

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 845**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2010 PCT/US2010/049964**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11038094**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010 E 10760863 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2480215**

54 Título: **Fabricación de un producto de pastilla con radiofrecuencia**

30 Prioridad:

**22.09.2010 US 887575
24.06.2010 US 358167 P
28.10.2009 US 255582 P
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:
14.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, JEN-CHI;
SOWDEN, HARRY, S.;
LUBER, JOSEPH, R.;
KRIKSUNOV, LEO, B.;
BUNICK, FRANK, J.;
SZYMCZAK, CHRISTOPHER, E. y
KOLL, GREGORY, E.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 667 845 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 un producto de pastilla con radiofrecuencia**Descripción****5 Antecedentes de la invención**

Las pastillas se producen típicamente usando una mezcla hervida de azúcar y/o jarabe de maíz, en donde la mezcla se calienta y se funde. Sin embargo, ciertos materiales no son compatibles con tales métodos que usan altas temperaturas durante un período de tiempo significativo, como ingredientes activos sensibles al calor y componentes volátiles de sabor y sensibilidad. Tales pastillas también tienen la desventaja de usar materiales muy sensibles a la humedad o retener una gran cantidad de agua latente o unida al enfriar en la forma de pastilla final. Esto puede requerir un embalaje costoso que tenga una baja permeabilidad a la humedad o el uso de desecantes externos. Además, la humedad latente puede ser un problema para ciertos ingredientes activos, particularmente el ingrediente activo farmacéutico, donde la formación de compuesto degradante se puede acelerar con la estabilidad.

Por lo tanto, existe la necesidad de hacer pastillas que no utilicen las altas temperaturas y/o la gran cantidad de contenido de agua utilizado en el proceso de ebullición típico.

20 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención presenta un proceso para preparar un producto para pastillas que incluye las etapas de formar una mezcla en polvo que contiene un polímero de carbohidrato amorfo en la forma deseada del producto pastoso y aplicar energía de radiofrecuencia ("RF") a la forma de un período de tiempo suficiente para ablandar o fundir dicho polímero de carbohidrato amorfo para fusionar la forma en dicho producto de pastilla, en donde dicho proceso comprende los pasos de:

- (i) introducir dicha mezcla de polvo en una cavidad formadora dentro de la placa de matriz;
- (ii) compactar dicha mezcla de polvo, al introducir al menos una herramienta formadora en dicha placa de matriz con la fuerza suficiente para que se forme el producto de pastilla;
- (iii) aplicar dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma, dentro de dicha cavidad formadora para formar dicho producto de pastilla; y
- (iv) retirar dicho producto de pastilla de dicha cavidad formadora.

También se describen productos de pastilla fabricados por dicho proceso y el uso de productos de pastilla.

Otras características y ventajas de la presente invención serán aparentes de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

40 Breve descripción de las figuras

FIGS. 1 A-F son vistas laterales en sección transversal de una realización de la invención que muestran la fabricación de la forma de pastilla 4a a partir de la mezcla 4 de polvo dentro de la placa 2 de matriz.

FIGS. 2A-H son vistas laterales en sección transversal de una realización de la invención que muestra la fabricación de una pastilla 12 de bicapa a partir de las mezclas en polvo 10 y 11 dentro de la placa 2 de matriz.

FIGS. 3A-F son vistas laterales en sección transversal de una realización de la invención 15 que muestra la fabricación de pastilla 40 que contiene insertos preformados 30 y 31 de la mezcla en polvo 20 dentro del plato 2.

FIGS. 4A y 4B son una vista en perspectiva de una máquina de indexación giratoria 195.

FIGS. 5A y 5B son vistas superiores de la máquina de indexación giratoria 195 en la posición de reposo.

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

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

FIG. 8 es una vista en sección a través de la máquina de indexación rotativa 195 de la estación RF antes que mostrar la fabricación de pastillas 101a.

FIGS. 9 es una vista en sección a través de la estación 160 de expulsión de pastillas antes de que se hayan expulsado las pastillas 101a.

FIGS. 10 es una vista en sección a través de la estación de eyección de pastillas 160 después de que las pastillas 101a hayan sido expulsadas al blíster 190.

FIGS. 11 A-D son secciones transversales de realizaciones alternativas de herramientas de conformado y la placa de matriz.

FIGS. 12 A-D son secciones transversales de realizaciones alternativas de herramientas de conformado y la placa de matriz.

FIGS. 13A es una sección transversal de herramientas de conformado que tiene una superficie en forma de onda.

FIGS. 13B es una vista en perspectiva de herramientas de conformado que tienen una superficie en forma de onda.

FIG. 14 es una sección transversal de herramientas de conformado que tienen protuberancias en la superficie .

Descripción detallada de la invención

Se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes realizaciones específicas se pueden interpretar como meramente ilustrativas. El alcance de la invención se define en las reivindicaciones.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención. Como se utilizan aquí, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

Como se discutió anteriormente, en un aspecto, la presente invención presenta un proceso para fabricar un producto de pastilla que incluye las etapas de formar una mezcla en polvo que contiene un polímero de carbohidrato amorfo en la forma deseada del producto pastoso y aplicar energía de RF a la forma de un un período de tiempo suficiente para ablandar o fundir dicho polímero de carbohidrato amorfo para fusionar la forma en dicho producto de pastilla.

Mezcla de Polvo

Como se discutió anteriormente, la forma de pastilla se fabrica formando una mezcla de polvo que contiene un polímero de carbohidrato amorfo y opcionalmente nicotina y/u otro(s) agente(s) y/o excipientes farmacéuticamente activos. Los ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, deslizantes, lubricantes, edulcorantes, aromatizantes y aromáticos, potenciadores, agentes colorantes, conservantes, vitaminas, minerales, fluoruro y agentes blanqueadores dentales, y mezclas de los mismos. Uno o más de los ingredientes anteriores pueden estar presentes en la misma partícula de la mezcla en polvo.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras de glicéridos y mezclas de los mismos.

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

Los ejemplos de edulcorantes incluyen, pero no se limitan a, azúcares sintéticos o naturales; edulcorantes artificiales tales como sacarina, sacarina sódica, aspartamo, acesulfamo, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrochalcona, 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 la remolacha azucarera (sacarosa), la dextrosa (también llamada glucosa), la fructosa (también llamada laevulosa) y la lactosa (también llamada azúcar de la leche); isomaltitol, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de aromatizantes y aromáticos incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones de disolventes o expresiones frías de flores cortadas, hojas, cáscaras o frutas enteras despulgadas que comprenden mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para combinar 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, vino de Jerez, y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas que incluyen zumo expulsado de frutas lavadas y lavadas, como limón, naranja y lima; menta, pimienta de menta, gaulteria, canela, cacao/cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, nueces de anís (p. ej., cacahuètes, cocos, avellanas, castañas, nueces, colanchas), almendras, pasas; y polvo, harina o partes de material vegetal que incluyen partes de plantas de tabaco, por ejemplo, género Nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina y jengibre.

Los ejemplos de agentes colorantes incluyen, pero no se limitan a, tintes que están aprobados como aditivos alimentarios.

Polímero amorfo de carbohidratos

La mezcla en polvo/forma de pastilla/producto de pastilla contiene al menos un polímero de carbohidrato amorfo. Lo que se entiende por un "polímero de carbohidrato amorfo" es una molécula que tiene una pluralidad de monómeros de carbohidrato en donde dicha molécula tiene una cristalinidad de menos del 20%, tal como menos del 10%, tal como menos del 5%. Los ejemplos de polímeros de carbohidratos amorfos incluyen, pero sin limitación, hidrolizado de almidón hidrogenado, polidextrosa y oligosacáridos. Los ejemplos de oligosacáridos incluyen, pero no se limitan a, fructo-oligosacárido, galacto-oligosacárido malto-oligosacárido, inulina e isomalto-oligosacárido.

En una realización, la cantidad de polímero de carbohidrato amorfo en la mezcla en polvo/forma de pastilla/producto de pastilla es de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 99,9 por ciento, en peso, tal

como de aproximadamente 80 por ciento a aproximadamente 95 por ciento en peso.

En una realización, la mezcla en polvo/forma de pastilla/producto de pastilla contiene menos de aproximadamente 20 por ciento en peso de material cristalino, tal como menos de 10 por ciento, tal como menos de 5 por ciento, tal como ninguno. En una realización, la pastilla está sustancialmente libre de isomaltitol.

Compuesto de nicotina

En una realización, el producto de mezcla en polvo/forma de pastilla/producto de pastilla contiene un compuesto para dejar de fumar tal como: nicotina y/o metabolitos de los mismos, tales como corinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-NP-glucurónido o una sal del mismo (en lo sucesivo "compuesto de nicotina"); vareniclina, bupropión, nortriptilina, doxepina, fluoxetina, imipramin, moclobemida, conotoxinaMII, epibatidina, A-85380, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21, y/o citisina o sales de los mismos. El compuesto para dejar de fumar (por ejemplo, compuesto de nicotina) puede estar presente en la mezcla en polvo y/o el revestimiento opcional.

Numerosas sales de nicotina son conocidas y pueden usarse. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, fórmico (2:1), acético (3:1), propiónico (3:1), butírico (3:1), 2-metilbutírico (3:1), 3-metilbutílico (3:1), valérico (3:1), láurico (3:1), palmítico (3:1), tartárico (1:1) y (2:1), cítrico (2:1), málico (2:1), oxálico (2:1), benzoico (1:1), gentísico (1:1), gálico (1:1), fenilacético (3:1), salicílico (1:1), ftálico (1:1), pícrico (2:1), sulfosalicílico (1:1), tánico (1:5), péctico (1:3), alginico (1:2), clorhídrico (2:1), cloroplatínico (1:1), sales silcotúngicas (1:1), pirúvicas (2:1), glutámicas (1:1) y aspárticas (1:1) de nicotina.

En una realización, el compuesto de nicotina se une a una resina (por ejemplo, una resina tardía poliacrilada), zeolita o celulosa o microesfera de almidón. Los ejemplos de resinas de intercambio catiónico incluyen, pero sin limitación, Amberlite IRC 50 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 64 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 64M (Rohm & Haas), BIO-REX 70 (BIO-RAD Lab.), Amberlite IR 1 18 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 69 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 69M (Rohm & Haas), BIO-REX 40 (laboratorio BIO-RAD), Amberlite IR 120 (Rohm & Haas), Dowex 50 (Dow Chemical), Dowex 50W (Dow Chemical), Duolite C 25 (Chemical Process Co.), Lewatit S 100 (Farbenfabriken Bayer), Ionac C 240 (Ionac Chem.), Wofatit PS 200 (IG Farben Wolfen), Amberlyst 15 (Rohm & Haas), Duolite C-3 (Proceso químico), Duolite C-10 (Proceso químico), Lewatit S (Farbenfabriken Bayer), Zerolit 215 (The Permutit Co.), Duolite ES-62 (Proceso químico), BIO-REX 63 (BIO-RAD Lab.), Duolite ES-63 (Proceso químico), Duolite ES-65 (Proceso químico), Ohelex 100 (BIO-RAD Lab), Dow Chelating Resin Al (Dow Chemical Company), Purolite CI 15HMR (Purolite International Ltd.), CM Sephadex C-25 (Pharmacia Fine Chemicals), SE Sep. hadex C-25 (Pharmacia Fine Chemicals), Viscarin GP-109NF Lambda-carragenano Biopolímero FMC o cualquier otro polielectrolito aniónico.

En otra realización, el compuesto de nicotina está en forma de un complejo de inclusión con una ciclodextrina, que puede incluir complejación de ciclodextrina, tal como la compilación del compuesto farmacéuticamente activo con ciclodextrina, donde preferiblemente la ciclodextrina usada se elige entre α -, β - y γ -ciclodextrina, los derivados de hidroxipropilo de α -, β - y γ -ciclodextrina, ciclodextrinas de sulfoalquiléter tales como sulfobutilo éter β -ciclodextrina, ciclodextrinas alquiladas tales como la β -ciclodextrina metilada al azar y varias ciclodextrinas ramificadas tales como glucosilo- y maltosilo- β -ciclodextrina.

En una realización, el compuesto de nicotina se dosifica en el producto de pastilla para proporcionar a la persona una dosis para lograr un efecto, por ejemplo, para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar y/o para reducir la necesidad de fumar o usar tabaco. Esta cantidad puede, por supuesto, variar de persona a persona.

En una realización, el producto de pastilla incluye el compuesto de nicotina en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 12 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por producto de pastilla, tal como de aproximadamente 0,2-6 mg, tal como de aproximadamente 0,5-5 mg. Esto puede en diferentes realizaciones incluir 0,05, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 12 mg calculados como la forma de base libre de nicotina por producto de pastilla.

Agente tamponante

En una realización, la pastilla/mezcla de pastilla/polvo contiene tanto nicotina como un agente tamponante. En una realización, la pastilla se tampona de forma tal que tras la administración de la pastilla, el pH de la saliva se aumenta transitoriamente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4 unidades de pH, preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2 unidades de pH. La actividad tamponante está diseñada para lograr una actividad tamponante transitoria de la saliva de un sujeto durante el uso del producto de pastilla lo. Como el cambio es transitorio, el pH volverá a su valor normal después de un cierto período de tiempo.

Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen, pero no se limitan a, carbonatos que incluyen carbonato, bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, como potasio o sodio, o amonio tal como trisódico o citrato de tripotasio, fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de

tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidróxido de calcio, glicinato de sodio y trometamol (TRIS). Los carbonatos, glicinatos y fosfatos de metales alcalinos son agentes tamponantes preferidos.

5 El uno o más agentes tamponadores pueden en cierta medida microencapsularse o recubrirse de otro modo como gránulos con polímeros y/o lípidos que son menos solubles en saliva que el uno o más agentes tamponantes. Tal microencapsulación controla la velocidad de disolución mediante la cual se extiende el marco de tiempo del efecto de tamponamiento.

10 Con el fin de aumentar aún más la capacidad de tamponamiento sin aumentar correspondientemente el pH, se pueden usar, en formas de realización específicas, un segundo agente tampón auxiliar o auxiliar al primer agente tamponante, como p. ej., tampones de bicarbonato sódico o potásico. El segundo agente tampón auxiliar puede seleccionarse del grupo que consiste en bicarbonatos de metal alcalino que se prefieren para este fin. De este modo, otras realizaciones de la invención pueden incluir una mezcla de un carbonato o fosfato de metal alcalino y bicarbonato de metal alcalino.

15 La cantidad de agente o agentes tamponantes en la composición de pastilla es preferiblemente suficiente en las realizaciones específicas para elevar el pH de la saliva a más de 7, como se especifica anteriormente, para mantener transitoriamente el pH de la saliva en la cavidad oral por encima de 7, por ejemplo, pH 7-10.

20 La nicotina se puede administrar en diferentes formas, por ejemplo, en diferentes complejos o sales. La cantidad de tampón requerida para alcanzar dicho aumento en el pH de la diferente forma de nicotina administrada se calcula fácilmente por el experto en la técnica. El alcance y la duración del aumento en el pH dependen del tipo y la cantidad de agente tamponador utilizado, así como de la distribución del tampón en el producto de la goma de mascar.

25 **Agente farmacéuticamente activo**

El producto en forma de pastilla/forma de pastilla/producto de pastilla de la presente invención puede incluir al menos un agente farmacéuticamente activo (distinto o además de un compuesto de nicotina). Lo que significa un "agente farmacéuticamente activo" es un agente (por ejemplo, un compuesto) permitido o aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU., La Agencia Europea de Medicamentos o cualquier entidad que lo suceda, para el tratamiento oral de una afección o enfermedad. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos), antidepresivos, antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, tratamiento cardiovascular, agentes (p. ej., estatinas), agentes de tratamiento del sistema nervioso central, supresores de la tos, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes de tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes de tratamiento de la osteoporosis, estimulantes y sedantes.

40 Los ejemplos de agentes de tratamiento gastrointestinal adecuados incluyen, pero no se limitan a: antiácidos tales como agentes farmacéuticamente activos que contienen aluminio (p. ej., carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, dihidroxiamonio sodio carbonato 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, subgalinato 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 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 (p. ej., bicarbonato de sodio) y silicatos; laxantes tales como ablandadores de heces (p. ej., docusato) y laxantes estimulantes (p. ej., bisacodilo); Antagonistas del receptor H2, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucaloprida; antibióticos para H. pylori, como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; analgésicos, tales como mesalamina; antieméticos tales como ondansetrón, ciclizina, difenilhidroamina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxicina; bacterias probióticas que incluyen, pero no se limitan a, lactobacilos; lactasa; racecadotril; y antiflatulentos tales como polidimetilsiloxanos (por ejemplo, dimeticona y simeticona, que incluyen los descritos en las patentes de los Estados Unidos números 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 Los ejemplos de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos adecuados incluyen, entre otros, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como los derivados del ácido propiónico (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno), ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno y suprofeno) e inhibidores de COX como celecoxib; acetaminofén; ácido acetilsalicílico;

derivados de ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindaco y tolmetina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefanámico, ácido monoclorámico y ácido flufenámico; 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.

5 Los ejemplos de antihistamínicos y descongestionantes incluyen, pero no están limitados a, bromofeniramina, clorciclizina, dextrometorfano, bromhexano, fenindamina, feniramina, pirilamina, tizona, 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, terfeoadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolina, loratadina, desloratadina y cetirizina; isómeros de los mismos; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los ejemplos de supresores de la tos y expectorantes incluyen, pero no se limitan a, difenhidramina, dextrometorfano, noscapina, clophedianol, mentol, benzonatato, etilmerfona, codeína, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guayaquil y guaifenesina; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

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

Los ejemplos de estimulantes incluyen, pero no se limitan a, cafeína.

25 Los ejemplos de sedantes incluyen, entre otros, auxiliares del sueño tales como antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina), eszopiclona y zolpidem, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Los ejemplos de supresores del apetito incluyen, entre otros, fenilpropanolamina, fentermina y dietilcatinona, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos

Los ejemplos de anestésicos (por ejemplo, para el tratamiento del dolor de garganta) incluyen, pero sin limitación, diclonina, benzocaína y pectina y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

40 En una realización, la mezcla en polvo incluye fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarboma, clophedianol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina o benzocaína, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Como se discutió anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden estar presente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicililarnosanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y zinc.

55 Como se discutió 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 son fácilmente convertibles in vivo en el agente farmacéuticamente activo requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivadas de los compuestos descritos.

60 Cuando los agentes farmacéuticamente activos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los agentes farmacéuticamente activos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los agentes farmacéuticamente activos pueden existir como polimorfos y, como tales,

están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los agentes farmacéuticamente activos pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

5 En una realización, el agente o agentes farmacéuticamente activos están presentes en el producto de pastilla en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Al determinar tales cantidades, el agente farmacéuticamente activo particular que se administra, se debe considerar las características de biodisponibilidad del agente farmacéuticamente activo, el régimen de dosis, la edad y el peso del paciente, y otros factores, como se conoce en la técnica.

10 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 producto de pastilla, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o sin recubrir. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas, las partículas (ya sean revestidas o no) típicamente tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 micrómetros. En una realización, tales partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización, las partículas son gránulos o gránulos que tienen un tamaño de partícula promedio 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.

15 El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en forma de cristales puros o en forma granulada antes de la adición del revestimiento 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 hacerlo más adecuado para la compactación o el recubrimiento posterior. Los aglutinantes adecuados para hacer la granulación incluyen, pero sin limitación, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden prepararse cogranulando el (los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) con partículas de sustrato adecuadas a través de cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Los ejemplos de dicho método de granulación incluyen, pero sin limitación, granulación en húmedo de gran espesor y granulación en lecho fluido tal como granulación de lecho fluido rotatorio.

20 Si el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor objetable, el agente farmacéuticamente activo se puede recubrir con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor, como se conoce en la técnica. Se describen ejemplos de recubrimientos de enmascaramiento del sabor adecuados en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.851, 226, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.075,114 y la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.489.436. También se pueden emplear agentes farmacéuticamente activos con enmascaramiento del sabor comercialmente disponibles.

25 Por ejemplo, las partículas de acetaminofeno, que están encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de covasación, se pueden usar en la presente invención. El acetaminofén encapsulado en coacervación se puede comprar comercialmente en Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o en Circa Inc. (Dayton, Ohio).

30 En una realización, uno o más agentes farmacéuticamente activos o una porción del agente farmacéuticamente activo se pueden unir a una resina de intercambio iónico con el objetivo de enmascarar el sabor del agente farmacéuticamente activo o administrar el activo de una manera de liberación modificada.

35 La susceptibilidad a la energía del agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, fundirse u o degradarse) puede tener un impacto en el tipo de energía y/o temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento así como también en el tipo de polímero de carbohidrato amorfo utilizado.

40 En una realización, el procesamiento del producto de gragea está libre de una etapa de granulación húmeda o de fusión en 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 en forma de pastilla

45 En una realización, la mezcla de polvo se alimenta a la matriz de un aparato que aplica presión para formar la forma de pastilla (por ejemplo, mediante compactación ligera tal como apisonamiento). Se puede usar cualquier aparato de compactación adecuado, que incluye, entre otros, una prensa de tabletas unitaria o rotativa convencional. En una realización, la forma de pastilla puede formarse por compactación utilizando una prensa rotatoria para comprimidos (por ejemplo, tal como las comercialmente disponibles de Fette America Inc., Rockaway, NJ o Manesty Machines LTD, Liverpool, Reino Unido). En una realización, la forma de pastilla se calienta después de que se retira de la prensa de tabletas. En otra realización, la forma de pastilla se calienta dentro de la prensa de tabletas.

En la mayoría de los procesos termodinámicos o máquinas, la fuente de calor y el disipador de calor son dos máquinas o pasos distintos que requieren que el material se transfiera de un aparato al otro. En la fabricación de las pastillas para chupar de la presente invención, la energía debe ser añadida a la pastilla para lograr el efecto de unión y luego debe eliminarse del producto para solidificarlo y fortalecerlo para su manipulación final, su envasado y uso. Uno de los atributos únicos e imprevistos 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. En una realización, se agrega calor a las herramientas de formación para lograr una sinterización adecuada en la superficie así como en el centro de la pastilla.

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 modo que las partículas de la mezcla en polvo se conviertan en sumideros de calor. El resultado deseable de esto es que el tiempo total del proceso puede ser de unos pocos segundos y que no es necesario transferir la pastilla del plato de matriz durante el proceso crítico de apisonamiento y calentamiento. La placa de matriz puede funcionar entonces como un aparato de manipulación de material así como una herramienta de formación térmica.

En una realización, la etapa de compactación (por ejemplo, apisonamiento) que se produce antes de la adición de la energía de RF utiliza una fuerza de compactación que es menor que la fuerza requerida para comprimir una tableta masticable o tragable. En una realización, la fuerza de compactación es menor que 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 en polvo está bajo tal fuerza.

En una realización, la etapa de compactación se produce de forma indexada, donde un conjunto de pastillas 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 de RF ocurre en una estación de indexación separada. En otra realización, está presente una tercera estación de indexación en la que se produce la eyección de la pastilla o pastillas múltiples, en la que la herramienta de formación inferior se eleva hacia arriba y hasta la superficie de la matriz. En otra realización, la etapa de compactación se realiza mediante la adición de presión de aire o cilindro hidráulico a la parte superior de las herramientas de formación superiores. En una realización, múltiples pastillas se expulsan simultáneamente y se separan de la superficie de la estación de indexación y se retiran a través de una barra de extracción.

En otra realización, la forma de pastilla puede prepararse mediante los métodos y aparatos de compactación descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20040156902. Específicamente, la forma de pastilla puede realizarse usando un módulo de compresión rotatorio que incluye una zona de llenado, zona de inserción, zona de compresión, zona de eyección y zona de purga en un único aparato que tiene una construcción de matriz de doble hilera. Los troqueles del módulo de compresión se pueden llenar utilizando la ayuda de un vacío, con filtros ubicados en o cerca de cada matriz. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema de recuperación de mezcla de polvo opcional para recuperar el exceso de mezcla de polvo de los filtros y devolver la mezcla de polvo a los troqueles. En una realización, la fuente de energía F se proyecta a través de la tabla de matrices de una prensa giratoria en el electrodo apropiado dentro de la herramienta de conformado o la cavidad de formación. En una realización, la mesa de matrices está construida de material no conductor.

En una realización, la forma de pastilla se prepara mediante los métodos y aparatos de compactación descritos en la Patente de los Estados Unidos N° 6.767.200. Específicamente, la forma de pastilla se realiza usando un módulo de compresión giratorio que incluye una zona de llenado, zona de compresión y zona de eyección en un único aparato que tiene una construcción de matriz de doble hilera como se muestra En la FIG. 6 en el mismo. Los troqueles del módulo de compresión se llenan preferiblemente usando la asistencia de un vacío, con filtros ubicados en o cerca de cada matriz.

La forma de pastilla puede tener una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, la forma de pastilla puede tener forma de un poliedro, tal como un cubo, pirámide, prisma o similar; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, como un cono, cono truncado, triángulo, cilindro, esfera, toro o similares. En ciertas realizaciones, una forma de pastilla tiene una o más caras principales. Por ejemplo, la superficie con forma de pastilla tiene típicamente caras opuestas superior e inferior formadas por contacto con las caras superior e inferior de la herramienta de conformado (por ejemplo, punzones de matriz) en la máquina de compactación. En dichas realizaciones, la superficie con forma de pastilla típicamente incluye además una "banda de vientre" situada entre las caras superior e inferior, y formada por contacto con las paredes de la matriz en la máquina de compactación. Una pastilla/forma de pastilla también puede ser multicapa. Los solicitantes han encontrado que los bordes afilados en las herramientas utilizadas para hacer las pastillas pueden provocar un arco y, por lo tanto, pueden ser necesarios bordes más redondeados.

En una realización, el método para producir la forma de pastilla es sustancialmente libre del uso de disolventes. En esta realización, la mezcla en polvo está sustancialmente libre de disolventes, y el proceso de

fabricación (por ejemplo, el proceso de llenado en la matriz) también es sustancialmente libre de solventes. Los disolventes pueden incluir, aunque sin limitación, agua, disolventes orgánicos tales como, pero sin limitarse a ellos, alcoholes, disolventes clorados, hexanos o acetona; o disolventes gaseosos tales como, pero sin limitación, nitrógeno, dióxido de carbono o fluidos supercríticos.

En una realización, se utiliza una etapa vibratoria (p. ej., añadida después del llenado de la mezcla en polvo, pero antes de la etapa de calentamiento o fusión, para eliminar el aire de la mezcla en polvo). En una 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 de pico a pico para permitir que la mezcla de polvo fluible se asiente en la cavidad de un plato de matriz ("formando cavidad").

En una realización, como se muestra en las FIGS. 1A - 1F, un volumen medido de mezcla de polvo 4 se llena en un Teflón® (o material aislante de energía eléctrica y de RF similar como plástico cerámico o de UHMW). La placa dosificadora tiene la cavidad formadora 5 con la pared interna 6, la abertura superior 7 en la superficie superior la placa de moldeo 2 (que permite que la mezcla en polvo 4 y la herramienta de formación superior 1 se muevan hacia la cavidad de formación 5) y la abertura inferior 8 en la superficie opuesta de la placa de moldeo 2 (lo que permite la mezcla de polvo 4 y la herramienta de formación inferior 3 para moverse dentro de la cavidad de formación 5). La mezcla de polvo 4 puede ser alimentada por gravedad o alimentada mecánicamente desde un alimentador (no mostrado). Una herramienta de conformado inferior metálica 3 eléctricamente conductora se inserta en la placa de matriz para retener la mezcla de polvo 4, dentro de la placa de matriz 2. Una herramienta de conformación superior metálica eléctricamente conductora 1 similar se coloca encima de la placa de matriz 2 como se muestra En la FIG 1B Las herramientas de formación 1 y 3, placa de matriz 2, y la mezcla de polvo 4 se mueven luego a una estación de calentamiento de RF y de compactación, como se muestra En la FIG. 1C, para formar la forma de pastilla 4a.

Esta estación de calentamiento está compuesta por un generador de RF 7 que produce la energía necesaria de alta tensión y alta frecuencia. El generador 7 está conectado eléctricamente a la placa de electrodo de RF superior móvil 8 y a la placa de electrodo de RF inferior móvil 6. Como se muestra En la FIG. 1C, en esta posición, la mezcla de polvo 4 se compacta entre una herramienta de formación superior 1 y una herramienta de formación inferior 3 mediante presión ejercida por la placa de electrodo de RF superior 8 y la placa de electrodo inferior 6 para formar la forma de pastilla 4a. La forma de pastilla 4a se expone luego a la energía de RF del generador de RF 7, que calienta el polímero de carbohidrato amorfo dentro de la forma de pastilla 4a. Después de que la energía de RF se apaga, la forma de pastilla 4a se enfría para formar la pastilla 4b. En una realización, como se muestra En la FIG. 1D, la pastilla 4b es empujada por la herramienta de formación superior 1 desde la placa de matriz 2 al blíster 8, que se usa para empaquetar la pastilla 4b. En una realización alternativa, como se muestra En la FIG. 1E, es decir, la pastilla 4b es empujada desde la placa de matriz 2 por la herramienta de formación inferior 3 y guiada a una rampa de inyección mediante una barra de extracción estacionaria (no mostrada). La FIG. 1F muestra una representación tridimensional de las herramientas de formación 1 y 4, placa de matriz 2, y la pastilla 4b.

En las FIGS. 2A - 2H, se muestra una realización alternativa de la invención donde se produce una pastilla de múltiples capas. Primero, la mezcla 10 de polvo se llena en la placa 2 de matriz como se muestra En la FIG. 2A. La mezcla 10 de polvo se apisona o se desplaza hacia abajo dentro de la placa 2 de matriz mediante la herramienta 1 de formación superior como se muestra En la FIG. 2B para formar la forma de pastilla 10a. Luego, la mezcla de polvo 11 se llena en la parte superior de la forma de pastilla 10a. Las herramientas de formación 1 y 3, la placa de matriz 2, la forma de pastilla 10a y la mezcla de polvo 11 se mueven luego a la estación de calentamiento de RF y de compactación como se muestra En la FIG. 2E. El calentamiento por RF se lleva a cabo como se describe anteriormente En la FIG. 1C para producir pastillas 12 multicapa como se muestra en las FIGS. 2F y 2G. Mientras que en el dibujo se muestra una pastilla de doble capa, se pueden producir múltiples capas adicionales al agregar mezclas de polvo adicionales a la placa 2 de la matriz.

FIGS. 3A - 3G muestran otra realización de la invención donde las inserciones preformadas 30 y 31 se insertan en la forma romboidal 20a como se muestra en las FIGS. 3A - 3D. Las herramientas de formación 1 y 3, la placa de matrices 2, la forma de pastilla 20 y las inserciones preformadas 30 y 31 se mueven luego a la estación de calentamiento de RF y compactación como se muestra En la FIG. 3E. El calentamiento de RF se lleva a cabo como se describió anteriormente En la FIG. 1C para producir una pastilla para chupar multicomponente 40 mostrada en las FIGS. 2F y 2G.

FIGS. 4A y 4B muestran dos vistas de una máquina de indexación giratoria 195 que está diseñada para crear grandes cantidades de pastillas. Esta realización de la invención comprende una tabla de indexación 170 que tiene cuatro conjuntos de platinas 175 que tienen dieciséis cavidades, alimentador de polvo 100, generador de RF 150, un bastidor de máquina 140, conjuntos de electrodo de RF móvil 120 y 130, conjunto de herramienta de formación inferior 110, conjunto de herramienta de formación superior 210, estación de expulsión de pastilla 160, sistema de accionamiento de inductor 180, banda de paquete de ampolla 190 y rodillo de material de tapa de ampolla 191.

La FIG. 5A es una vista superior del aparato en la posición de reposo. La FIG. 5B es una vista desde arriba

del aparato cuando la mesa de indexación 170 gira entre estaciones en la dirección "A". La FIG. 6A representa una vista en sección a través del conjunto de herramienta de formación inferior 110 en una posición de inicio del ciclo de fabricación. Las herramientas de formación inferiores 111, que están hechas de un material metálico eléctricamente conductor tal como latón o acero inoxidable, se retienen en la placa de retención 112 (por ejemplo, hecha de aluminio o acero). El bloque calentado 117 está unido a la placa de retención 112 y contiene los pasos de fluido 117b. El fluido calentado (u opcionalmente refrigerante) se hace circular a través del bloque calefactado 117 mediante conexiones a mangueras flexibles 119a y 119b que forman un circuito de suministro y retorno. El calentamiento también se puede llevar a cabo mediante calentadores de cartucho eléctrico u otros medios adecuados (no mostrados). Unidas a la placa de retención están el seguidor de leva 114 y el cojinete lineal 1313. Un árbol de guía 116 está fijado a la mesa de indexación 170. La placa de retención y las herramientas de formación 11 y pueden moverse hacia arriba o hacia abajo según el perfil de la leva de barril 115 sobre qué seguidor de leva 114 rueda. También se muestra la placa de matriz 171, que está hecha de material aislante eléctrico y de energía de RF, tal como teflón, UHMW o cerámica. Esto es necesario para evitar un cortocircuito cuando las herramientas formadoras eléctricamente conductoras se colocan en el campo eléctrico de RF en pasos posteriores. La cavidad de formación 171a se muestra vacía en esta etapa del proceso.

La FIG. 6B representa una sección a través de la estación alimentadora de polvo 100 del aparato. En esta estación, la mezcla en polvo en polvo 11 se alimenta por gravedad al interior de la placa de matriz 171. El segmento de leva móvil 118 se ajusta hacia arriba o hacia abajo en la dirección "B" para variar el volumen de la cavidad de formación 171a cambiando la cantidad que las herramientas de formación inferiores 111 penetran en la placa de matriz 171. Esta función de volumen ajustable permite la precisión dosis de mezcla de polvo en polvo que se seleccionará para un peso de pastilla deseado. Cuando la máquina se indexa fuera de la estación alimentadora de polvo, el borde del alimentador 102 raspa contra la placa matriz 171 para crear una superficie nivelada de polvo con relación a la superficie de la placa matriz 171.

La FIG. 7 es una vista en sección a través de la estación de RF del aparato. El generador de RF 150 se representa simbólicamente aquí. En una realización, la configuración del generador de RF 150 es un sistema oscilador de funcionamiento libre. Normalmente se compone de un tubo de vacío de potencia (como un triodo), una fuente de voltaje de CC entre 1000 y 8000 voltios conectados a través del cátodo y la placa (ánodo). Un circuito de tanque se usa para imponer una señal sinusoidal sobre la rejilla de control y los electrodos produciendo la frecuencia necesaria (típicamente 13,56 MHz o 27,12 MHz) y campo de alto voltaje. Un ejemplo de tales generadores de RF 150 son los modelos COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY). En otra realización, la energía de RF puede proporcionarse mediante un sistema de 50 Ohm 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 impedancias.

En la FIG. 7, se muestra un electrodo de RF móvil inferior 121, que se puede mover en la dirección "D". Está representado en su posición hacia abajo. El movimiento lineal es generado por actuadores lineales que son típicamente dispositivos tales como cilindros de aire o servomotores. En la FIG. 7 se representan dos cilindros de aire. Los cuerpos de cilindro de aire 141 y 142 aplican presión a las barras de guía 144 y 143. Las placas móviles 132 y 122 están conectadas a las barras de guía y proporcionan un montaje eléctricamente aislado para placas de electrodo 131 y 121. Generador de RF 150 se conecta a las placas de electrodo 131 y 121 a través de los cables 185 y 184. Un conjunto de electrodo de RF superior móvil 130, que se puede mover en la dirección "C", se muestra en su posición superior. Las herramientas de formación superior 133, la placa de retención 134 y el bloque calefactado 135 están todas unidas a la placa de electrodo de 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.

La FIG. 8 es una sección a través de la misma estación de RF pero muestra los electrodos de RF 131 y 121 presionando contra los conjuntos de herramienta de formación respectivos 133 y 11 para compactar y aplicar energía de RF a la mezcla en polvo 101 creando la pastilla 101a. Después de la aplicación de la energía de RF detenida, las placas de electrodo de RF móviles se retraen, y la placa de indexación 170, la placa de matriz 171, y el conjunto de herramienta de formación inferior 110 se indexan a la siguiente estación.

La FIG. 9 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de pastillas 160. Las clavijas de expulsión 161 están fijadas a la placa móvil 162 (movible en la dirección "E"), que es accionada por el conjunto de actuador 13 (por ejemplo, puede ser un servo lineal cilindro de motor o aire u otro actuador adecuado). La barra de accionamiento 166 se conecta a la placa móvil 162. El cojinete lineal 164 y la barra de guía 165 proporcionan rigidez y soporte a la placa de actuador 162 y evitan que las cargas laterales destructivas creadas por la fuerza de inyección actúen sobre el actuador 163. Un blister 190 se muestra debajo del dado platina 171.

La FIG. 10 es una sección a través del mismo conjunto después de que los pasadores de expulsión 161 hayan empujado las pastillas terminadas 101a a través de la placa de matriz 171. Esta colocación directa de pastillas en ampollas ayuda a prevenir roturas que podrían ocurrir al usar medios típicos tales como comederos o tirar pastillas en tambores de transporte.

En una realización, se agrega un lubricante a la cavidad de formación antes de la adición de la mezcla de

polvo fluido. Este lubricante puede ser un líquido o sólido. Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lubricantes sólidos tales como estearato de magnesio, almidón, estearato de calcio, estearato de aluminio y ácido esteárico; o lubricantes líquidos tales como, entre otros, simeticona, lecitina, aceite vegetal, aceite de oliva o aceite mineral. En ciertas realizaciones, el lubricante se agrega a un porcentaje en peso de la pastilla de menos de 5 por ciento, por ejemplo, menos de 2 por ciento, por ejemplo, menos de 0,5 por ciento. En ciertas realizaciones, la presencia de un lubricante hidrofóbico puede perjudicar la desintegración o las propiedades de disolución de una pastilla. En una realización, la pastilla está sustancialmente libre de ella) un lubricante hidrófobo. Los lubricantes hidrófobos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de aluminio.

10 **Calentamiento por radiofrecuencia de la forma de pastilla para formar pastillas**

15 El calentamiento por radiofrecuencia generalmente se refiere a la calefacción con campo electromagnético en 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). La energía de RF se usa para calentar el polímero amorfo de carbohidratos. El grado de compactación, el tipo y la cantidad de polímero de carbohidratos amorfos, y la cantidad de energía de RF utilizada puede determinar la dureza y/o tipo de pastilla.

20 Los generadores de energía de RF son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de generadores de RF adecuados incluyen, pero no se limitan a, COSMOS Modelo CI 0XI6G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY).

25 En una realización, las herramientas de formación superior e inferior sirven como electrodos (por ejemplo, están operativamente asociados con la fuente de energía de RF) a través de la cual la energía de RF se entrega a la forma de pastilla. En una realización, hay contacto directo entre al menos un electrodo de RF (por ejemplo, herramienta de formación) y la forma de pastilla. En otra realización, no hay contacto entre ninguno de los electrodos RP (por ejemplo, herramientas de formación) y la forma de pastilla. En una realización, los electrodos de RF están en contacto directo con la superficie de la forma de pastilla cuando se agrega 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 de la superficie de la forma de pastilla) durante la adición de la energía de RF.

35 En una realización, la energía de RF se suministra mientras que se está formando la forma de pastilla. En una realización, la energía de RF se suministra una vez que se forma la forma de pastilla. En una realización, la energía de RF se suministra después de que la forma de pastilla ha sido retirada de la matriz.

40 En una realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para ablandar y fundir sustancialmente todo (por ejemplo, al menos 90%, tal como al menos 95%, tal como todos) del polímero de carbohidrato amorfo dentro de la forma de pastilla. En una realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para ablandar y fundir solo una porción (por ejemplo, menos del 75%, tal como menos del 50%, tal como menos del 25%) del polímero de carbohidrato amorfo dentro de la pastilla forma, por ejemplo, solo en una porción de la forma de pastilla, como el exterior de la forma de pastilla.

45 En realizaciones alternativas de la invención, las herramientas de conformación pueden construirse para lograr efectos de calentamiento localizados y también pueden configurarse para dar forma al campo eléctrico que se desarrolla a través de las herramientas. La FIG. 11A muestra una de esas configuraciones. Un generador de RF 200 está conectado a placas de electrodo de RF 201 y 202. Las herramientas de formación 205 y 204 están construidas de un material eléctricamente conductor y tienen un accesorio 207 y 208 que están hechos de material aislante de energía eléctrica y RF como cerámica, Teflon®, polietileno o polietileno de alta densidad. La placa de extrusión 203 también está construida de material aislante de energía eléctrica y RF. Esta configuración crea una mayor distancia entre las herramientas de formación conductiva para debilitar el campo eléctrico que es beneficioso para producir pastillas delgadas sin el riesgo de que se forme un arco eléctrico que dañaría el producto y las herramientas. La FIG. 11B representa una configuración similar pero con herramientas de conformación 210 y 211 que, respectivamente, tienen un rebaje que contiene la inserción 213 y 212 que están hechas de material aislante de energía eléctrica y de RF. Esta geometría producirá una pastilla con menor calentamiento en el área donde se encuentran las inserciones 213 y 212 ya que el campo eléctrico es más débil debido a la mayor distancia entre las partes conductoras de 211 y 210. La FIG. 11C es similar a la FIG. 11B solo la geometría se invierte para que la pastilla formada por esta configuración tenga un mayor efecto de calentamiento en el centro ya que las inserciones 216 y 217 están en la periferia de las respectivas herramientas de formación 214 y 215. La FIG. 11D representa otra realización mediante la cual la matriz de troqueles está construido con un componente eléctricamente conductor 221 y un componente eléctricamente aislante 222, que está hecho de material aislante de energía eléctrica y de RF. Las herramientas formadoras 219 y 218 son eléctricamente conductoras, pero la herramienta formadora 218 contiene además un segundo componente eléctricamente aislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta formadora superior 218 que tiene forma de pastilla 206 de contacto. Esta configuración crea un campo eléctrico y zonas de calentamiento asociadas que son preferibles a la partes conductoras de la placa de matrices.

La FIG. 12A es similar a la FIG. 11D, excepto que la placa de matriz 233 en esta realización está construida completamente de material eléctricamente conductor. Las FIGS. 12B y 12C representan dos formas de realización en las que la placa de matriz comprende una parte central respectiva 245 y 254 que son eléctricamente conductoras y las partes externas respectivas 244/246 y 252/253 están hechas de material aislante eléctrico y de energía de RF. La FIG. 12B incluye además el componente aislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta de formación inferior 219. La FIG. 12D es una realización adicional en la que las herramientas de formación 263 y 262 están hechas de material aislante eléctrico y de energía de RF. Las partes 264 y 265 de platina matriz están hechas de material aislante eléctrico y de energía de RF, pero hay dos porciones 267 y 266 eléctricamente conductoras respectivas que están unidas al circuito 200 generador de RF. En esta configuración, el campo eléctrico se aplica en la horizontal dirección a través de la forma romboidal 206.

Como se describió anteriormente, la distancia entre las partes conductoras de la herramienta de formación tiene un fuerte efecto sobre la intensidad de campo y el efecto de calentamiento. Para crear una pastilla con un calentamiento y una textura uniformes, es deseable una herramienta de formación que se construya con espaciado equidistante. Las Figuras 13A y 13B representan tal configuración. En esta realización, se muestran unas herramientas de formación en forma de onda 270 y 273 para crear una pastilla para chupar 272 dentro de la placa de matriz 271 con una apariencia única. Los perfiles de las superficies de la herramienta de conformado son equidistantes como se muestra en la dimensión "X".

La FIG. 14 es una realización en la que se usa un calentamiento no uniforme para fabricar la gragea 282. En esta realización, se crea una gragea con zonas duras y blandas. Las herramientas 280 y 281 de conformación están hechas con protuberancias en la superficie que crean una alta intensidad de campo (lo que resulta en un mayor calentamiento) donde están más juntas (mostrado por la dimensión "Z") y una intensidad de campo más débil (que produce menos calentamiento) donde están más separados (mostrados por la dimensión "Y").

En una realización, para ayudar a reducir la adherencia, la pastilla se enfría dentro de la cavidad de formación para enfriar y solidificar el polímero de carbohidrato amorfo. El enfriamiento puede ser enfriamiento pasivo (por ejemplo, a temperatura ambiente) o enfriamiento activo (por ejemplo, enfriamiento por recirculación). Cuando se usa enfriamiento por recirculación de refrigerante, el refrigerante puede circular opcionalmente a través de canales dentro de las herramientas de conformación (por ejemplo, punzones o platina perforadora) y/o matriz o matriz (por ejemplo, como se discutió anteriormente en las FIGS. 6A y 6B). En una realización, el proceso utiliza una placa de matriz que tiene múltiples cavidades de matriz y placas de perforación superior e inferior que tienen múltiples perforaciones superiores e inferiores para la formación simultánea de una pluralidad de pastillas en las que las placas se enfrían activamente.

En una realización, existe una única mezcla de polvo que forma la forma de pastilla que luego se calienta con la energía de RF. En otra realización, la gragea está formada por al menos dos mezclas de polvo diferentes, al menos una mezcla de polvo es curable por RF y al menos una formulación que no es curable por RF. Cuando se cura con energía de RF, dicha forma de pastilla desarrolla dos o más zonas curadas de manera diferente. En una realización, el área exterior de la forma de pastilla se cura, mientras que el centro de la forma de pastilla no se cura. Al ajustar el enfoque del calentamiento de RF y la forma de los electrodos de RF, el calor administrado a la forma de pastilla puede enfocarse para crear áreas personalizadas más suaves o más duras en las pastillas terminadas.

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, por inducción o por convección. En una realización, la adición de la segunda fuente de calor es particularmente útil con un aglutinante secundario no fusible con RF presente en la mezcla en polvo.

Calentamiento por microondas de la forma de pastilla para formar pastillas

En una realización, se usa energía de microondas en lugar de energía de radiofrecuencia para fabricar la pastilla. El calentamiento por microondas generalmente se refiere a la calefacción con campo electromagnético en frecuencias de aproximadamente 100 MHz a aproximadamente 300 GHz. En una realización de la presente invención, la codificación de RF está dentro del rango de frecuencias de aproximadamente 500 MHz a aproximadamente 100 GHz (por ejemplo, de aproximadamente 1 GHz a 50 GHz, tal como de aproximadamente 1 GHz a aproximadamente 10 GHz). La energía de microondas se usa para calentar el polímero amorfo de carbohidratos. En tal realización, se usan una fuente de energía de microondas y electrodos de microondas en la máquina usada para fabricar la forma de dosificación.

Inserciones dentro de la forma de pastilla

En una realización, se incorpora un inserto en la forma de pastilla antes de suministrar la energía. Los ejemplos incluyen formas comprimidas sólidas o perlas rellenas con una composición líquida.

En una realización, el compuesto de nicotina y/o el agente farmacéuticamente activo está en forma de un cordón de gel, que está lleno de líquido o semisólido. El (los) cordón(s) de gel se agregan como una porción de la

mezcla en polvo. En una realización, el producto de pastilla de esta invención tiene la ventaja añadida de que no requiere una etapa de compactación fuerte, permitiendo el uso de partículas o bolas rellenas líquidas o semisólidas que son deformables ya que no se romperán después de la etapa de compactación a presión reducida. Estas paredes de talón pueden contener sustancias gelificantes tales como:gelatina; goma gellan; goma de xantano; agar; 5 goma de algarrobo; carragenano; polímeros o polisacáridos tales como, pero sin limitación, alginato de sodio, alginato de calcio, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y pululano; óxido de polietileno; y almidones. Las paredes del talón pueden contener adicionalmente 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 limitación, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, 10 azúcares, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o aceites tales como, entre otros, aceite vegetal, aceite de oliva, o aceite mineral

En una realización, la inserción está sustancialmente libre de ingredientes que absorben RF, en cuyo caso la aplicación de la energía de RF da como resultado un calentamiento no significativo de la propia inserción. En otras 15 realizaciones, la inserción contiene ingredientes y se calientan después de la exposición a energía de RF y, por lo tanto, tales inserciones se pueden usar para fundir el polímero amorfo de hidrato de carbono.

Pastillas de múltiples capas

En ciertas realizaciones, la mordida incluye al menos dos capas, por ejemplo, con diferentes tipos y/o 20 concentraciones de polímeros de carbohidratos amorfos y/u otros ingredientes o diferentes concentraciones de agentes farmacéuticamente activos. Tal realización se muestra en las FIGS. 2A-2D. En una realización, la pastilla es una forma bicapa; en el que la primera capa es una forma de pastilla y la segunda capa es una forma de disgregación oral. En una realización, la primera capa es una forma de pastilla y la segunda capa es una forma de 25 pastilla. En una realización, la capa de forma de pastilla está libre de un material que reacciona al calentamiento de RF. En una realización, la capa de forma de pastilla o la capa de forma que se disgrega por vía oral se comprime primero como una capa, luego se agrega la mezcla de polvo a la pastilla comprimida o se descomprime por vía oral y se energiza la forma completa utilizando el aparato de RF.

En una realización, la capa de pastilla o la capa de la forma que se disgrega por vía oral incluye al menos 30 un material que reacciona al calentamiento de RF, tal como un aglutinante fusible calentable por RF o un azúcar o alcohol de azúcar que se puede calentar por RF. En una realización, la mezcla de pastillas en forma de pastilla o la mezcla de la forma que se disgrega por vía oral se agrega a la matriz, y la forma completa se energiza utilizando el aparato de RF. En otra versión de esta realización, se invierte el orden de adición de la pastilla en polvo o la forma 35 de disgregación oral en el aparato de RF.

En ciertas realizaciones, el producto de pastilla incluye al menos dos capas que tienen diferentes tipos y/o 40 concentraciones de ingredientes (por ejemplo, colorantes o agentes farmacéuticamente activos) dentro de la mezcla en polvo. Dichas realizaciones pueden realizarse añadiendo secuencialmente las mezclas de polvo que forman las capas respectivas, formando las mezclas de polvos en la parte de deseos del producto de pastilla, y aplicando energía de RF a la forma formada.

En otra realización, el producto de pastilla incluye además una segunda capa que no es una capa de 45 pastilla (por ejemplo, una capa que tiene propiedades de desintegración oral). En dicha realización, tras la administración de dicho producto de pastilla que tiene una capa adicional de desintegración oral, la capa de disgregación oral se disgrega rápidamente en la boca del usuario, dejando que el producto de pastilla sea succionado por el usuario. En una de tales realizaciones, la capa de disgregación oral contiene un agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, un analgésico, antihistamínico, descongestionante, antitusivo o 50 expectorante) y el producto de pastilla o bien no contiene un agente farmacéuticamente activo o contiene un agente farmacéuticamente activo diferente (por ejemplo, mentol).

Tratamiento superficial del producto de pastilla

En una realización, la superficie de la forma de pastilla y/o el producto de pastilla se trata adicionalmente 55 con energía (por ejemplo, energía de convección, infrarroja o de RF) para ablandar o fundir el material en la superficie del producto de pastilla y luego enfriar o permitir enfriar para suavizar aún más la textura, mejorar el brillo de la superficie del producto para chupar, limitar la friabilidad del producto para chupar, y/o proporcionar una marca para la identificación. En una realización, la superficie del producto de pastilla está además expuesta a la energía infrarroja donde la mayoría (al menos 50 por ciento, tal como al menos 90 por ciento, tal como al menos 99 por 60 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 infrarroja es una lámpara de cuarzo con un reflector parabólico (por ejemplo, para intensificar la energía) y un filtro para eliminar frecuencias no deseadas. Los ejemplos de tales fuentes de energía infrarroja incluyen el SPOT IR 4150 (disponible comercialmente 65 de Research, Inc., Eden Prairie, MN).

Brillo superficial

En una realización, el producto de pastilla tiene un brillo de al menos 250 unidades de brillo, tal como al menos 300 unidades de brillo, cuando se prueba usando un sistema de análisis de superficie Tri-Cor Modelo 805A/806H disponible de TriCor Systems Inc. (Elgin, IL) de acuerdo con el procedimiento descrito en "TriCor Systems WGLOSS 3.4 Modelo 805A/806H, Surface Analysis System Reference Manual" (1996), que se incorpora aquí como referencia (en lo sucesivo, "unidades de brillo").

Uso de producto de pastillas

En una realización, el producto de pastilla no contiene un compuesto de nicotina o un agente farmacéuticamente activo, y el usuario lo utiliza como un caramelo. En una realización, la presente invención presenta un método para tratar una dolencia, incluyendo el método la administración por vía oral de lo descrito anteriormente en donde el producto de pastilla incluye

una cantidad del compuesto de nicotina y/o agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar la dolencia. Los ejemplos de tales dolencias incluyen, pero no se limitan a, dolor (como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, calambres, dolores de espalda y musculares), fiebre, inflamación, trastornos respiratorios superiores (como tos y congestión), infecciones (tales como infecciones bacterianas y virales), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (como colesterol alto, triglicéridos y presión arterial), trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea, síndrome del intestino irritable y gases), trastornos del sueño, osteoporosis y dependencia de nicotina y/o tabaco.

En esta realización, la "dosis unitaria" típicamente va acompañada de instrucciones de dosificación, que instruyen al paciente a tomar una cantidad del agente farmacéuticamente activo que puede ser un múltiplo de la dosis unitaria dependiendo de, por ejemplo, la edad o el peso del paciente. Típicamente, el volumen de dosis unitaria contendrá una cantidad de agente farmacéuticamente activo que es terapéuticamente eficaz para el paciente más pequeño. Por ejemplo, los volúmenes de dosis unitarios adecuados pueden incluir un producto de pastilla.

Ejemplos

Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. La invención se define por las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Preparación de productos de pastilla de placebo

Los productos de pastillas de la Tabla 1 se preparan de la siguiente manera. La sucralosa, el aroma de menta y el polidextrosa se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 50. La mezcla anterior se coloca en una botella de plástico, se mezcla de extremo a extremo durante aproximadamente tres minutos, y luego se descarga. La mezcla de polvo se dosifica individualmente en una placa de matriz de teflón eléctricamente aislante que tiene una cavidad que tiene 1/2 pulgada de diámetro. Los discos de teflón de 1 mm de grosor se colocan entre las mezclas de polvo y las herramientas de formación de metal para ayudar a evitar el arco eléctrico. La mezcla en polvo se apisona a continuación entre las herramientas formadoras de metales superior e inferior a aproximadamente 60 psi de presión. Las herramientas de conformado, la matriz y la forma de pastilla se colocan entre el electrodo F superior y el electrodo RF inferior alimentado por una unidad de calentamiento RF usando un generador de RF COSMOS Modelo C 10 16G4 (Cosmos Electronic

Machine Corporation, Farmingdale, NY) con una salida de 4 KW de potencia, frecuencia de 27 MHz, y el condensador de vacío se establece en 140. Las herramientas de formación se calientan con agua de reciclado a una temperatura de 57°C. El electrodo de RF superior se pone en contacto con la herramienta de formación superior y el electrodo de RF inferior se pone en contacto con la herramienta de formación inferior. La unidad de calentamiento de RF se energiza durante 5-15 segundos. El producto de pastilla resultante se expulsa del platillo utilizando la herramienta de formación inferior.

Tabla 1

<u>Material</u>	<u>G/Lote</u>	<u>mg/pastilla</u>	<u>Peso %</u>
Sucralosa	0,063	5,25	0,50
Sabor a hierbabuena ¹	0,126	10,50	1,00
Polidextrosa ²	12,411	1034,25	98,50
TOTAL	12,600	1050,00	100,0
1: comercialmente disponible de Virginia Dare en Brooklyn, NY 2: comercialmente disponible de Danisco in Ardsley, NY			

Ejemplo 2: Preparación de Dextrometorfano enmascarado con sabor recubierto

Parte A: Preparación del ingrediente activo en capas

5 Se prepara una solución acuosa que contiene los siguientes ingredientes: Bromhidrato de dextrometorfano (20,0%); Polivinilo pirrolidona (grado K29/32) (1,0%); y agua purificada (79,0%). Se cargan 1,96 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 200 Grade, disponible comercialmente en FMC Corporation) en un aparato de revestimiento de lecho fluidizado (Glatt Modelo GPCG 5/9) equipado con un accesorio Rotor (spray tangencial). La
 10 celulosa microcristalina se fluidiza a un flujo de aire a 36°C y la solución de dextrometorfano se pulveriza a una velocidad de 80 g minuto, hasta que la celulosa microcristalina contiene en peso de las partículas estratificadas aproximadamente 40% en peso de HBr dextrometorfano.

Parte B: Preparación del ingrediente activo recubierto

15 Se prepara una solución de recubrimiento que contiene acetato de celulosa 398-10 (disponible comercialmente de Eastman Chemical) y Eudragit E-100 (disponible comercialmente en Rohm Pharma) a un nivel de aproximadamente 12% de sólidos en una proporción de acetato de celulosa:eudragit en acetona 80:20: (peso de la solución total igual a 10,7 kg).
 20 Una porción de 3,0 kg de las partículas preparadas en la Parte A se cargan en el aparato de revestimiento de lecho fluidizado del rotor (Glatt Modelo GPCG 5/9). Las partículas en capas de fármaco se fluidizan a 36°C y la solución de polímero se pulveriza a una velocidad de 40 g/minuto hasta que las partículas de fármaco contienen aproximadamente 20% en peso del recubrimiento de polímero.

Ejemplo 3: Preparación de productos de pastillas que contienen dextrometorfano recubierto

25 Las pastillas de la Tabla 2 se preparan de la siguiente manera. La sucralosa, el sabor a menta y la polidextrosa se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 50. La mezcla anterior se combina con el dextrometorfano revestido del Ejemplo 2 y se coloca en una botella de plástico, se mezcla con el extremo final durante aproximadamente tres minutos, y luego se descarga.

30 La mezcla en polvo se coloca luego en la cavidad de formación, se apisona y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la pastilla y posteriormente se retira de la placa de matriz.

Tabla 2

Material	G/Lote	mg/pastilla	Peso %
Sucralosa	0,46	5,25	0,46
Dextrometorfano (32%)*	7,93	90,45	7,93
Sabor a hierbabuena ¹	0,92	10,50	0,92
Polidextrosa ²	90,69	1034,25	90,69
TOTAL	100,0	1140,45	100,0
1: comercialmente disponible de Virginia Dare en Brooklyn, NY 2: comercialmente disponible de Danisco en Ardsley, NY			

50 Ejemplo 4 Preparación de productos de pastillas que contienen mentol

Las pastillas de la Tabla 3 se preparan de la siguiente manera. La sucralosa, el aroma de menta y la polidextrosa se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 50. La mezcla anterior se combina con el mentol y se coloca en una botella de plástico, se mezcla de extremo a extremo durante aproximadamente tres minutos, y
 55 luego se descarga. La mezcla en polvo se coloca luego en la cavidad de formación, se apisona y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la pastilla y posteriormente se retira de la placa de matriz.

60

65

Tabla 3

Material	G/Lote	mg/pastilla	Peso %
Sucralosa	0,49	5,25	0,49
Mentol	1,13	12,00	1,13
Sabor a hierbabuena ¹	0,99	10,50	0,99
Polidextrosa ²	97,39	1034,25	97,39
TOTAL	100,0	1162,00	100,0

1: comercialmente disponible de Virginia Dare en Brooklyn, NY

2: comercialmente disponible de Danisco en Ardsley, NY

Ejemplo 5: Preparación de productos de pastillas que contienen dihidrato de bitartrato de nicotina

Las pastillas de la Tabla 4 se preparan de la siguiente manera. La sucralosa, el aroma de menta y la polidextrosa se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 50. La mezcla anterior se combina con el dihidrato de bitartrato de nicotina y L-Arginina y se coloca en una botella de plástico, se mezcla de extremo a extremo durante aproximadamente tres minutos, y luego se descarga. La mezcla en polvo se coloca luego en la cavidad de formación, se apisona y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la pastilla y posteriormente se retira de la placa de matriz.

Tabla 4

Material	G/Lote	mg/pastilla	Peso %
Sucralosa	0,49	5,25	0,49
Dihidrato de bitartrato de nicotina (32,55% nicotina)	0,29	3,08*	0,29
L-Arginina	2,01	21,6	2,01
Sabor a hierbabuena ¹	0,98	10,50	0,98
Polidextrosa ²	96,24	1034,25	96,24
TOTAL	100,0	1174,68	100,0

1: comercialmente disponible de Virginia Dare en Brooklyn, NY

2: comercialmente disponible de Danisco en Ardsley, NY

* Equivalente a 1.0mg dosis de nicotina

Ejemplo 6: Preparación de productos de pastillas que contienen complejo de resina de nicotina

Las pastillas de la Tabla 5 se preparan de la siguiente manera. La sucralosa, el sabor de menta y la polidextrosa se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 50. La mezcla anterior se combina con el complejo de resina de nicotina y el trometamol y se coloca en una botella de plástico, se mezcla de extremo a extremo durante aproximadamente tres minutos, y luego se descarga. La mezcla en polvo se coloca luego en la cavidad de formación, se apisona y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la pastilla y posteriormente se retira de la placa de matriz.

5

Tabla 5

Material	G/Lote	mg/pastilla	Peso %
Sucralosa	0,50	5,25	0,50
Complejo de resina de nicotina (20% nicotina)	0,24	2,50*	0,24
Trometamol	0,71	7,5	0,71
Sabor a hierbabuena ¹	0,99	10,50	0,99
Polidextrosa ²	97,57	1034,25	97,57
TOTAL	100,0	1060,00	100,0

1: comercialmente disponible de Virginia Dare en Brooklyn, NY
 2: comercialmente disponible de Danisco en Ardsley, NY
 * Equivalente a una dosis de 0,5 mg de nicotina

25

Ejemplo 7: Fabricación de la capa de producto que se desintegra orgánicamente en producto de pastillas de Bi-layer

30

Parte A: preparación de mezcla de polvo que contiene Loratadina

La mezcla de loratadina en polvo para una capa de disgregación oral que contiene los ingredientes de la Tabla 6 se fabrica de la siguiente manera:

35

Tabla 6

Ingrediente	G/Lote	Mg/Capa
Monohidrato de dextrosa	45,18	120
Loratadina	3,765	10
Glico de polietileno 4000	24,475	65
Maltodextrina	15,062	40
Colorante rojo	0,028	0,075
Simeticona DC100	5,648	15
Sucralosa USP	1,13	3
Óxido de polietileno	1,883	5
Sabor a menta	2,824	7,5
Total	100	265,58

55

Primero, la sucralosa, colorante y sabor se colocan juntos en una botella de plástico sellable de 500cc. La mezcla luego se mezcla de extremo a extremo manualmente durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla resultante, la dextrosa monohidratada, la loratadina y el óxido de polietileno se añaden luego a otra botella de plástico sellable de 500 cc y se mezcla de extremo a extremo manualmente durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante se agrega a continuación a un mezclador de cubeta planetario, y se agrega la simeticona DC 100 y se mezcla durante aproximadamente 3 minutos. Por último, el polietilenglicol 4000 y la maltodextrina se añaden a la mezcla y se mezclan durante aproximadamente 3 minutos.

60

Parte B: fabricación de la forma farmacéutica de dos capas de desintegración oral y de pastilla

65

Una porción de 1062 mg de 265,58 mg de la mezcla en polvo del Ejemplo 4 se coloca en una placa de matriz no conductora, de aproximadamente 1/2 pulgada de diámetro. La mezcla de polvo se coloca luego en la

cavidad de formación, se apisonó y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 (pero la unidad de calentamiento de RF se energiza durante 15 segundos). La herramienta de formación superior se retira a continuación y se añaden 265,58 mg de la mezcla del Ejemplo 7 (a) que contiene loratadina. La herramienta de conformado se reinserta en la cavidad de conformado y la unidad de calentamiento de RF se energiza luego durante 2 segundos adicionales. La forma de dosificación de bicapa final resultante se expulsa luego de la matriz usando la herramienta inferior.

Ejemplo 8: Pastilla de nicotina preparada usando hidrolisatoo de almidón hidrogenado

Las pastillas de la Tabla 7 se preparan de la siguiente manera. La sucralosa, el sabor a menta y el hidrolisatoo de almidón hidrogenado se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 50. La mezcla anterior se combina con el complejo de resina de nicotina y los materiales restantes y se colocan en una botella de plástico, se mezclan con el extremo durante aproximadamente tres minutos y luego se descargan. La mezcla en polvo se coloca luego en la cavidad de formación, se apisona y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la pastilla y posteriormente se retira de la placa de matriz.

Tabla 7

Material	G/Lote	mg/pastilla	Peso%
Hidrolisato de almidón hidrogenado ¹	190,90	954,40	94,45
Bicarbonato sódico USP	0,50	2,50	0,25
Carbonato sódico, anhidro	1,00	5,00	0,50
Complejo de resina de nicotina (20% nicotina)	2,20	11,00*	1,10
Potasio de acésulfamo E950 Tipo D ³	0,40	2,00	0,20
Sabor a hierbabuena ¹	4,00	20,00	2,00
Sucralosa micronizada	1,00	5,00	0,50
TOTAL	200,0	1060,00	100,0

1: comercialmente disponible como Stabilite PD30 Polyglycilol (HSH), comercialmente disponible de Corn Products Company, en Westchester, IL, EE.UU.
 2: comercialmente disponible de Virginia Dare en Brooklyn, NY
 3: comercialmente disponible de Nutrinova Company en Frankfurt, Alemania
 *:Equivalente a una dosis de 2 mg de nicotina

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

Reivindicaciones

1. Un proceso para fabricar un producto para pastillas, comprendiendo dicho método las etapas de formar una mezcla en polvo que comprende un polímero de carbohidrato amorfo en la forma deseada de dicho producto pastoso y aplicar energía de RF a dicha forma durante un período de tiempo suficiente para ablandar o derretir dicho polímero de carbohidrato amorfo para fusionar dicha forma en dicho producto de pastilla; en donde dicho proceso comprende los pasos de:

- (i) introducir dicha mezcla de polvo en una cavidad formadora dentro de la placa de matriz;
- (ii) compractar dicha mezcla de polvo, al introducir al menos una herramienta formadora en dicha placa de matriz con la fuerza suficiente para que se forme el producto de pastilla;
- (iii) aplicar dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma, dentro de dicha cavidad formadora para formar dicho producto de pastilla; y
- (iv) retirar dicho producto de pastilla de dicha cavidad formadora.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo se compacta en una matriz.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha energía de RF se aplica a dicha forma dentro de dicha matriz.

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha energía de RF tiene una frecuencia de aproximadamente 1 MHz a 100 MHz.
- 5 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho polímero de carbohidrato amorfo se selecciona del grupo que consiste en povidona, fructooligosacárido, galactooligosacárido, maltooligosacárido, isomaltooligosacárido e hidrolizado de almidón hidrogenado.
6. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende nicotina o una sal de la misma.
- 10 7. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende un agente farmacéuticamente activo.
- 15 8. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarboma, clophedianol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina y benzocaína, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 9. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9 por ciento, en peso, de dicho polímero de carbohidrato amorfo.
- 25 10. El proceso de la reivindicación 1, en el que el producto de pastilla tiene un brillo de al menos 250 unidades de brillo.
11. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho proceso comprende además añadir una segunda mezcla de polvo a dicha cavidad de formación en donde dicha segunda mezcla de polvo es diferente de dicha mezcla de polvo.
- 30 12. El proceso de la reivindicación 2, en el que dicho proceso comprende el pasos de enfriar dicho producto de pastilla en dicha matriz antes de retirar dicha pastilla de dicha matriz.
13. El proceso de la reivindicación 12, en el que dicha al menos una de dichas herramientas de formación emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma.
- 35 14. El proceso de la reivindicación 1, en el que la placa de matriz emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma.
- 40 15. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo se compacta usando una herramienta de formación superior y una herramienta de formación inferior, y al menos una de dicha herramienta de formación superior o herramienta de formación inferior emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma.
- 45 16. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho proceso comprende además añadir una segunda mezcla de polvo a dicha cavidad de formación antes de dicha etapa de aplicar energía de radiofrecuencia a la forma, en donde dicha segunda mezcla de polvo es diferente de dicha mezcla de polvo.
- 50 17. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la superficie de dicho producto de pastilla está además expuesta a energía infrarroja en la que la mayor parte de la longitud de onda de dicha energía infrarroja es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros.

50

55

60

65

FIG. 1A

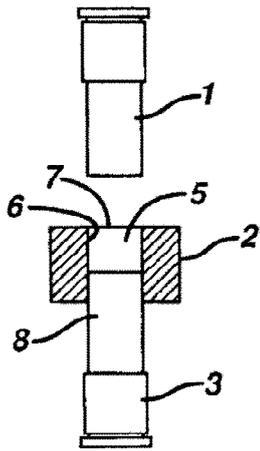


FIG. 1B

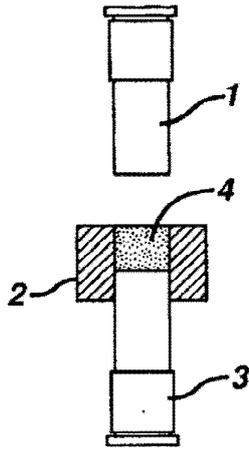


FIG. 1C

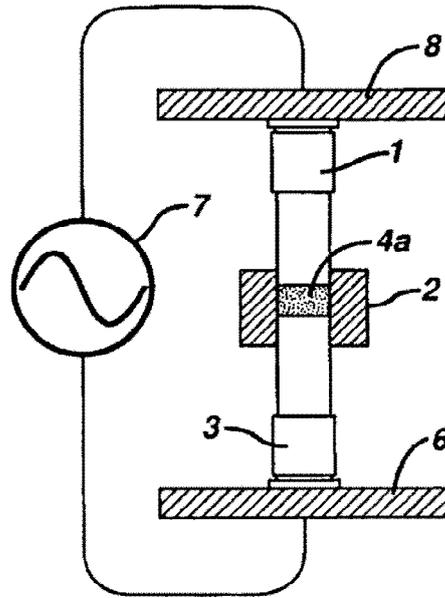


FIG. 1D

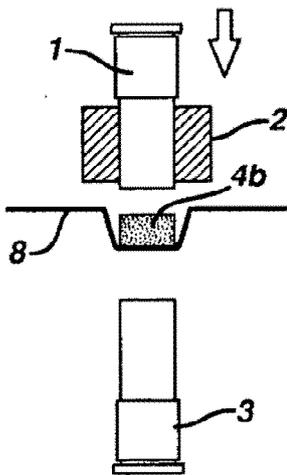


FIG. 1E

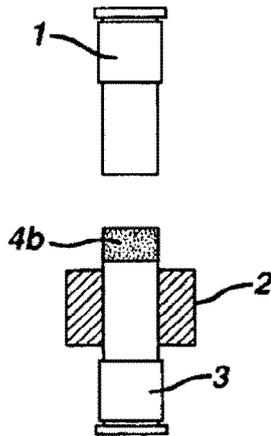
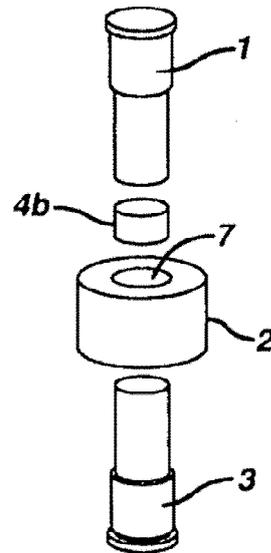


FIG. 1F



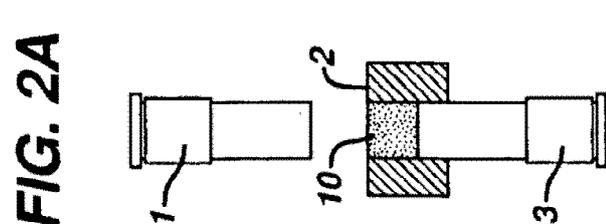
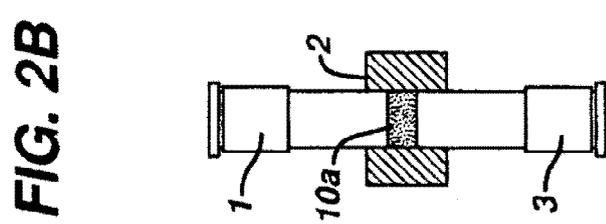
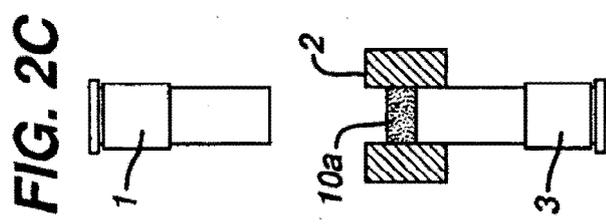
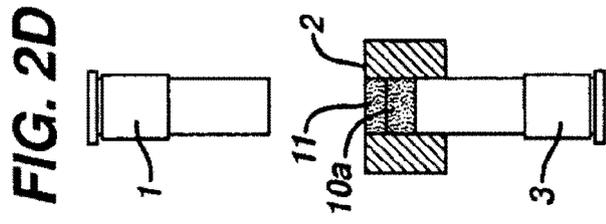
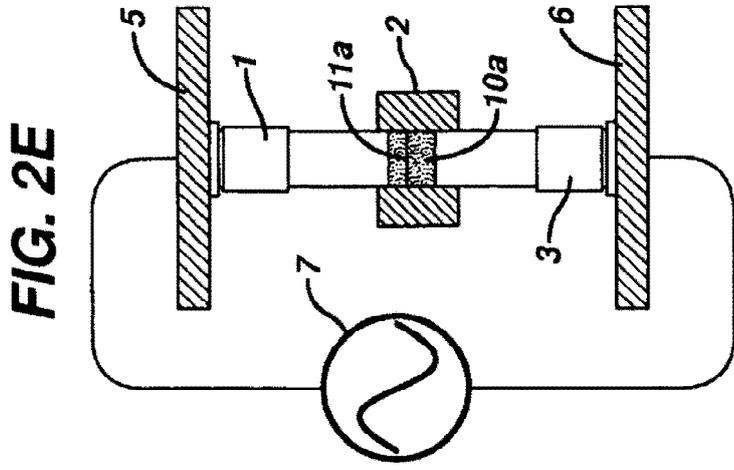


FIG. 2F

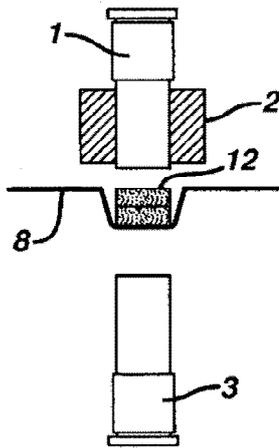


FIG. 2G

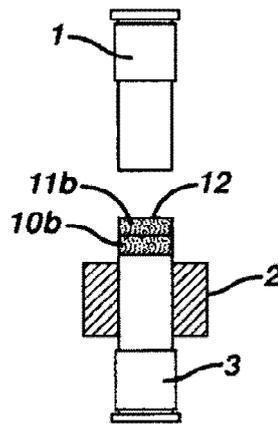


FIG. 2H

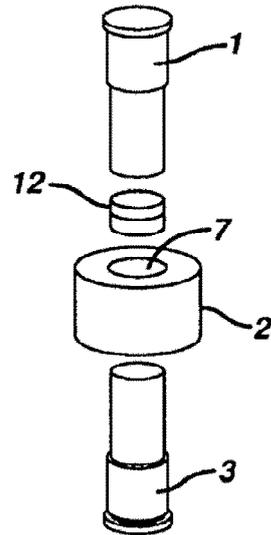


FIG. 3E

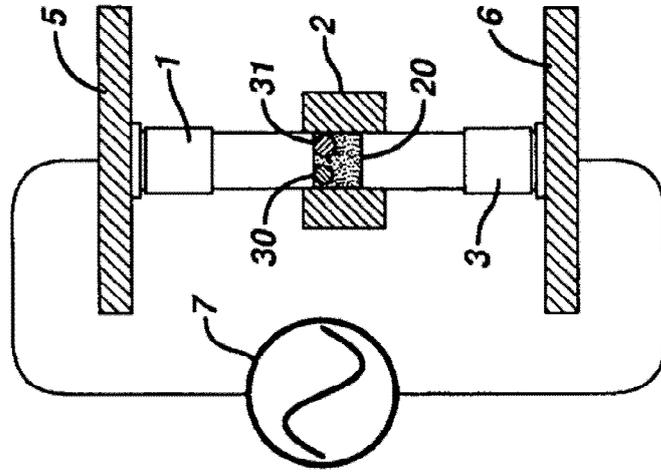


FIG. 3D

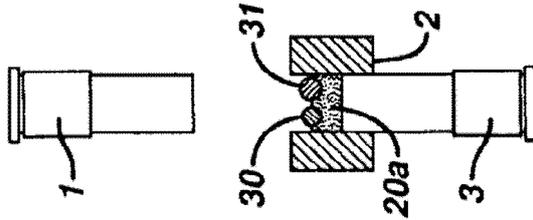


FIG. 3C

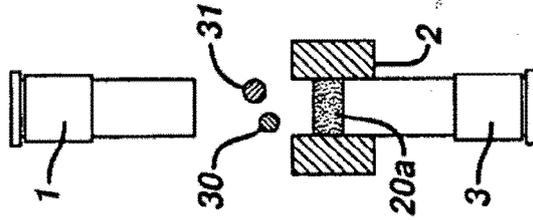


FIG. 3B

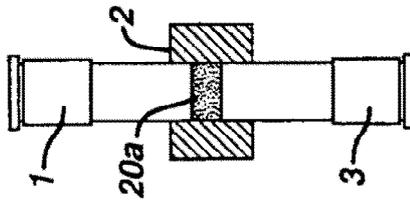


FIG. 3A

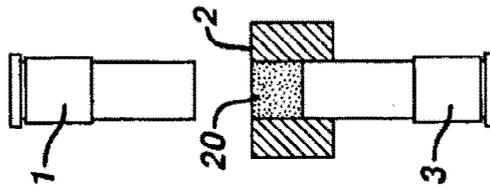


FIG. 3F

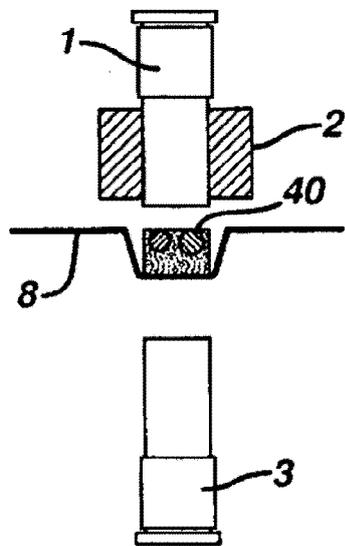


FIG. 3G

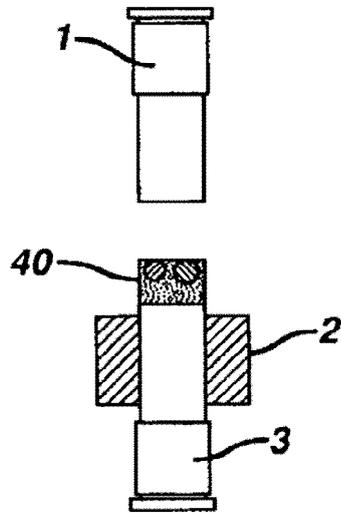


FIG. 4A

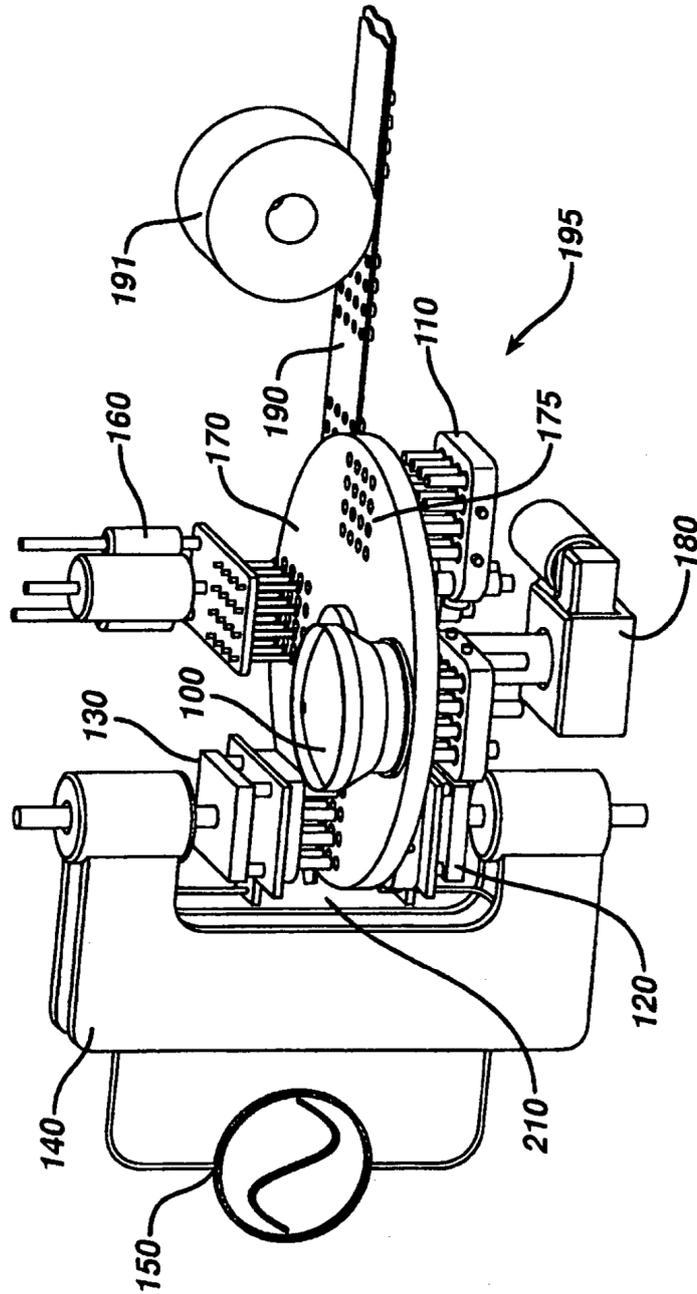


FIG. 4B

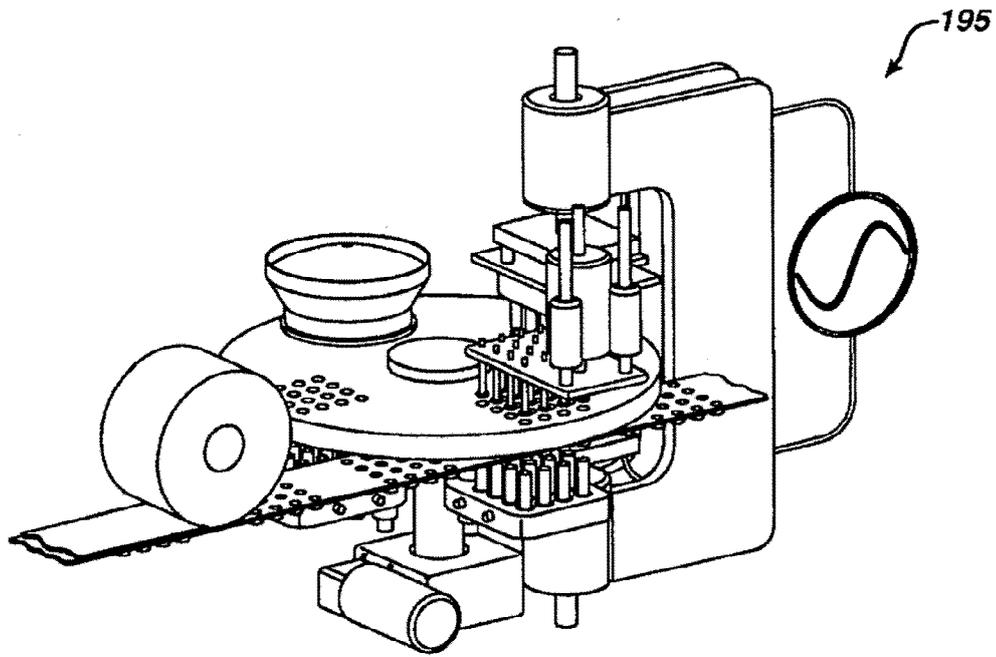


FIG. 5A

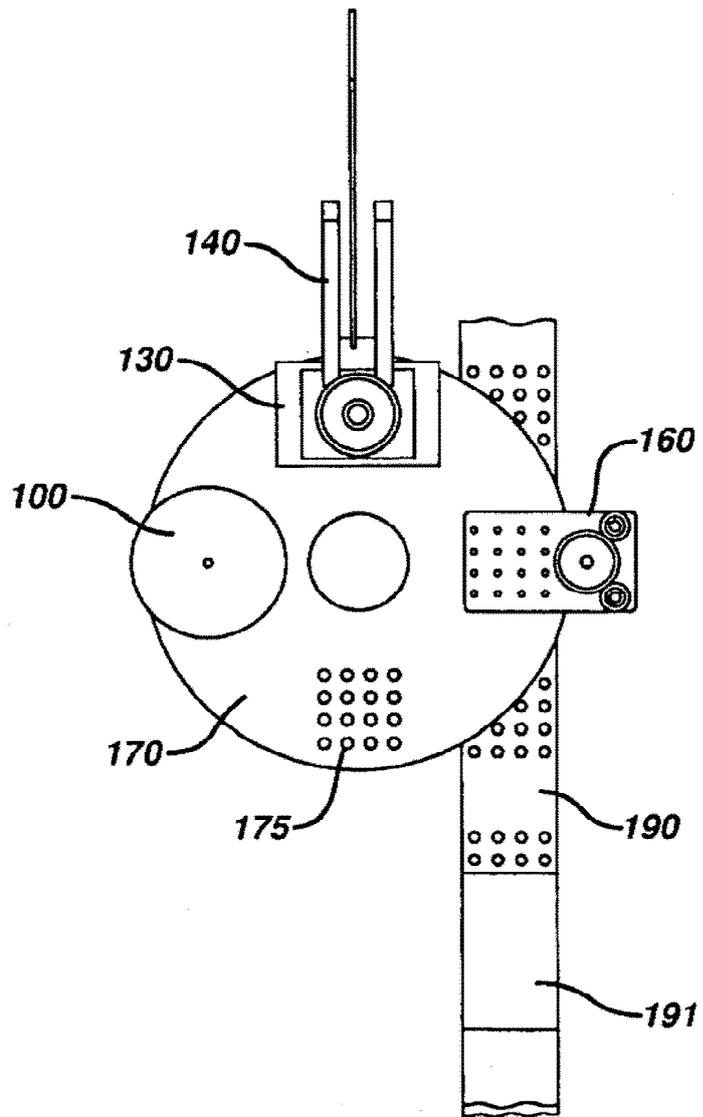


FIG. 5B

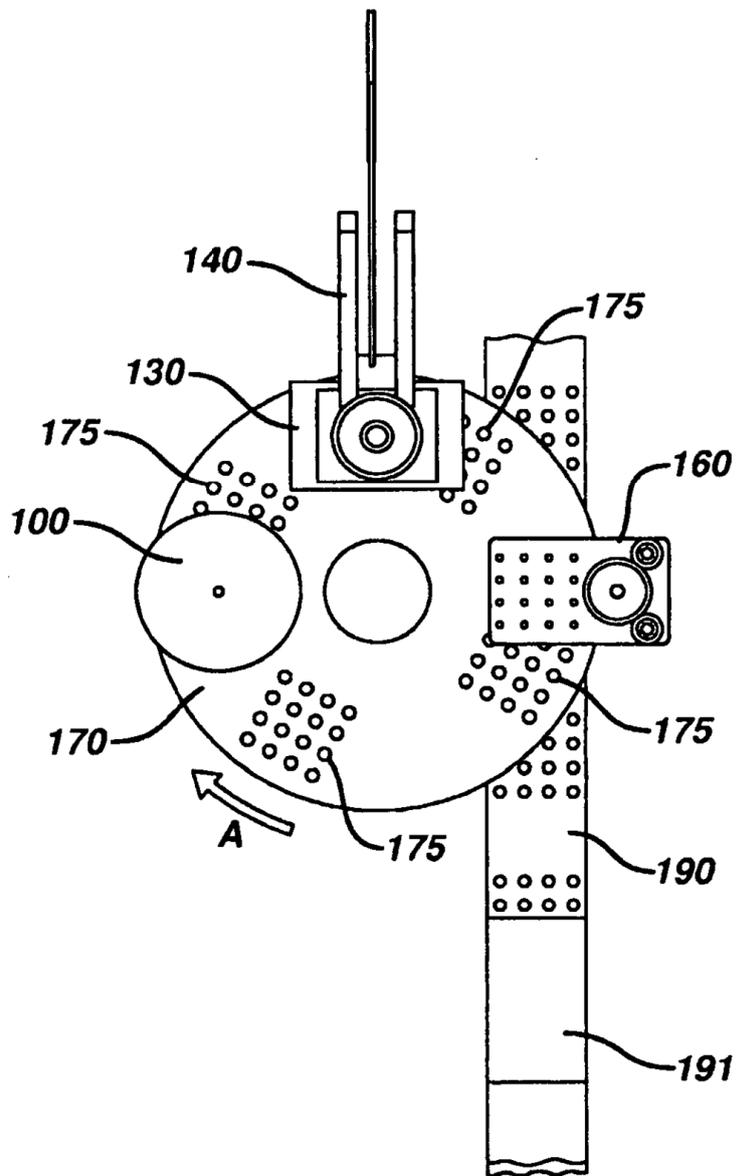


FIG. 6A

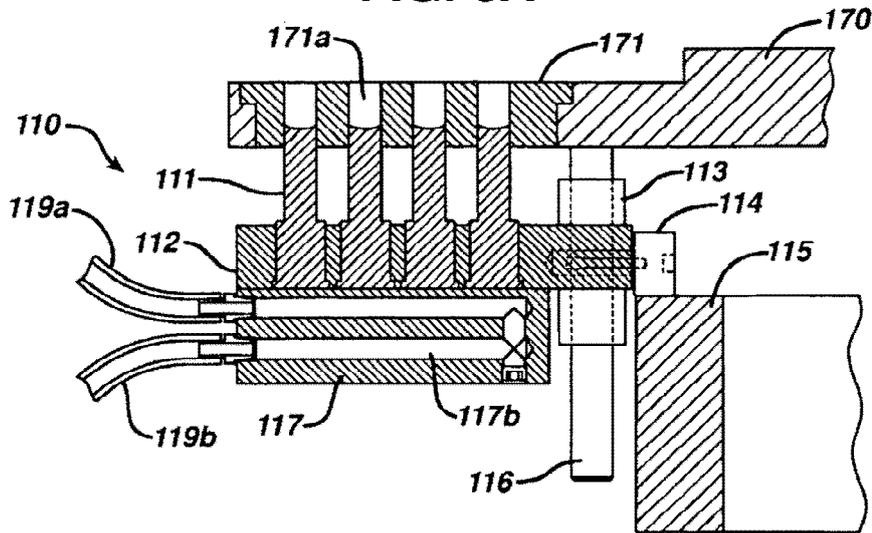


FIG. 6B

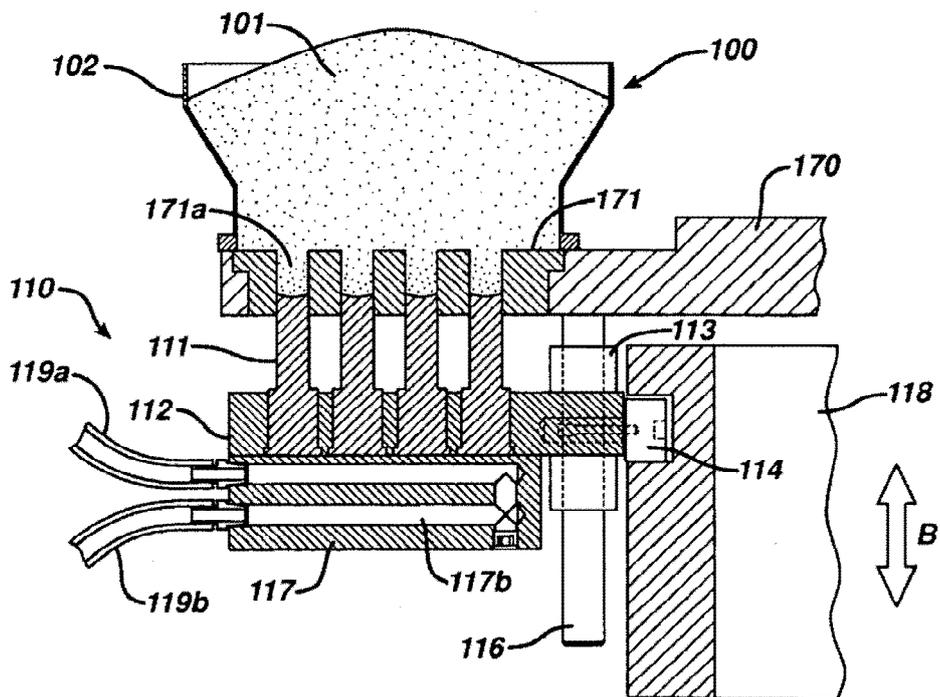


FIG. 7

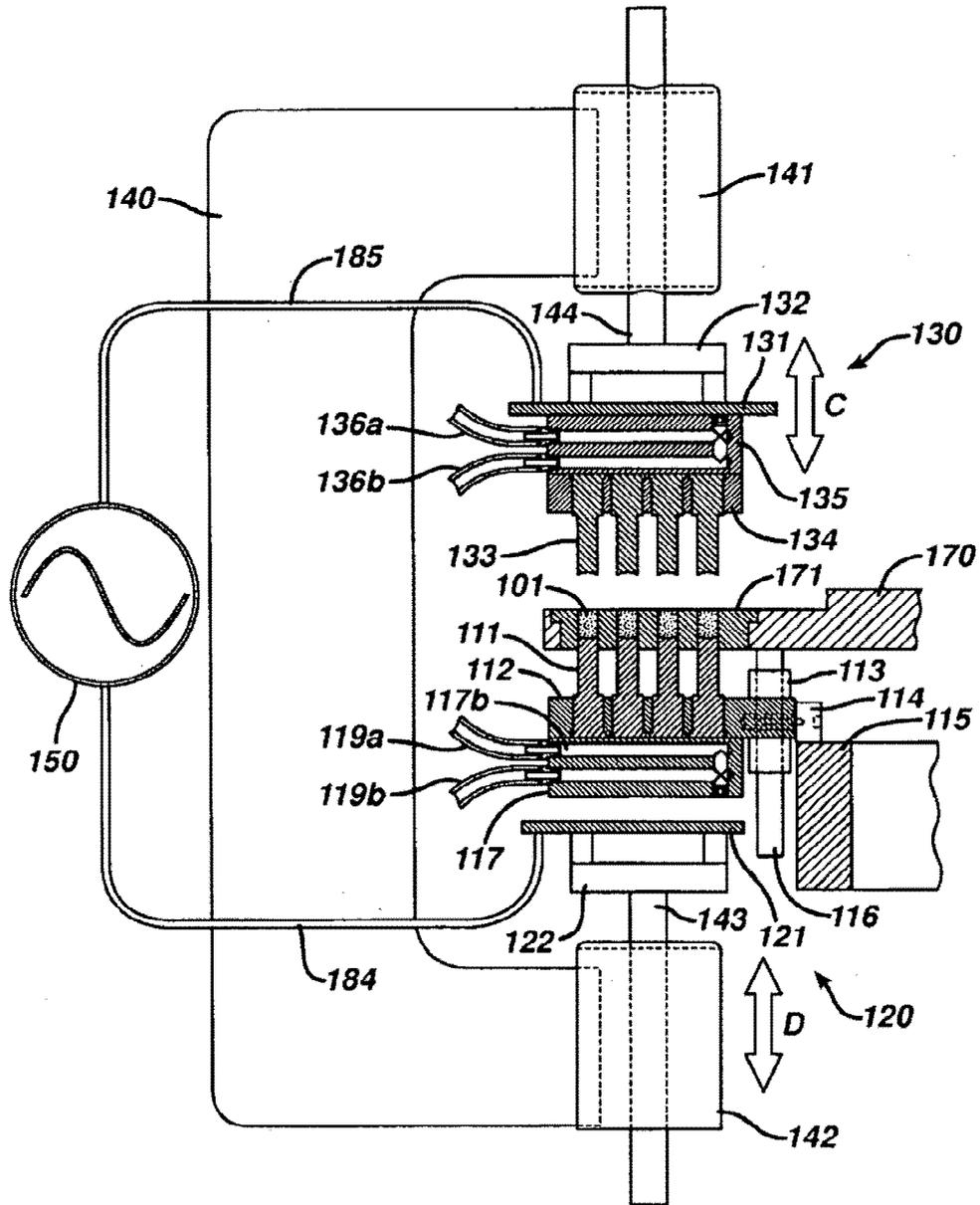


FIG. 8

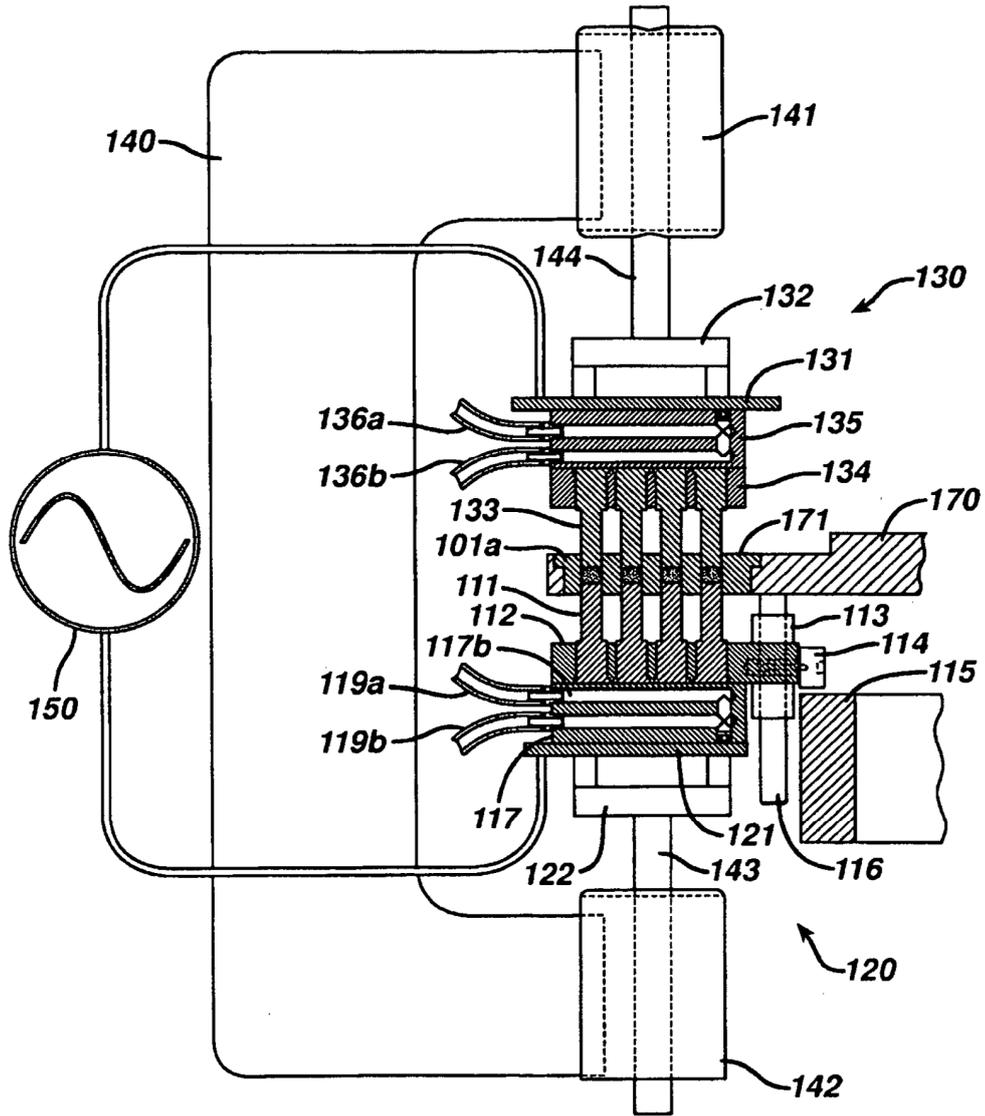


FIG. 9

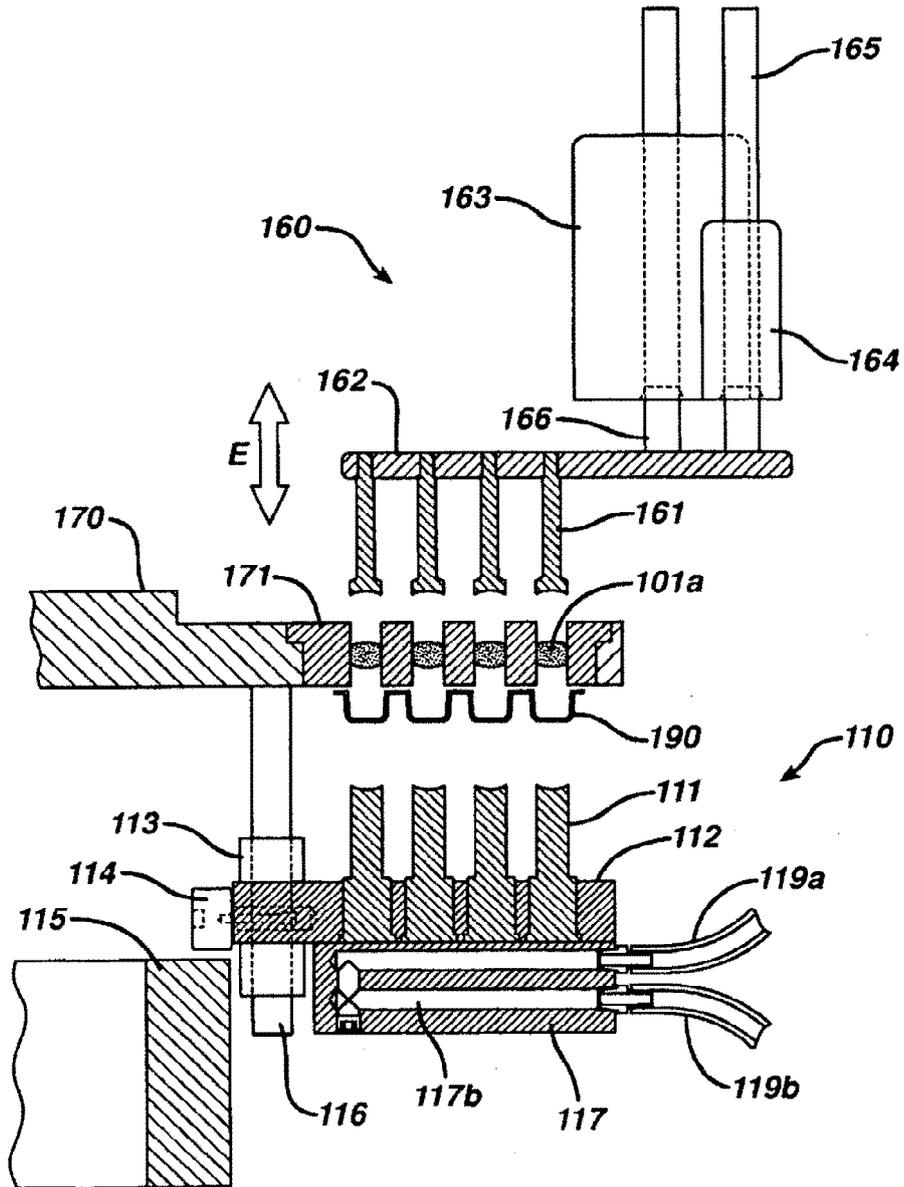


FIG. 10

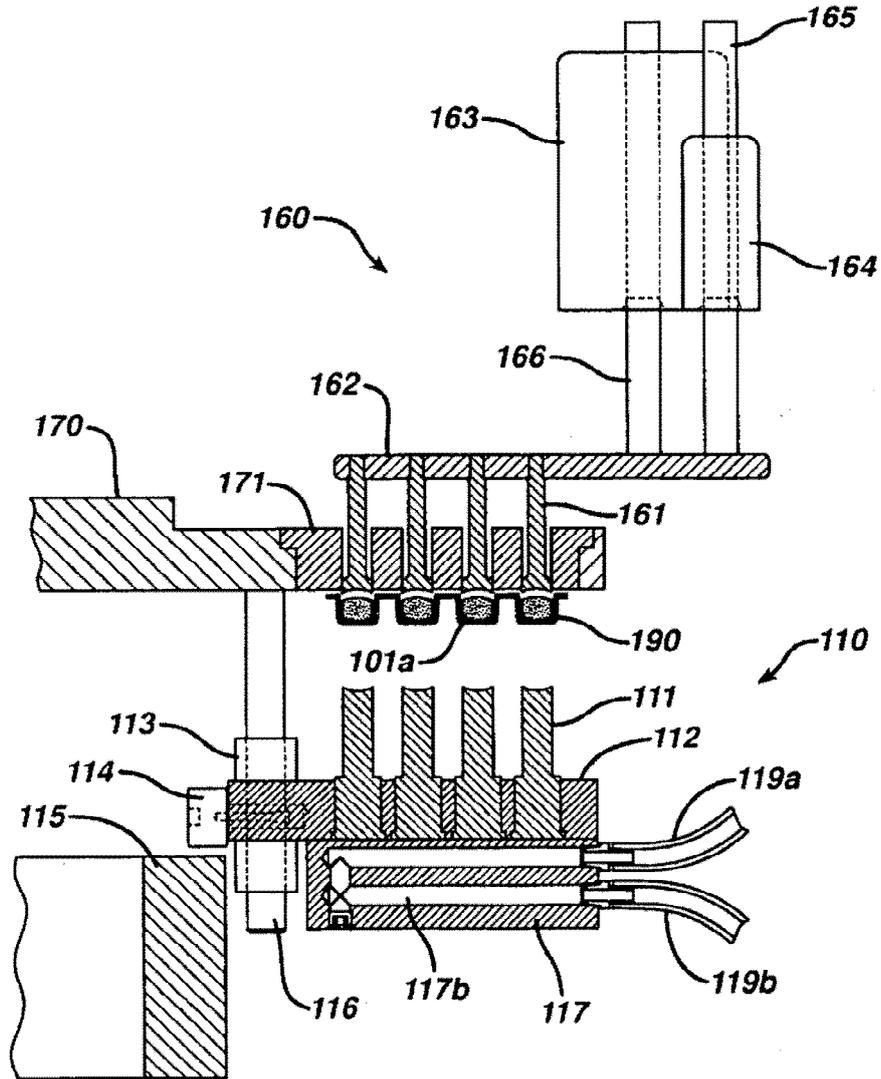


FIG. 11A

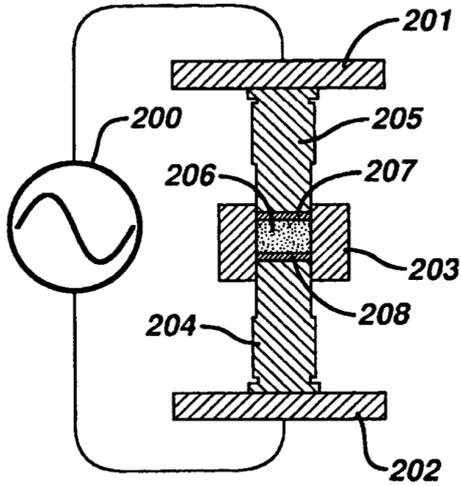


FIG. 11B

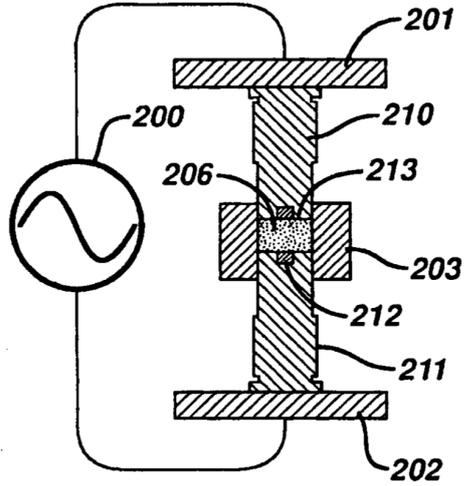


FIG. 11C

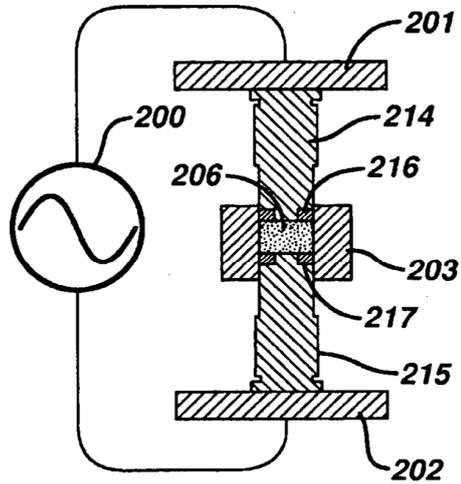


FIG. 11D

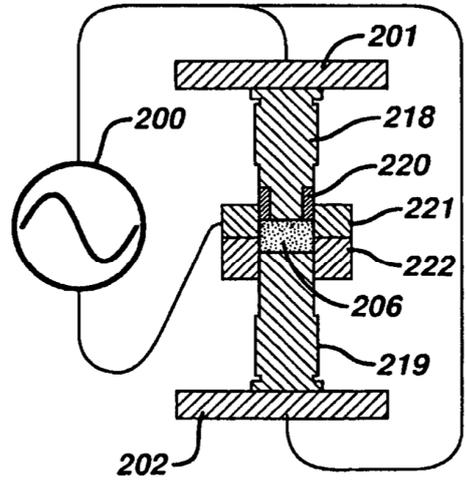


FIG. 12A

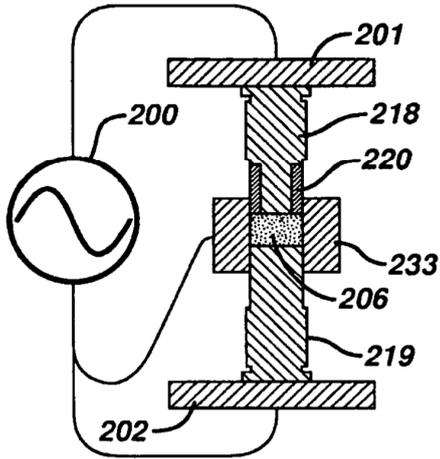


FIG. 12B

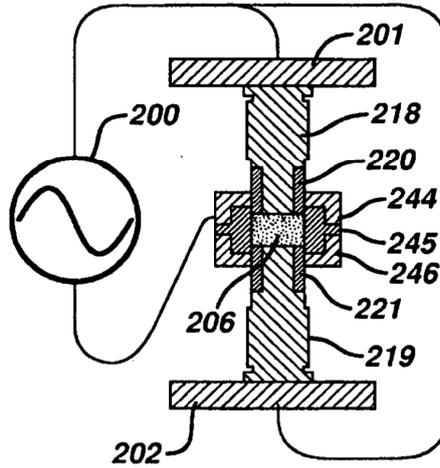


FIG. 12C

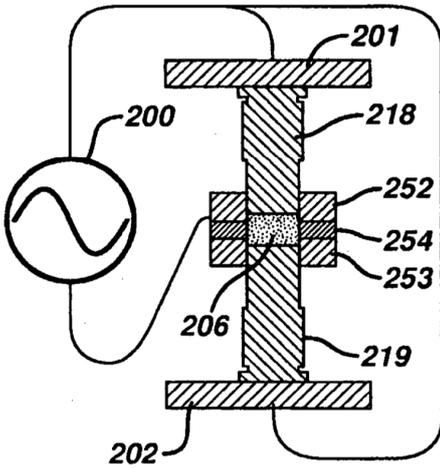


FIG. 12D

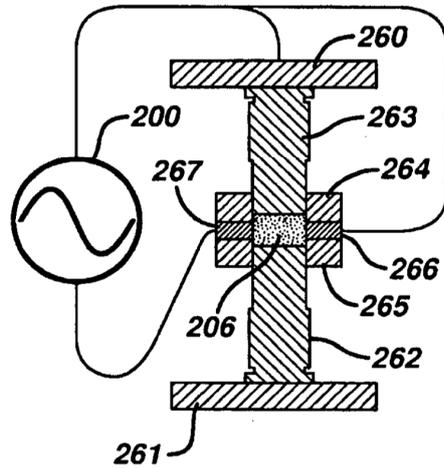


FIG. 13A

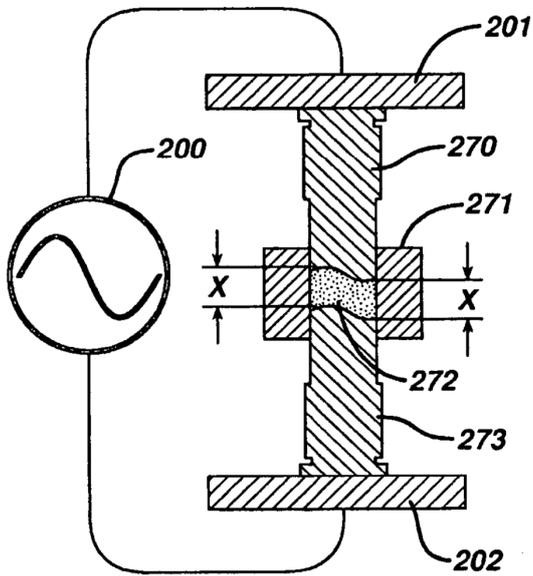


FIG. 13B

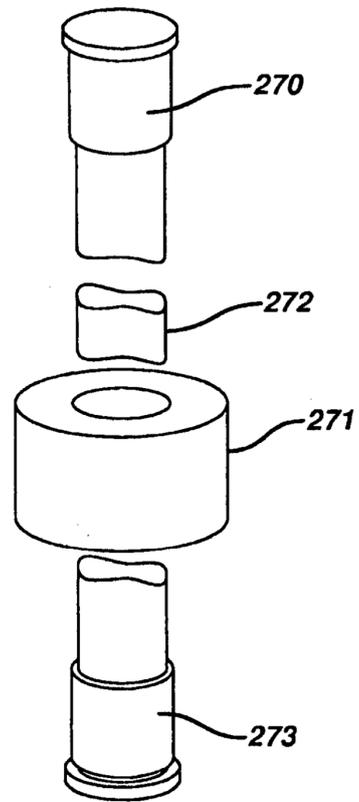


FIG. 14

