo puede retirarse fácilmente de la cavidad, por ejemplo, simplemente empujando o tirando del gránulo fuera de la cavidad, usando una fuerza mecánica, presión de aire, gravedad, etc.

15 En una realización, se toma una medida para soportar el desprendimiento automático del gránulo de la pared de la cavidad. El desprendimiento automático, es decir, sin intervención mecánica de ningún tipo, reduce significativamente las posibilidades de que un gránulo se dañe al retirarlo de su cavidad correspondiente. En una realización en la que la cavidad se forma en un elemento sólido, el desprendimiento automático se soporta manteniendo la temperatura del elemento sólido adecuadamente por debajo de la temperatura de congelación de la formulación fluida. Se ha descubierto que para cada formulación fluida, se puede descubrir una temperatura que es tan baja, que genera una velocidad de contracción del gránulo suficiente para inducir el desprendimiento automático del gránulo de la pared de la cavidad. Para una formulación fluida a base de agua, la temperatura debe ser de al menos 80 grados (K) por debajo del punto de congelación de la formulación, por lo tanto, de aproximadamente -80 °C. Preferentemente, la diferencia es de aproximadamente 100-120 grados hasta incluso 196 grados. La diferencia necesaria depende de la constitución de la formulación, pero se puede encontrar simplemente incrementándola desde 0, hasta que se proporcione el desprendimiento automático. Tal desprendimiento puede reconocerse fácilmente, ya que con el desprendimiento automático, el gránulo puede retirarse simplemente de la cavidad utilizando meramente fuerzas gravitacionales (poniendo el elemento boca abajo). En otra realización, el desprendimiento automático se soporta proporcionando a la pared de la cavidad una superficie antiadhesiva por medios químicos y/o físicos. Los medios químicos conocidos habitualmente para obtener una superficie antiadhesiva son, por ejemplo, revestimientos con un alto contenido de flúor (Teflon® por ejemplo) o un alto contenido de silicona. Los medios físicos son, por ejemplo, estructuras similares a hojas de loto o nanopinas conocidas habitualmente. Una superficie antiadhesiva tiene la ventaja adicional de que el gránulo se puede formar en una cavidad muy poco profunda. Sin embargo, una desventaja es que la humectación completa de la superficie para formar una impresión negativa de la pared de la cavidad es inherentemente difícil de lograr.

20 El gránulo se puede sacar de la cavidad aplicando una fuerza de empuje al gránulo. Se ha descubierto que la aplicación de una fuerza de empuje, a pesar del riesgo inherente de dañar mecánicamente el gránulo congelado, proporciona excelentes resultados con respecto a la extracción de un gránulo de la cavidad mientras se mantiene intacta su forma. La ventaja de una fuerza de empuje sobre, por ejemplo, una corriente de gas de soplado es que se puede empujar con un elemento mecánico limpio, mientras que una corriente de aire tiene problemas de esterilidad inherentes. En una realización preferida, el gránulo es expulsado de la cavidad usando una fuerza dirigida tangencialmente. Se descubrió que una fuerza tangencial, aunque menos directa, tiene la ventaja de que hay menos impacto mecánico en el gránulo, mientras que incluso mejora el procedimiento de retirada. Al aplicar una fuerza tangencial, el gránulo puede comenzar a girar y girar en su cavidad, lo que permitirá una extracción fácil y fiable sin dañar el gránulo.

25 Se pueden colocar múltiples gránulos en un lecho compacto antes de que los gránulos se sequen al vacío. En esta realización, los gránulos no se secan mientras están dispuestos en una sola capa, sino que se empaquetan para formar parte de un lecho de múltiples capas. De esta forma, la etapa de secado, que puede tener lugar en un liofilizador, se realiza a una eficacia significativamente mayor. Sin embargo, dado que el procedimiento de secado depende, entre otras cosas, de la transferencia de calor a través del lecho, el número de capas estará restringido a 2

o 3. Por tanto, en una realización adicional, los gránulos están dispuestos en un recipiente conductor de calor que tiene un fondo y paredes laterales y se proporciona una fuente de calor por encima de una capa superior de los gránulos compactos, teniendo la fuente de calor una superficie dirigida a una capa superior del lecho, cuya superficie tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, después de lo cual los gránulos se someten al vacío mientras al mismo tiempo se calienta al menos el fondo del recipiente y dicha superficie para proporcionar calor a las partículas para soportar el secado de los gránulos. En esta realización, el número de capas en el lecho puede aumentar hasta más de 3. Sin embargo, también cuando se aplica una monocapa de gránulos, la fuente de calor adicional se puede usar ventajosamente, por ejemplo para proporcionar un procedimiento de secado más rápido, pero, más preferentemente, para proporcionar un mejor resultado de secado. El coeficiente de emisividad (usualmente indicado como  $\epsilon$ ) a este respecto es la proporción de energía irradiada por la superficie a la energía radiada por un cuerpo negro verdadero de la misma temperatura. Es una medida de la capacidad de absorber e irradiar energía. Un verdadero cuerpo negro tendría un  $\epsilon = 1$ , mientras que cualquier superficie u objeto real tendría un  $\epsilon < 1$ . La emisividad es un valor numérico y no tiene unidades. Al tener un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, la superficie calentada irradia cantidades relativamente altas de calor a las partículas. Emisividad, en el sentido de la presente invención es la emisividad media establecida a cuatro temperaturas diferentes de la superficie, a saber, 55, 60, 65 y 70 °C. La emisividad puede medirse utilizando equipos de medición de emisividad dedicados disponibles en el mercado, como el Modelo 205WB de Advanced Fuel Research Inc., East Hartford, CT, EE.UU. Tal equipo, sin embargo, es muy costoso. Como alternativa, como es sabido, una forma muy simple de medir la emisividad es calentar la superficie y una superficie con una emisividad conocida a la misma temperatura determinada por un termopar. A continuación, leer la temperatura de las dos superficies con un pirómetro infrarrojo estándar. La diferencia en las dos mediciones de temperatura infrarroja se debe a la diferencia en las emisividades de las superficies (ver también Applied Optics, Vol. 13, No 9, septiembre de 1974).

En lo que se refiere al comprimido final, en una realización, el comprimido comprende un material vehículo cristalino que es sólido a temperatura ambiente y un gelificante como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Asimismo, el comprimido puede formarse a partir de una formulación fluida que comprende 3 o más por ciento en peso del material cristalino y aproximadamente 4 por ciento en peso del gelificante. Preferentemente, el comprimido comprende un gelificante que comprende al menos 2 por ciento en peso de un material formador de gel, por ejemplo (preferentemente) un material derivado de colágeno tal como gelatina. Se prefiere adicionalmente añadir un material no formador de gel, por ejemplo (preferentemente) un material derivado de colágeno, tal como gelatina, para mejorar las propiedades de disgregación. Esta gelatina no formadora de gel puede ser una gelatina que tenga un peso molecular promedio en peso de  $2 \times 10^4$  g/mol.

### Ejemplos específicos de la invención

La invención se explicará a continuación con más detalle utilizando los siguientes ejemplos no limitantes

La figura 1 muestra esquemáticamente una bandeja con cavidades y un elemento de enfriamiento correspondiente para su uso en un procedimiento para obtener gránulos congelados

La figura 2 muestra esquemáticamente las partes básicas de un aparato para obtener gránulos congelados

La figura 3 es una vista en planta superior esquemática de algunas partes del aparato como se representa en la figura 2

La figura 4 representa esquemáticamente una aguja de llenado junto con la cavidad correspondiente

La figura 5 muestra esquemáticamente una cámara de secado para su uso en el presente procedimiento y sistema.

La figura 6 muestra esquemáticamente un probador de tracción para establecer la resistencia al aplastamiento de un comprimido.

La figura 7 muestra esquemáticamente un envase que contiene un comprimido de acuerdo con la invención.

La figura 8 muestra esquemáticamente un dispositivo para medir la estabilidad de los comprimidos cuando se presionan a través de una lámina.

La figura 9 muestra esquemáticamente ejemplos de comprimidos que se presionan a través de una lámina.

Ejemplo 1 Obtención de CDO con un componente de vacuna viva

Ejemplo 2 Obtención de CDO con un fármaco vivo

Ejemplo 3 Establecimiento de la estabilidad mecánica de un CDO

Ejemplo 4 Modo alternativo de establecer la estabilidad mecánica de un CDO

### Figura 1

La figura 1A muestra esquemáticamente una bandeja de cavidades 100 y el correspondiente elemento de enfriamiento 105 para su uso en un procedimiento para obtener gránulos congelados. La bandeja de cavidades 100 es una placa de acero sólido (hecha de acero inoxidable, calidad 316L) que tiene un espesor de 6 mm. En la placa se forman tres filas (102, 103 y 104) de cavidades 101. La figura 1B da un ejemplo de un primer tipo de cavidad. La cavidad mostrada 101 tiene una forma esférica, un radio  $r$  de 2,9 mm y una profundidad  $d$  de 2,1 mm. En dicha cavidad, se puede formar un gránulo esférico 30 con un volumen de aproximadamente 100  $\mu$ l (que tiene un radio de aproximadamente 2,9 mm). Otro ejemplo, que se puede usar para comprimidos más grandes, se muestra en la

figura 1B. Esta cavidad 101' también es esférica, tiene un radio  $r$  de 4,9 mm y una profundidad de 4,0 mm. En una cavidad de este tipo se puede formar un gránulo esférico 30' con un volumen de aproximadamente 500  $\mu\text{l}$  (que tiene un radio de aproximadamente 4,9 mm). De hecho, también se pueden proporcionar otros tamaños (por ejemplo, entre 50  $\mu\text{l}$  y 1000  $\mu\text{l}$ ) y formas, por ejemplo, para obtener un gránulo achatado (también conocido como con forma de "M & M" o "Smartie"), un gránulo en forma de huevo, un gránulo ovalado (en forma de zepelin), etc. En particular, se puede formar un gránulo achatado en una cavidad achatada que tiene una longitud y una anchura de 6,0 mm y una profundidad de 3,3 mm dosificando un volumen de aproximadamente 300  $\mu\text{l}$ .

La bandeja 100 descansa bajo fuerzas gravitatorias en el elemento de enfriamiento 105 (en una realización alternativa, la bandeja puede sujetarse al elemento de enfriamiento 105). Este elemento es una caja hueca de acero inoxidable, que tiene una altura de aproximadamente 6 cm. La caja 105 tiene una entrada 106 y una salida 107. A través de la entrada 106, se puede suministrar nitrógeno líquido (indicado por la flecha A) a una temperatura de aproximadamente  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En la salida 107, el nitrógeno (una mezcla de líquido y gas) sale de la caja 105 (indicada por la flecha B). De esta forma, la bandeja 100 puede enfriarse adecuadamente para obtener un procedimiento de solidificación muy rápido cuando se dispensa una formulación fluida en una (o más) de las cavidades 101. Dependiendo de esto, es decir de la temperatura de la formulación fluida, la temperatura del aire circundante, el flujo de nitrógeno y la velocidad a la que se producen los gránulos sólidos, se puede obtener una temperatura de equilibrio de entre  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-145\text{ }^{\circ}\text{C}$  para la bandeja 100 en la disposición mostrada.

### Figura 2

La figura 2 muestra esquemáticamente las partes básicas de un aparato para obtener gránulos congelados. Se puede ver la misma bandeja 100 y el elemento de enfriamiento 105 como se representa en la figura 1. En la parte delantera (corriente abajo de la bandeja 100) se muestra un recipiente de plástico negro 15, cuyo recipiente tiene asas 16 para manipular manualmente el recipiente. Este recipiente 15 se coloca directamente contra el elemento de enfriamiento 105. El recipiente se enfría a una temperatura de aproximadamente  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  enfriando su soporte (no mostrado) con nitrógeno líquido. En el otro lado de la bandeja 100 (lado corriente arriba) se muestra un elemento de recogida 120, cuyo elemento está dividido en tres compartimentos 121, 122 y 123. Este elemento se desplaza sobre la superficie de la bandeja 100 (con un espacio de aproximadamente 0,2 mm entre la parte inferior del elemento 120 y la superficie de la bandeja 100) en la dirección C y empuja los gránulos congelados fuera de sus cavidades. A continuación, estos gránulos se recogen en cada uno de los compartimentos 121, 122 y 123, y finalmente se llevan al recipiente 15. Unida al elemento de recogida 120, a través de los soportes 131, se encuentra la unidad de dispensación 130. Esta unidad comprende tres agujas 132, 133 y 134, correspondiente a las filas 102, 103 y 104 de la cavidad, respectivamente. Las agujas se utilizan para dispensar la formulación fluida en cada una de las cavidades. La formulación fluida se suministra a cada una de las agujas a través de los tubos 152, 153 y 154, respectivamente.

Al accionar el dispositivo, la atmósfera se enfría a una temperatura de aproximadamente  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  usando gas nitrógeno seco. Debido a esta temperatura relativamente alta de la atmósfera circundante, se puede manipular una formulación fluida a base de agua en y alrededor del aparato sin el riesgo de que la formulación se congele en los tubos 152, 153, 154 o las agujas 132, 133 y 134. Se usa gas nitrógeno seco para evitar la cristalización del agua en hielo en las diversas partes que se mantienen por debajo de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En esta configuración, la bandeja 100 tendrá una temperatura de equilibrio de aproximadamente  $-125\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El elemento de recogida 120 tiene una temperatura de aproximadamente  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  y el recipiente 15 tendrá una temperatura de aproximadamente  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El procedimiento comienza moviendo el elemento 120 en la dirección C hasta que las agujas coincidan con las primeras cavidades (corriente arriba). A continuación, el movimiento del elemento 120 se detiene temporalmente y las primeras tres cavidades se llenan con formulación fluida. Cuando termina, el elemento 120 avanza hasta que las agujas coinciden con las tres cavidades siguientes. A continuación, estas cavidades se llenan con formulación fluida. Este procedimiento continúa hasta que todas las cavidades se llenan con la formulación fluida. A continuación, el elemento 120 se levanta algo (aproximadamente 25 mm) y se lleva de vuelta a su posición original en la parte corriente arriba de la bandeja 100. A continuación, el elemento 120 se desplaza de nuevo hacia delante en la dirección mostrada C. Esta vez, el elemento se encontrará con los gránulos congelados en cada una de las cavidades. Los gránulos son expulsados de sus cavidades y recogidos en los compartimentos 121, 122 y 123, respectivamente. En este procedimiento, cada gránulo puede permanecer entre 20 y 90 segundos en su cavidad (desde el llenado hasta la expulsión, dependiendo, por ejemplo, del tamaño del gránulo: cuanto mayor sea el gránulo, más largo será el procedimiento de solidificación). Al mismo tiempo, cadena arriba del elemento 120, las cavidades vacías se rellenan como se ha descrito anteriormente. Este procedimiento continúa hasta que el recipiente 15 se llena adecuadamente con gránulos congelados.

### Figura 3

La figura 3 es una vista en planta desde arriba esquemática de partes del aparato como se representa en la figura 2. En esta vista esquemática, se muestra la disposición interior del elemento de recogida 120. Cada compartimento 121, 122 y 123 comprende una pared inclinada interna 141, 142 y 143, respectivamente. Cada una de estas paredes está inclinada con respecto a la dirección C en movimiento con un ángulo de  $10\text{ }^{\circ}$ . Las paredes golpean los gránulos

congelados y los empujan fuera de sus cavidades. Como cada pared está inclinada, los gránulos se expulsan con una fuerza dirigida tangencialmente. Esto tiene la ventaja de que los gránulos están más o menos retorcidos desde sus cavidades. Parece que esto reduce significativamente el riesgo de daños en los gránulos. Cuando son expulsados, los gránulos se recogen en la parte posterior de los compartimentos, en este caso en los redondeos 161, 162 y 163, respectivamente. En la posición corriente abajo del elemento 120 (recipiente adyacente 15), los gránulos caerán automáticamente en el recipiente 15.

#### **Figura 4**

La figura 4 representa esquemáticamente una aguja de llenado junto con la cavidad correspondiente. La aguja 132 tiene una punta 232. Esta punta 232 está dispuesta de modo que tenga una posición vertical con respecto a la superficie de la bandeja 100, de manera que la punta coincide con la parte más superior del gránulo 30 que se formará en la cavidad 101. Desde esta posición, la cavidad está llena de formulación fluida. La velocidad de llenado puede ajustarse para obtener cualquier procedimiento de llenado deseado. Por ejemplo, cuando se elige una velocidad muy baja, se formará un gránulo de forma bastante irregular, es decir, ya que el fluido no podrá humedecer completamente la pared de la cavidad. Cuando se elige una velocidad suficientemente alta, se puede lograr una humectación completa. Esta velocidad depende de, por ejemplo, la temperatura real del fluido en el momento de llenar la cavidad, la temperatura de la pared de la cavidad, la viscosidad del fluido, etc. Para cada formulación, esta velocidad se puede encontrar realizando experimentos de rutina. Después de que se llene la cantidad requerida de formulación fluida, la aguja se desplaza más hacia la siguiente cavidad. Sin embargo, se prefiere que se use un tiempo de espera, por ejemplo aproximadamente 0,1 segundos, entre el momento en que se ha dispensado toda la formulación y el momento en el que la aguja comienza a moverse de nuevo. Esto puede evitar la perturbación mecánica del gránulo dosificado. Se observa que en este ejemplo particular se representa un gránulo esférico 30. Sin embargo, también se pueden formar otras formas. En cualquier caso, la posición óptima para la punta está justo en la parte superior del gránulo que se va a formar.

#### **Figura 5**

En la figura 5, se representa esquemáticamente un liofilizador (aparato de liofilización). Tal liofilizador podría ser, por ejemplo, el Christ Epsilon 2-12D disponible en Salm en Kipp, Breukelen, Países Bajos. El liofilizador 1 comprende un alojamiento 2 y múltiples estantes 3. El Epsilon 2-12D comprende 4 + 1 estantes, por cuestiones de comodidad se muestran tres de estos estantes (a saber, los estantes 3a, 3b y 3c) en la figura 1. Cada uno de estos estantes están provistos de un elemento de calentamiento 5 (referido con los números 5a, 5b y 5c respectivamente) para calentar uniformemente los estantes 3. El calentamiento se controla haciendo uso de la unidad de procesamiento 10. El alojamiento está conectado a una unidad de bomba 11 para proporcionar una presión baja adecuada dentro del alojamiento 2. El interior del alojamiento se puede enfriar a una temperatura tan baja como -60 °C utilizando la unidad de refrigeración 12, en particular que contiene un condensador (de hecho, es el condensador que se mantiene en aproximadamente -60 °C, que actúa como una fuerza motriz para la condensación de hielo sublimado). Los estantes 3a y 3b están provistos de placas de PTFE negro 8 y 8' fijadas a su parte inferior. El coeficiente de emisividad de estas placas es 0,78. Mediante el contacto íntimo entre estas placas negras y los estantes, estas placas pueden calentarse prácticamente a la misma temperatura que los propios estantes. De esta manera, las placas 8 pueden considerarse como fuente de calor además de los propios estantes 3.

Colocados en los estantes están se encuentran los recipientes 15 y 15'. Estos recipientes están hechos de un material conductor del calor, en este caso, tereftalato de polietileno relleno de negro de humo. Los recipientes están en contacto de conducción de calor con los estantes en los que descansan. En la disposición mostrada, los recipientes se llenan con gránulos congelados 30 que forman así un lecho 29 de gránulos compactos en cada recipiente. Al calentar los estantes, las partículas pueden recibir calor a través del fondo calentado y las paredes laterales de los recipientes y mediante irradiación desde las placas calentadas 8 y 8' respectivamente. Se observa que cada recipiente 15 tiene una anchura y una longitud de aproximadamente 20 a 30 cm y una altura de aproximadamente 4 cm. La altura del lecho compacto después de llenar el recipiente es, normalmente, de 1,5 a 3 cm. Esto conduce a valores típicos para una relación de aspecto del lecho de entre  $20/3 \approx 7$  a aproximadamente  $30/1,5 = 20$ . Sin embargo, también se puede usar la disposición monocapa de los gránulos.

#### **Figura 6**

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

#### **Figura 7**

En la figura 7, se muestra esquemáticamente un envase 500 que contiene un comprimido de acuerdo con la invención. El envase 500 comprende una base rectangular y múltiples blíster 501 que contienen los comprimidos 30.

El envase blíster puede ser del tipo pelable, en el que una capa (no mostrada) fijada a la base rectangular puede pelarse para abrir cada una de los blíster para sacar el comprimido respectivo. Asimismo, en particular cuando la estabilidad mecánica del comprimido es suficiente, la capa puede ser de un tipo más convencional (a menudo, lámina de aluminio) en la que cada comprimido es empujado través de la capa.

5

### Figura 8

La figura 8 muestra esquemáticamente un dispositivo alternativo para establecer la estabilidad mecánica de un CDO. Con este dispositivo, la propensión de los comprimidos liofilizados a permanecer intactos después de ser presionadas a través de una lámina. Las matrices 3001 y 3002 son unidades que contienen agujeros cilíndricos de 13 diámetros. Una lámina de aluminio 3005 con un espesor de 5 µm se coloca entre los troqueles y se cubre con un anillo de caucho 3003 para evitar el movimiento de la lámina. Un comprimido liofilizado 30 se coloca sobre la lámina y se puede presionar a través de la lámina utilizando una varilla de vidrio 4001 ejerciendo una fuerza manual sobre la varilla. Después de presionar los comprimidos a través de la lámina, se pueden recolectar comprimidos completos o fragmentos de comprimidos debajo del troquel 3002.

10

15

### Figura 9

La figura 9 muestra ejemplos de comprimidos o fragmentos de comprimidos después de realizar la prueba para medir la propensión a permanecer intacto después de presionar a través de una lámina. La figura 9a muestra comprimidos 30 que permanecen intactos cuando se presionan a través de una lámina de 5 µm. La figura 9b muestra comprimidos 30 que están fragmentados cuando se someten a la misma prueba.

20

### Ejemplo 1

25

Para obtener comprimidos que contienen un componente de vacuna, se obtiene virus de la gripe infecciosa humana a partir de huevos. El líquido alantoideo que contiene el virus se mezcla con un estabilizante. El estabilizante se conoce a partir del documento WO2006/094974 A2 y, en particular, se describe en la Tabla 5 de dicha solicitud de patente (con un contenido de glicina de 160 g/l). El procedimiento de adición del estabilizante también se describe en dicha solicitud de patente, concretamente en el esquema general de la parte introductoria de la sección "Ejemplos" en la página 24.

30

Se usa una placa con tres filas de cavidades de acuerdo con la figura 1 b. En cada una de estas cavidades, se dispensan aproximadamente 100 µl de formulación fluida en aproximadamente 0,3 segundos. La formulación comenzará la congelación inmediatamente después de entrar en contacto con la pared de la cavidad. Sin embargo, transcurren aproximadamente 15 segundos antes de que el gránulo se congele sustancialmente de manera que se pueda manipular mecánicamente. Después de esto, los gránulos (que tienen un diámetro de aproximadamente 5,7 mm) se expulsan de las cavidades (como se explica en relación con las figuras 2 y 3) y se transfieren al recipiente 15 liofilizado.

35

40

Los gránulos congelados (que tienen una temperatura de aproximadamente menos 45 °C) se disponen en el recipiente 15 en forma de un lecho compacto con una relación de aspecto de aproximadamente 15. A continuación se introducen múltiples recipientes en el liofilizador (véase la figura 5) que previamente se han llevado a una temperatura de aproximadamente -35 °C. El liofilizador se somete al siguiente ciclo de secado por congelación (Tabla 1).

45

**Tabla 1**

Fase	Tiempo [h:m]	Temp. [°C]	Vacío [mbar]
Congelación	00:30	-35	1000
Preparación	00:20	-35	1000
Sublimación inicial	00:10	-35	0,370
Sublimación 1	03:00	40	0,370
Sublimación 2	16:00	40	0,370
Etapa de cierre	00:01	4	0,021

Como se puede ver en la Tabla 1, después de cargar los estantes con los recipientes llenos, los estantes se mantienen en primer lugar a una temperatura de -35 °C durante 30 minutos (la fase de "Congelación"). Con esto, los gránulos congelados se llevan a una temperatura de -35 °C. La presión se mantiene atmosférica. A continuación, la temperatura de los estantes se estabiliza a -35 °C durante 20 minutos, la presión sigue siendo atmosférica ("Preparación"). A continuación, la presión se reduce a 0,370 mbares en un período de diez minutos, la temperatura de los estantes se mantiene a -35 °C ("sublimación inicial"). En estas condiciones, el líquido congelado ya se sublima y las dos fuentes de calor suministran calor a los gránulos mediante conducción e irradiación, respectivamente. Sin embargo, la velocidad de sublimación en estas condiciones es relativamente baja. Para aumentar la velocidad de

50

55

- sublimación, los estantes se llevan a una temperatura de 40 °C en un período de 3 horas ("Sublimación 1") y se mantienen a esa temperatura durante 16 horas ("Sublimación 2"). La presión se mantiene en el bajo valor de 0,370 mbares. Posteriormente, la presión se reduce aún más a 0,021 mbares, mientras que la temperatura de los estantes se lleva a 4 °C. Esta última etapa dura 1 minuto ("Etapa de cierre"). Después de esto, se completa el procedimiento de sublimación y aproximadamente el 98 % del líquido congelado ha salido de los gránulos, transformándose así en comprimidos de disgregación rápida. A continuación, se conduce el gas nitrógeno seco con una temperatura de aproximadamente 20 °C al liofilizador hasta que la presión es aproximadamente atmosférica. Esto dura aproximadamente 2 minutos. A continuación, se puede abrir la puerta para sacar los comprimidos. Cuando se usa el presente procedimiento, se puede ver que se puede obtener un resultado de liofilización homogéneo, visible como un lecho homogéneo de gránulos liofilizados. Después de abrir el liofilizador, preferentemente, no se somete a los comprimidos a un ambiente húmedo para tratar de evitar la condensación de agua sobre los comprimidos. En particular, los comprimidos se introducen en recipientes en un armario con una atmósfera de aire seco o nitrógeno. Después de llenar los recipientes, se cierran y almacenan en un lugar fresco (4-8 °C) hasta su uso posterior.
- 15 De esta manera, se pueden obtener comprimidos esféricos liofilizados con un diámetro promedio de aproximadamente 5½ mm y que contienen un ingrediente de vacuna vivo.

Los comprimidos pueden usarse para proporcionar un envase farmacéutico. Este envase consiste en un recipiente (tal como un vial de vidrio o plástico) que contiene uno o más de los comprimidos y, opcionalmente, otros constituyentes. El ingrediente de la vacuna en los comprimidos se puede administrar a un sujeto humano colocando un comprimido debajo de la lengua del paciente y dejando que el comprimido se funda. El virus de la gripe vivo entrará en el tejido corporal del paciente a través de la mucosa.

### **Ejemplo 2**

25 Para obtener comprimidos que contienen un fármaco químico, se puede usar una placa que tenga tres filas de cavidades de acuerdo con la figura 1C. En cada una de estas cavidades, se dispensan aproximadamente 500 µl de formulación fluida en aproximadamente 2 segundos. A esta velocidad de dosificación, la pared de la cavidad está completamente humedecida y, por tanto, la superficie de la parte del gránulo que está en la cavidad (antes de sacar el gránulo de la cavidad) es una impresión negativa de la superficie de la cavidad, en este caso una superficie lisa sin hendiduras ni arrugas. Si un logotipo (ya sea positivo o negativo) hubiera estado presente en la cavidad, ese logotipo habría sido visible en la superficie del gránulo. A continuación se proporcionan ejemplos de formulaciones fluidas que se pueden usar para hacer gránulos congelados:

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

40 Formulación fluida 2: 16 por ciento en peso de SCH 530348 antagonista del receptor de trombina bisulfato (TRA; véase el documento US 7.235.567), 3,5 por ciento en peso de gelatina hidrolizada, 3 por ciento en peso de manitol, 3,73 por ciento en peso de citrato sódico dihidrato, 1,41 por ciento en peso de ácido cítrico monohidrato y agua C.S.

45 Formulación fluida 3: 8 por ciento en peso de TRA, 8 por ciento en peso de gelatina (Sol P, disponible en Gelita, Eberbach, Alemania), 9 por ciento en peso de manitol, 3,73 por ciento en peso de citrato sódico dihidrato, 1,41 por ciento en peso de ácido cítrico monohidrato y agua C.S.

50 Formulación fluida 4: 8 por ciento en peso de TRA, 8 por ciento en peso de gelatina (Sol P, disponible en Gelita, Eberbach, Alemania), 9 por ciento en peso de manitol y agua C.S.

La formulación comenzará a congelarse inmediatamente después de entrar en contacto con la pared de la cavidad. Sin embargo, transcurren aproximadamente 45 segundos antes de que el gránulo se congele sustancialmente de manera que se pueda manipular mecánicamente. Después de esto, los gránulos (que tienen un diámetro de aproximadamente 9,8 mm) se expulsan de las cavidades (como se explica en relación con las figuras 2 y 3) y se llevan al recipiente 15 de liofilizado.

60 Los gránulos congelados (que tienen una temperatura de aproximadamente menos 45 °C) se disponen en el recipiente 15 en forma de una monocapa compacta densa. A continuación se introducen múltiples recipientes en el liofilizador (véase la figura 5) que previamente se han llevado a una temperatura de aproximadamente -35 °C. El liofilizador se somete al siguiente ciclo de secado por congelación (Tabla 2).

**Tabla 2**

Fase                      Tiempo [h:m]    Temp. [°C]    Vacío [mbar]

Congelación	00:30	-35	1000
Preparación	00:30	-35	1000
Sublimación inicial, parte 1	00:10	-35	0,310
Sublimación inicial, parte 2	05:00	-15	0,310
Sublimación 1	07:00	10	0,310
Sublimación 2	24:00	35	0,310
Etapa de cierre	00:01	35	0,310

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, después de la "etapa de cierre", se completa el procedimiento de sublimación y aproximadamente el 98 % del líquido congelado ha salido de los gránulos, transformándose así en comprimidos de disgregación rápida. A continuación, se conduce el gas nitrógeno seco con una temperatura de aproximadamente 20 °C al liofilizador hasta que la presión es aproximadamente atmosférica. Esto dura aproximadamente 2 minutos. A continuación, se puede abrir la puerta para sacar los comprimidos. Los comprimidos se introducen en recipientes en un armario con una atmósfera de aire seco o nitrógeno. Después de llenar los recipientes, se cierran y almacenan en un lugar fresco (4-8 °C) hasta su uso posterior.

- 5                      La disgregación de los comprimidos resultantes se puede probar colocando un comprimido en un vaso de precipitados lleno de agua que tenga una temperatura de 37 °C y midiendo el tiempo que transcurre antes de que el comprimido se disgregue esencialmente por completo (no se ven piezas grandes a simple vista). Parece que todos los comprimidos hechos con las formulaciones fluidas 1, 2, 3 y 4 se disgregan en 5-10 segundos.

### 15 **Ejemplo 3**

En este ejemplo, se describen diversos procedimientos para evaluar la estabilidad mecánica de un comprimido. La primera prueba es una prueba de friabilidad de comprimidos que habitualmente se usa para probar la vulnerabilidad de los comprimidos frente a la manipulación mecánica. Un aparato y procedimiento para evaluar inequívocamente esta friabilidad está disponible en DeltaLab, Moirans de Francia: el Analizador de Friabilidad y Abrasión de Comprimidos A4113. También existen otros aparatos y procedimientos en el mercado.

- 20                      Un procedimiento para evaluar otra propiedad que se puede usar para caracterizar la estabilidad mecánica de un comprimido es establecer la resistencia al aplastamiento de un comprimido. El principio de este procedimiento de ensayo es que se aplica una tensión en un comprimido y se mide la fuerza resultante hasta que el comprimido se tritura completamente. Para esto se puede utilizar un probador de tracción LR5K Plus de Llyod Instruments (Fareham, Hants, Reino Unido). En el presente ejemplo, los inventores utilizaron la celda de carga XLC 50N (véase la figura 6). La velocidad de desplazamiento del punzón (también llamada "extensión") fue de 10 mm/min. Los perfiles de desplazamiento de fuerza se detectaron en tres veces y los patrones de rotura se determinaron con el software Nexygen que se ha suministrado con el probador. Se observa que, como alternativa, la resistencia al aplastamiento podría medirse con Pharmatest PTB 300/301 (disponible en Pharmatest, Hainburg, Alemania).

- 35                      En un primer experimento, se ha realizado una serie de comprimidos esféricos de placebo de 250 µl (que no contienen sustancia medicinal) con un procedimiento como el descrito anteriormente (ejemplo 2), que difiere en el tamaño de las cavidades: el radio es de 3,9 mm y la profundidad es de 3.0 mm. Se usaron diversas formulaciones fluidas, comprendiendo, cada una, una cantidad diferente del gelificante Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Alemania) y vehículo cristalino de manitol (PEARLITOL®, tipo C160, obtenido de Roquette, Lestrem, Francia) para llegar a varias comprimidos diferentes. Aparte de estos compuestos, las formulaciones fluidas comprenden agua. En la tabla 5, se muestran las diversas composiciones.

**Tabla 5**

Lote	gelatina (% p)	manitol (% p)	agua C.S.
Sol P1	4	3	93
Sol P2	4	6	90
Sol P3	4	9	87
Sol P4	8	3	89
Sol P5	8	6	86
Sol P6	8	9	83
Sol P7	12	3	85
Sol P8	12	6	82
Sol P9	12	9	79

40                      Cuando se evalúa un comprimido con respecto a su resistencia al aplastamiento con el probador de tracción Llyod

Instruments LR5K, primero se aumenta la carga con la extensión. Después de un tiempo, cuando el comprimido falla (es decir, se rompe), el aumento de la carga se detiene o incluso disminuye. La carga máxima en el momento del fallo se denomina resistencia al aplastamiento. Los resultados de las mediciones de las resistencias al aplastamiento de los comprimidos se representan en la Tabla 6.

5

Tabla 6

Formulación	Resistencia al aplastamiento promedio (N)
Sol P1	0,71
Sol P2	1,81
Sol P3	2,39
Sol P4	4,11
Sol P5	2,68
Sol P6	4,39
Sol P7	5,89
Sol P8	4,45
Sol P9	4,19

Lo que se puede ver es que la resistencia al aplastamiento promedio es relativamente alta para estos comprimidos (todas basadas en una formulación fluida que comprende 3 o más por ciento en peso de un vehículo cristalino y 4 o más por ciento en peso de un gelificante).

10

En un segundo experimento, una serie de 500 µl de comprimidos achatados, que contienen opcionalmente TRA (como se menciona en el Ejemplo 2) como sustancia medicinal, se ha realizado con un procedimiento como el descrito anteriormente (Ejemplo 2), que difiere en el tamaño de las cavidades: el radio es de 12,0 mm y la profundidad es de 3.0 mm. Se usaron diversas formulaciones fluidas, comprendiendo, cada una, una cantidad diferente del gelificante Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Alemania) y vehículo cristalino, compuesto por diversas cantidades de manitol (PEARLITOL®, tipo C160, obtenido de Roquette, Lestrem, Francia) y sacarosa (α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranosida). Aparte de estos compuestos, las formulaciones fluidas comprenden agua C.S. En la tabla 7, se muestran las diversas composiciones.

15

20

Tabla 7

Lote	gelatina (% p)	manitol (% p)	sacarosa (% p)	TRA (% p)
K	8	9	2	-
L	8	9	4	-
M	8	12	2	-
N	8	12	4	-
O	8	9	2	8
P	8	12	2	8

Parecía que la resistencia al aplastamiento de cada una de los comprimidos era la misma, aproximadamente 5N. Esto significa que la sacarosa adicional y la sustancia medicinal tienen una influencia significativa sobre la resistencia de los comprimidos en este experimento. La cantidad de 8 por ciento en peso de gelatina y más de 9 por ciento en peso de manitol, que se encontró que daba una muy buena resistencia al aplastamiento en el primer experimento, parece ser muy adecuada para un comprimido, en particular para un comprimido que necesita tener una estabilidad mecánica alta *per se*.

25

#### 30 **Ejemplo 4**

La propensión de los comprimidos a permanecer intactos después de ser presionados a través de una lámina se ha determinado usando el dispositivo como se describe junto con la figura 8. Esta prueba se conoce como la "prueba de empuje" en este ejemplo.

35

Se produjeron comprimidos de diferentes composiciones. Las cantidades y proporciones de dos tipos de gelatina se variaron para obtener un gelificante, en línea con los datos publicados por Chandrasekhar, R., Hassan, Z., AlHusban, F, Smith, A.M y Mohammed, A.R. Eur. J. Pharm. Biopharm 72 (2009) 119-129. Se usaron dos tipos de gelatina: Sol P (una gelatina no formadora de gel) y BS100 (una gelatina formadora de gel). Esta última gelatina está disponible en Gelita, Eberbach, Alemania. La cantidad de manitol (PEARLITOL®, tipo C160) se mantuvo en dos niveles. Todos los comprimidos contenían un 2 % (m/v) de un fármaco, en este caso asenapina (véase el Ejemplo 2). Se produjeron comprimidos achatados, esféricos y planos con un volumen de 250 µl y se probaron en la prueba

40

de empuje. A efectos de comparación, también se probó un comprimido de 250 µl disponible comercialmente ("Comprimido"). Este comprimido contenía un 2 % de un fármaco, 4 % de un tipo desconocido de gelificante y un 3 % de manitol. Después de la prueba, los comprimidos estaban intactos o fracturados en numerosas piezas, lo que se ilustra mediante los dibujos esquemáticos de la figura 9. La tabla 8 resume los resultados y presenta el porcentaje de comprimidos intactos cuando se probaron 10 comprimidos de cada composición y forma y volumen específicos. Se observa que los CDO son, en general, tan friables que habitualmente se entiende que ningún comprimido permanecerá intacto en la configuración elegida. Sorprendentemente, sin embargo, se descubrió que usando la presente invención, se pueden hacer comprimidos que permanecen intactos cuando se presionan a través de una lámina de aluminio de 5 µm de espesor.

Los resultados en la tabla 8 también implican un efecto de la forma del comprimido para sobrevivir a la prueba de empuje. Las formas achatadas y esféricas en general parecen ser superiores en comparación con los comprimidos planos. Es posible expresar la curvatura de la superficie de la superficie superior o inferior en relación con el diámetro de la unidad. El principio de dosificación del procedimiento de acuerdo con la invención, junto con el hecho de que el líquido dosificado tiene una cierta tensión superficial implica que las superficies del comprimido se pueden describir como dos hemisferios en el caso de comprimidos esféricos y dos cápsulas esféricas conectadas en la de comprimidos achatados. Debido al hecho de que los gránulos se contraen durante la liofilización o durante el almacenamiento, o ambos, el volumen de dosificación no es una predicción adecuada de las dimensiones futuras de los comprimidos. Es posible calcular el radio de curvatura de la tapa y correlacionarlo con el diámetro del comprimido usando las dimensiones del comprimido, utilizando información ampliamente disponible que correlaciona las dimensiones de una tapa con su volumen. Por ejemplo, la curvatura relativa K del comprimido se define por la relación del radio de curvatura (R) de la tapa y la mitad del diámetro del comprimido (D):

$$K = 2R / D$$

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

**Tabla 8**

Muestra	Gelatina			Forma	Porcentaje intacto
	Sol P (% p/v)	BS 100 (% p/v)	Manitol (% p/v)		
1	8	0	9	oblato	0
	8	0	9	esfera	0
	8	0	0	comprimido	0
2	0	4	3	oblato	100
	0	4	3	esfera	100
	0	4	3	comprimido	0
3	3	1	3	oblato	0
4	2	2	3	oblato	10
	2	2	3	esfera	40
	2	2	3	comprimido	0
5	2	2	8	oblato	40
	2	2	8	esfera	100
	2	2	8	comprimido	0
6	1	3	3	oblato	100
	1	3	3	esfera	80
	1	3	3	comprimido	0
7	4	0	3	oblato	0
"Comprimido"	4*		3	comprimido	0

\* tipo de gelatina no conocido

En general, los comprimidos con un 4 % de gelificante parecen tener una buena resistencia a la fractura cuando son empujados a través de una lámina de aluminio. También se descubrió que la presencia de al menos 2 por ciento en peso de una gelatina formadora de gel (tal como BS100) puede conducir a comprimidos con una puntuación muy

## ES 2 663 073 T3

buena en una prueba de empuje. Esto puede deberse a un mayor grado de "red" en estos comprimidos. Sin embargo, se prefieren los comprimidos que tienen una gelatina que no forma gel (tal como Sol P) como compuesto adicional en el gelificante, debido a las mejores propiedades de disgregación.

5

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de un comprimido que se disgrega por vía oral para su administración a un sujeto humano, conteniendo el comprimido una sustancia medicinal para tratar un trastorno del sujeto humano, que comprende las etapas de:
- i. proporcionar una formulación fluida que comprende la sustancia medicinal,
  - 10 ii. proporcionar un elemento sólido (100) que tiene formado en su interior al menos una cavidad (101),
  - iii. enfriar el elemento sólido (100) a una temperatura por debajo de la temperatura de congelación de la formulación,
  - iv. llenar la cavidad (101) con la formulación fluida,
  - v. solidificar la formulación mientras está presente en la cavidad (101) extrayendo calor de la formulación a través de una pared de la cavidad mediante conducción, para formar un gránulo sólido (30) que comprende la sustancia medicinal sin formar activamente la superficie del gránulo,
  - 15 vi. sacar el gránulo (30) de la cavidad (101), y
  - vii. secar el gránulo (30) al vacío para obtener el comprimido.
- caracterizado por que** el volumen de la cavidad (101) es menor que el 50 % del volumen del gránulo (30).
- 20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la formulación comprende un material vehículo cristalino que es sólido a temperatura ambiente y un gelificante.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** la formulación comprende un 3 o más por ciento en peso del material cristalino y un 4 por ciento en peso del gelificante.
- 25 4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizado por que** el gelificante comprende un material no formador de gel, preferentemente un material derivado de colágeno.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** el material derivado de colágeno es una gelatina que tiene un peso molecular promedio en peso de  $2 \times 10^4$  g/mol.
- 30 6. Un procedimiento acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el volumen del gránulo (30) es mayor que un volumen máximo de una gota libre de la formulación fluida a una temperatura y una presión usadas cuando se llena la cavidad (101).
- 35 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que se elige la velocidad a la que se llena la cavidad (101) con la formulación fluida de manera que la superficie de la parte del gránulo (30) que está en la cavidad (101) antes de extraer el gránulo (30) de la cavidad (101) es, en esencia, una impresión negativa de la superficie de la cavidad (101).
- 40 8. Un procedimiento acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se toma una medida para soportar el desprendimiento automático del gránulo (30) de la pared de la cavidad.
- 45 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la cavidad (101) está formada en un elemento sólido (100), **caracterizado por que** el desprendimiento automático se mantiene manteniendo la temperatura del elemento sólido (100) adecuadamente por debajo de la temperatura de congelación de la formulación de fluido.
- 50 10. Un procedimiento acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** los gránulos (30) están dispuestos en un recipiente conductor de calor (15, 15') que tiene un fondo y unas paredes laterales, y por que una fuente de calor está provista por encima de una capa superior de los gránulos empaquetados (29), teniendo la fuente de calor una superficie dirigida a una capa superior del lecho, superficie que tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, después de lo cual los gránulos (30) se someten al vacío mientras que al mismo tiempo se calienta al menos el fondo del recipiente (15, 15') y dicha superficie para proporcionar calor a las partículas para soportar el secado de los gránulos (30).
- 55

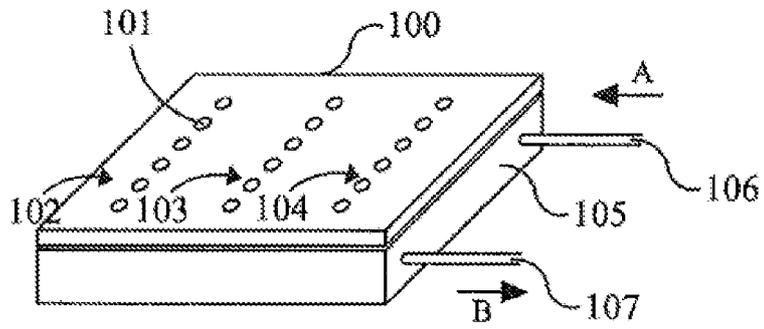


FIG. 1A

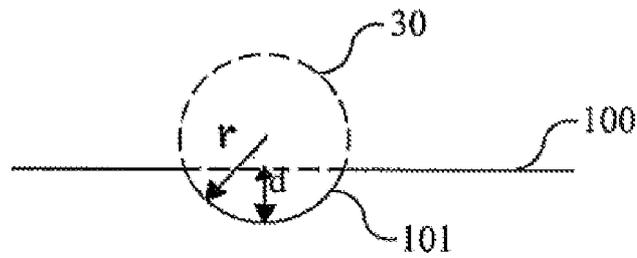


FIG. 1B

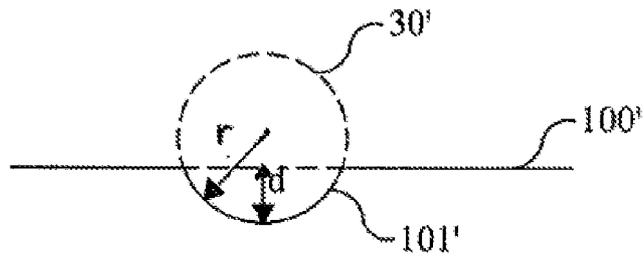


FIG. 1C

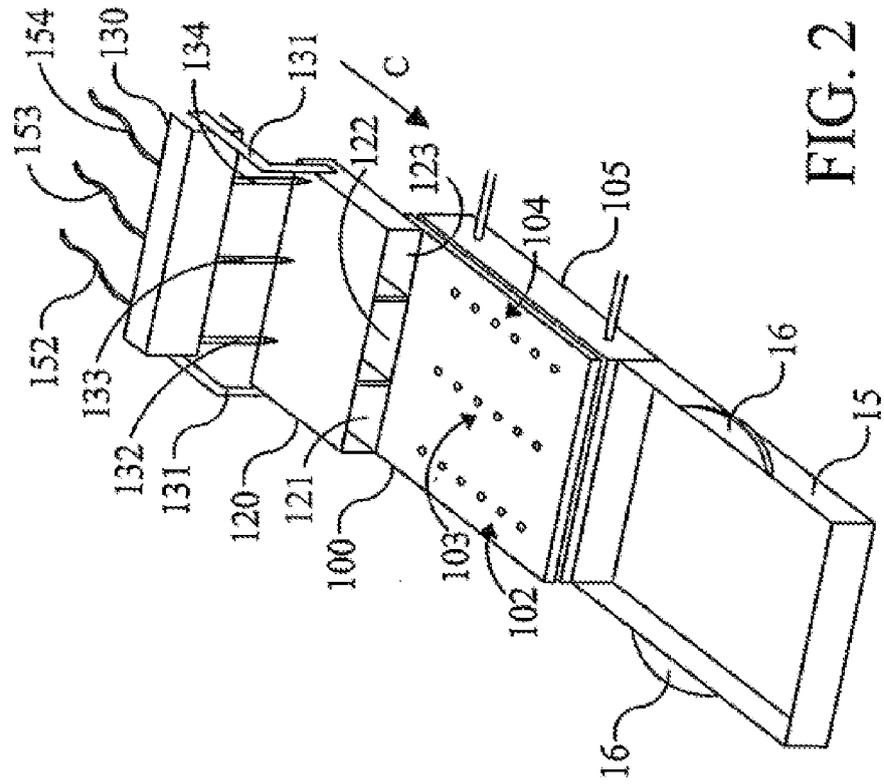


FIG. 2

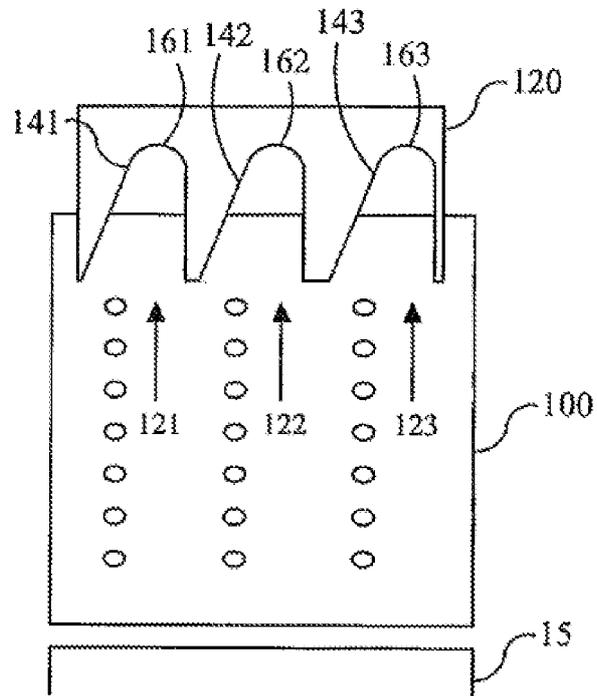


FIG. 3

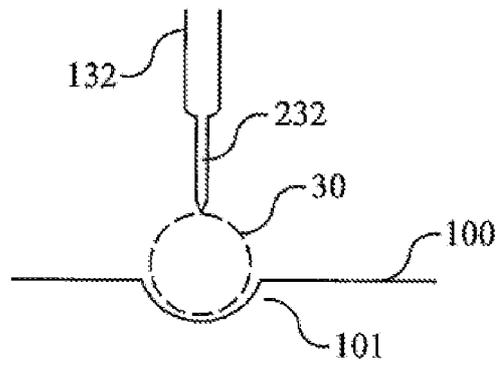


FIG. 4

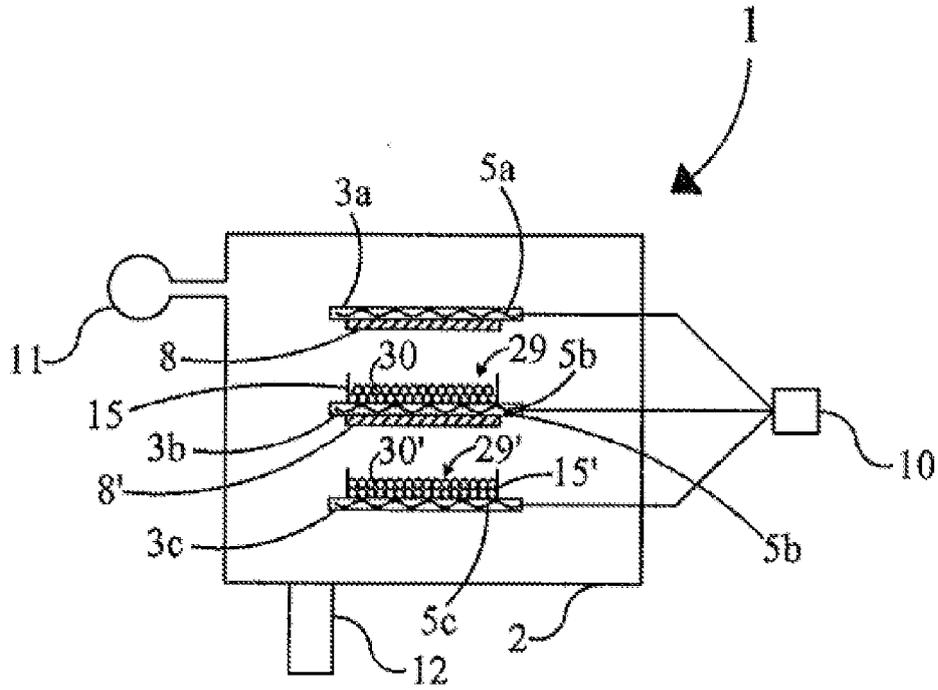


FIG. 5

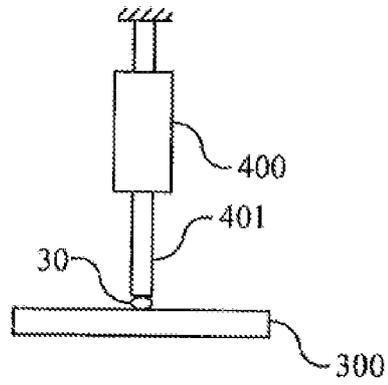


FIG. 6

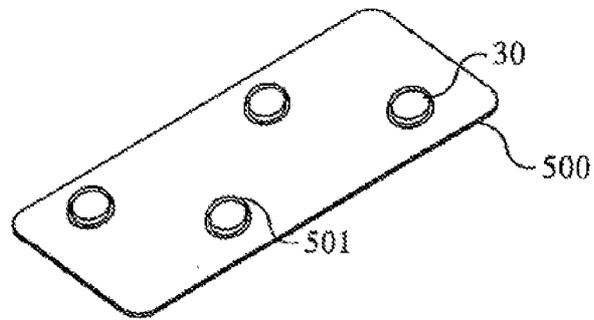


FIG. 7

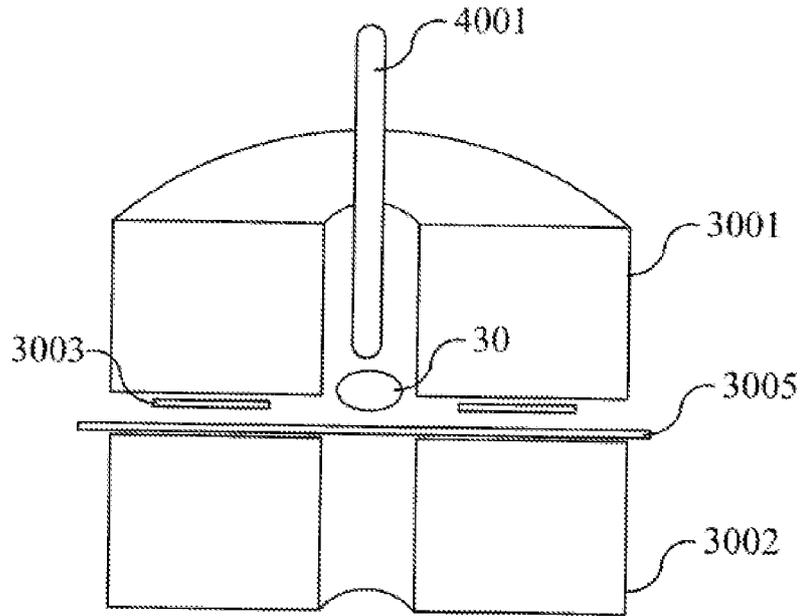


FIG. 8

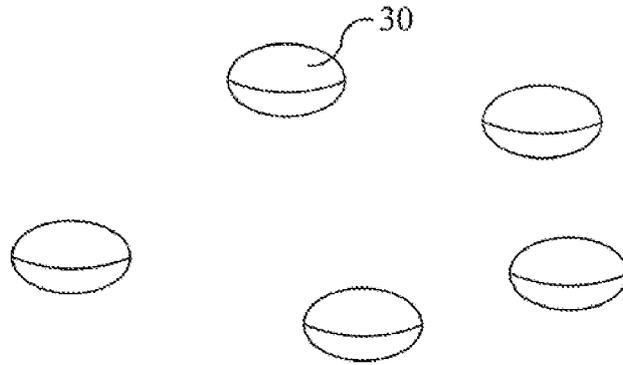


FIG. 9a

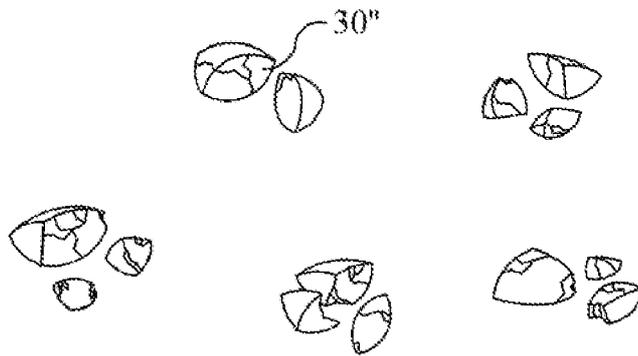


FIG. 9b