

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 195**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

B30B 15/34 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

B30B 11/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2011 PCT/US2011/029155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12039788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2011 E 11710979 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2618812**

54 Título: **Comprimidos de disgregación oral de múltiples capas y fabricación de los mismos**

30 Prioridad:

22.09.2010 US 887552
21.03.2011 US 201113052316
22.09.2010 US 887544

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 699 195 T3

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

DESCRIPCIÓN

Comprimidos de disgregación oral de múltiples capas y fabricación de los mismos

5

Antecedentes de la invención

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

10

15

20

25

30

En general, los comprimidos blandos se fabrican por compactación de una mezcla de ingredientes en polvo e incluyen típicamente un agente farmacéuticamente activo, aromatizante y/o aglutinantes. La mezcla de polvo se alimenta típicamente en la cavidad de una matriz de una prensa de comprimidos y se forma un comprimido aplicando presión. La dureza del comprimido resultante es una función directa de la presión de compactación empleada y la compatibilidad de los ingredientes en la formulación. Se puede preparar un comprimido más blando, que se pueda morder más fácilmente, empleando presiones de compactación reducidas. El comprimido resultante es más blando, pero también más frágil, quebradizo, y se astilla fácilmente y, de manera desventajosa, puede implicar etapas procesamiento complejas y costosas. Ejemplos de comprimidos blandos diseñados para disgregarse en la boca sin masticar se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 5.464.632, 5.223.264, 5.178.878, 6.589.554 y 6.224.905.

El documento US 2009/060983 describe un proceso para fabricar formas farmacéuticas de disgregación oral y medios para empaquetar tales formas farmacéuticas.

35

El documento WO 97/38679 describe una forma farmacéutica sólida para administración oral, que se disgrega muy rápidamente cuando se ingiere por boca. También se describe un proceso para la fabricación de dichas formas farmacéuticas orales sólidas.

40

Existe la necesidad de comprimidos masticables y de disgregación oral estéticamente agradables que utilicen máquinas de compresión basadas en compresión que se usan típicamente para producir comprimidos de alta densidad que se pueden tragar. Cuando se utilizan con bajas fuerzas de compresión, estas máquinas suelen producir comprimidos altamente friables, que no son lo suficientemente estables durante el empaquetamiento, envío y almacenamiento. La presente invención se refiere al descubrimiento de un proceso para fabricar comprimidos, tales como comprimidos masticables o que se disgregan oralmente, utilizando energía de radiofrecuencia ("energía de RF") que puede utilizar máquinas de comprimidos de alta velocidad.

45

Sumario de la invención

En el presente documento se describe un proceso para fabricar un comprimido compactando una mezcla de polvo en una placa de matriz para formar una forma de comprimido, en el que la mezcla de polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante fundible, y aplicar energía de radiofrecuencia a la forma de comprimido durante un período suficiente de tiempo para ablandar o fundir el aglutinante dentro de la forma del comprimido para conformar el comprimido. En una realización, el comprimido resultante es un comprimido de disgregación oral ("TDO").

55

En un aspecto, la presente invención presenta un comprimido que contiene una primera capa y una segunda capa, en el que: (i) la primera capa incluye un agente farmacéuticamente activo y la composición de la primera capa es diferente de la composición de la segunda capa; (ii) el comprimido tiene una densidad inferior a 0,8 g/cc; y (iii) el comprimido se disgrega en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos.

60

En otro aspecto, la presente invención presenta un proceso para fabricar un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa, el procedimiento incluye las etapas de: (i) añadir una primera mezcla de polvo a una placa de matriz, en la que la primera mezcla de polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante; (ii) añadir una segunda mezcla de polvo a la placa de la matriz, en donde la segunda mezcla de polvo incluye un aglutinante y en la que la composición de la segunda mezcla de polvo es diferente de la composición de la primera mezcla en polvo; (iii) compactar una primera mezcla de polvo y una segunda mezcla de polvo en la placa de la matriz para formar una forma de comprimido; y (iv) aplicar energía a la forma del comprimido durante un

65

período de tiempo suficiente para activar los aglutinantes dentro de la forma del comprimido para fusionar la forma del comprimido en el comprimido de modo que el comprimido tenga una densidad inferior a 0,8 g/cc y el comprimido se disgrega en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos.

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

Breve descripción de las figuras

- 10 Las figuras 1A a F son vistas laterales en sección transversal que muestran la fabricación del comprimido 4a a partir de la mezcla de polvo 4 dentro de la placa 2.
Las figuras 2A – H son vistas laterales en sección transversal de una realización de la invención que muestra la fabricación de un comprimido de bicapa 12 a partir de las mezclas de polvo 10 y 11 dentro de la placa 2.
Las figuras Las figuras 3A a G son vistas laterales en sección transversal de una realización de la invención que muestra la fabricación del comprimido 40 que contiene las inserciones preformadas 30 y 31 de la mezcla de polvo 20 dentro de la placa 2.
Las figuras 4A y 4B son una vista en perspectiva de una máquina de indexación giratoria 195.
Las figuras 5A y 5B son vistas superiores de la máquina de indexación giratoria 195 en la posición de reposo.
Las figuras 6A y 6B son vistas en sección del conjunto de herramienta de conformación inferior 110 en la posición inicial del ciclo de fabricación.
20 La figura 7 es una vista en sección a través de la máquina de indexación rotatoria 195 de la estación de RF antes de compactar la mezcla de polvo 101.
La figura 8 es una vista en sección a través de la máquina de indexación rotatoria de la estación de RF 195 que muestra la fabricación de los comprimidos 101a.
25 La figura 9 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de comprimidos 160 antes de que los comprimidos 101a hayan sido expulsadas.
La figura 10 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de comprimidos 160 después de que los comprimidos 101a se hayan expulsado en el blíster 190.
Las figuras 11A – D son secciones transversales de realizaciones alternativas de herramientas de conformación y la placa de la matriz.
30 Las figuras 12A – D son secciones transversales de realizaciones alternativas de herramientas de conformación y la placa de la matriz.
La figura 13A es una sección transversal de herramientas de formación que tienen una superficie en forma de onda.
La figura 13B es una vista en perspectiva de herramientas de formación que tienen una superficie en forma de onda.
35 La figura 14 es una sección transversal de herramientas de formación que tienen salientes en la superficie.

Descripción detallada de la invención

- 40 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. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

- 45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la invención. Como se usa en el presente documento, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

- 50 Como se ha tratado anteriormente, en un aspecto, la presente descripción presenta un proceso para fabricar un comprimido compactando una mezcla de polvo en una placa de matriz para formar una forma de comprimido, en donde la mezcla de polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante fundible, y aplicando energía de radiofrecuencia a la forma del comprimido durante un período de tiempo suficiente para suavizar o fundir el aglutinante dentro de la forma del comprimido para formar el comprimido.

Mezcla de polvo

- 55 Como se ha tratado anteriormente, el comprimido se fabrica compactando una mezcla de polvo que contiene un agente farmacéuticamente activo (como se discute en el presente documento), un aglutinante (como se discute en el presente documento), y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de aglutinantes incluyen, entre otros, aglutinantes fundibles y materiales aglutinantes que activan el agua. El vehículo contiene uno o más excipientes adecuados para la formulación de comprimidos. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, rellenos, adsorbentes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, superdisgregantes, agentes de aroma y aroma, antioxidantes, conservantes, mejoradores de textura y mezclas de los mismos. Uno o más de los ingredientes anteriores pueden estar presentes en la misma partícula de la mezcla en polvo.

- 65 Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a los mismos, hidratos de carbono (como se analiza en el presente documento) y materiales deformables plásticamente insolubles en agua (por ejemplo, celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos), y mezclas de los mismos.

- 5 Los adsorbentes adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, adsorbentes insolubles en agua tales como fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, distribuida bajo la marca PROSOLV (PenWest Pharmaceuticals, Patterson, NY)), aluminometasilicato de magnesio (por ejemplo, tal como se distribuye bajo la marca NEUSILIN (Fuji Chemical Industries (USA) Inc., Robbinsville, NJ), arcillas, sílices, bentonita, zeolitas, silicatos de magnesio, hidrotalcita, veegum y mezclas de los mismos.
- 10 Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.
- 15 Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras glicéridos y mezclas de los mismos.
- 20 Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, dióxido de silicio coloidal.
- 25 Los ejemplos de edulcorantes incluyen, pero no se limitan a los mismos, azúcares sintéticos o naturales; edulcorantes artificiales tales como sacarina, sacarina sódica, aspartamo, acesulfamo, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrocalcona, alitame, 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), dextrosa (también llamada glucosa), fructosa (también llamada laevulosa) y lactosa (también llamada azúcar de la leche); isomalt, sus sales y mezclas de los mismos.
- 30 Los ejemplos de superdisgregantes incluyen, pero no se limitan a los mismos, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y povidona reticulada (crospovidona). En una realización, el comprimido contiene hasta aproximadamente un 5 % en peso de dicho superdisgregante.
- 35 Los ejemplos de aromas y aromáticos incluyen, pero no se limitan a los mismos, aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones con disolventes o expresiones frías de flores cortadas, hojas, cáscaras o pulpa de frutas completas que contienen mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de químicos sintéticos combinados para igualar el sabor natural de la fruta (por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra); sabores artificiales y naturales de cervezas y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas, incluido el jugo expulsado de frutas lavadas y lavadas, como limón, naranja y lima; hierbabuena, menta piperita, gaulteria, canela, cacao/cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, frutos secos (por ejemplo, cacahuetes, cocos, avellanas, castañas, nueces, nuez de kola), almendras, pasas; y polvo, harina o partes de material vegetal, incluidas partes de plantas de tabaco, por ejemplo, el género Nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina y jengibre.
- 40 Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a los mismos, tocoferoles, ácido ascórbico, piroulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato, y mezclas de los mismos.
- 45 Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a los mismos, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico, y mezclas de los mismos.
- 50 Los ejemplos de potenciadores de la textura incluyen, pero no se limitan a los mismos, pectina, óxido de polietileno y carragenina, y mezclas de los mismos. En una realización, los mejoradores de textura se usan en niveles de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso.
- 55 En una realización de la invención, la mezcla de polvo tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 micrómetros y 300 micrómetros. Las partículas en este rango de tamaño son particularmente útiles para procesos de compactación directa.
- 60 En una realización, la mezcla de polvo/comprimido está sustancialmente libre de superdisgregantes. Como se usa en el presente documento, lo que se entiende por "sustancialmente libre" es menos del 5 %, tal como menos del 1 %, tal como menos del 0,1 %, tal como completamente libre (por ejemplo, 0 %). Los ejemplos de superdisgregantes incluyen, pero no se limitan a los mismos, glicolato de almidón, polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa reticulada.
- 65 En una realización, la mezcla de polvo/comprimido está sustancialmente libre de cargas insolubles en agua directamente comprimibles. Las cargas insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a celulosa microcristalina, celulosa microcristalina comprimible directamente, celulosas, celulosas insolubles en agua, almidón, almidón de maíz y almidones modificados. Como se describe en esta realización, sustancialmente libre es menos del 2 por ciento, por ejemplo, menos del 1 por ciento o ninguno.

Aglutinante fundible

En una realización, la mezcla de polvo/comprimido de la presente invención incluye al menos un aglutinante fundible. En una realización, el aglutinante fundible tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 140 °C, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 140 °C, tal como de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 100 °C. El reblandecimiento o fusión del aglutinante o aglutinantes fundibles da como resultado la sinterización de la forma del comprimido a través de la unión del aglutinante ablandado o fundido con el agente farmacéuticamente activo y/u otros ingredientes dentro de la mezcla de polvo compactado.

En una realización, el aglutinante fundible es un aglutinante fundible por RF. Lo que se entiende por un aglutinante fundible por RF es un aglutinante sólido que puede ablandarse o fundirse al exponerse a la energía de radiofrecuencia ("RF"). El aglutinante fundible por RF generalmente es polar y tiene la capacidad de volver a endurecerse o resolidificarse al enfriarse.

En una realización, el aglutinante fundible por RF no es un aglutinante fundible por RF. En dicha realización, la mezcla de polvo contiene un excipiente que se calienta con la exposición a la energía de RF (por ejemplo, un excipiente polar), de modo que el calor resultante puede ablandar o fundir el aglutinante fundible. Los ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a los mismos, líquidos polares tales como agua y glicerina; metales en polvo y sales metálicas tales como hierro en polvo, cloruro de sodio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio; ácido esteárico; maltodextrina y estearato de sodio.

Otros ejemplos de aglutinantes fundibles incluyen polímeros de hidratos de carbono amorfos. Lo que se entiende por un "polímero de hidratos de carbono amorfo" es una molécula que tiene una pluralidad de monómeros de hidratos de carbono en los que dicha molécula tiene una cristalinidad inferior al 20 %, tal como inferior al 10 %, tal como inferior al 5 %. Los ejemplos de polímeros de hidratos de carbono amorfos incluyen, pero no se limitan a los mismos, hidrolizado de almidón hidrogenado, povidona y oligosacáridos. Los ejemplos de oligosacáridos incluyen, pero no se limitan a los mismos, fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, malto-oligosacáridos, inulina e isomalto-oligosacáridos.

Los ejemplos de aglutinantes fundibles adecuados incluyen: grasas, tales como manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de semilla de palma, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol y aceite de soja; mono, di y triglicéridos; fosfolípidos; alcohol cetílico; ceras tales como cera de carnauba, cera de esperma de ballena, cera de abeja, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina y cera de parafina; polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, policaprolactona, GlycoWax – 932, glicol de lauril-macrogol-32 y glicéridos de estearoil-macrogol-32; óxidos de polietileno; y ésteres de sacarosa.

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

El aglutinante o aglutinantes fundibles puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido, tal como de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, tal como de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido.

En una realización, el tamaño de partícula promedio del aglutinante es inferior a 250 micrómetros, tal como inferior a 100 micrómetros.

Material que contiene agua

En una realización, la mezcla de polvo/comprimido de la presente invención incluye al menos un material que contiene agua. Los ejemplos de materiales que contienen agua incluyen, pero no se limitan a los mismos, materiales en los que el agua está unida químicamente al material (por ejemplo, una sal de hidrato), materiales en los que el agua se adsorbe o absorbe al material (por ejemplo, material poroso tal como sílices y microesponjas) y materiales que tienen agua encapsulada en ellos (por ejemplo, cápsulas llenas de líquido). Los ejemplos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a: sílices ahumadas; sílices coloidales tales como dióxido de silicio coloidal; silicatos tales como silicato de calcio, silicato de aluminio, metasilicato de aluminio y magnesio (tales como NEUSILINA, US-2 de Fuji Chemical Ltd), y silicato de magnesio; arcillas ceolitas; y veegum.

En una realización, la mezcla de polvo/comprimido contiene al menos una sal hidratada. Los ejemplos de sales hidratadas incluyen, pero no se limitan a los mismos, hidrato de sulfato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, hidrato de cloruro de calcio, hidrato de hidrógeno fosfato de sodio y mezclas de los mismos. En una realización, la

sal hidratada tiene un peso molecular de aproximadamente 150 a aproximadamente 400 Dalton, tal como de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 Dalton.

5 En una realización, la mezcla de polvo/comprimido contiene al menos una cápsula llena de líquido. En una realización adicional, el agua se libera de la cápsula tras la rotura, en la que dicha rotura es causada por la adición de energía.

10 El material o los materiales que contienen agua pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido, tal como de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, tal como de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 30 %.

porcentaje, tal como de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % de la mezcla de polvo/comprimido.

Material de unión que activa el agua

15 En una realización, la mezcla de polvo/comprimido de la presente invención incluye al menos un material aglutinante que activa el agua. Lo que se entiende por un material de unión que activa el agua es un material que se activará o hidratará al entrar en contacto con el agua (por ejemplo, se libera del agua que contiene el material al añadir la energía) y ayuda a unir/fusionar la mezcla de polvo en un comprimido. Los ejemplos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a los mismos, proteínas hidrolizadas, polímeros hidratantes e hidrocoloides. Las proteínas hidrolizadas adecuadas incluyen, pero no se limitan al mismo, colágeno hidrolizado. Los polímeros hidratantes adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, almidones, almidones modificados, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los hidrocoloides adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, gelatina, goma gellan, carragenina y pectina.

25 Hidrato de carbono

En una realización, la mezcla de polvo contiene al menos un hidrato de carbono. Los hidratos de carbono pueden contribuir a la disolubilidad y la sensación bucal del comprimido, ayudan a distribuir el aglutinante fundible en una superficie más amplia y diluyen y amortiguan el agente farmacéuticamente activo. En una realización, las partículas de hidratos de carbono (por ejemplo, sorbitol) actúan como aglutinante y se sinterizan al calentar. Los ejemplos de hidratos de carbono incluyen, pero no se limitan a los mismos, hidratos de carbono comprimibles solubles en agua tales como azúcares (por ejemplo, dextrosa, sacarosa, maltosa, isomalt y lactosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz), azúcar-alcoholes (por ejemplo, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol, lactitol y xilitol), e hidrolizados de almidón (por ejemplo, dextrinas y maltodextrinas).

30 Los hidratos de carbono pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido, tal como de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 90 por ciento o de aproximadamente 40 por ciento a aproximadamente 80 por ciento de la mezcla de polvo/comprimido. El tamaño de partícula del hidrato de carbono puede influir en el nivel de aglutinante fundible utilizado, en donde un tamaño de partícula más alto de hidrato de carbono proporciona un área de superficie más baja y, posteriormente, requiere un nivel más bajo de aglutinante fundible. En una realización, donde el hidrato de carbono (s) es mayor que 50 % en peso de la mezcla de polvo y el tamaño de partícula promedio del (de los) hidrato de carbono (s) es mayor que 100 micrómetros, entonces el aglutinante fundible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento. Por peso de la mezcla de polvo/comprimido.

45 Agente farmacéuticamente activo

La mezcla de polvo/comprimido de la presente invención incluye al menos un agente farmacéuticamente activo. Lo que se entiende por "agente farmacéuticamente activo" es un agente (por ejemplo, un compuesto) que está permitido o aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos o cualquier entidad sucesora del mismo, para el tratamiento oral de una afección o enfermedad. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, entre otros, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos), antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, tratamientos cardiovasculares agentes (por ejemplo, estatinas), agentes para el tratamiento del sistema nervioso central, supresores de la tos, descongestivos, diuréticos, expectorantes, agentes para el tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes para el tratamiento de la osteoporosis, estimulantes, nicotina y sedantes.

60 Los ejemplos de agentes de tratamiento gastrointestinal adecuados incluyen, entre otros: antiácidos, tales como los agentes farmacéuticamente activos que contienen aluminio (por ejemplo, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de sodio dihidroxialuminio y fosfato de aluminio), agentes farmacéuticamente activos que contienen bicarbonato, bismuto que contienen agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrito de bismuto), agentes farmacéuticamente activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), glicina, magnesio agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio,

5 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a los mismos, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y cinc.

10 Como se ha tratado anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de profármacos de los agentes farmacéuticamente activos. En general, tales profármacos serán derivados funcionales del agente farmacéuticamente activo, que se pueden convertir in vivo fácilmente en el agente farmacéuticamente activo requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 15 1985. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivatizadas de los compuestos descritos.

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

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

35 El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en diversas formas. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo se puede dispersar a nivel molecular, por ejemplo, fundido, dentro del comprimido, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas, las partículas (ya sean recubiertas o no recubiertas) 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.

45 El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en forma de cristal puro o en forma granulada antes de la adición del recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Se pueden usar técnicas de granulación para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula de los agentes farmacéuticamente activos para hacerlos más adecuados para la compactación o posterior recubrimiento. Los aglutinantes adecuados para hacer la granulación incluyen, entre otros, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. 50 Las partículas que incluyen uno o varios agentes farmacéuticamente activos pueden fabricarse mediante la cogranulación de uno o más agentes farmacéuticamente activos con partículas de sustrato adecuadas a través de cualquiera de los procedimientos de granulación conocidos en la técnica. Los ejemplos de dicho procedimiento de granulación incluyen, pero no se limitan a los mismos, granulación altamente húmeda y granulación en lecho fluido tal como granulación rotatoria en lecho fluido.

55 Si el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor desagradable, el agente farmacéuticamente activo se puede recubrir con un recubrimiento enmascarador del sabor, como se conoce en la técnica. Ejemplos de recubrimientos enmascaradores del sabor adecuados se describen en la patente de Estados Unidos N.º 4.851.226, patente de Estados Unidos N.º 5.075.114 y patente de Estados Unidos N.º 5.489.436. También se pueden emplear agentes farmacéuticamente activos de sabor enmascarado disponibles comercialmente. Por ejemplo, las partículas de paracetamol, que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación, se pueden usar en la presente invención. El paracetamol encapsulado por coacervación se puede comprar comercialmente en Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o en Circa Inc. (Dayton, Ohio).

65 En una realización, el comprimido incorpora partículas recubiertas de liberación modificada (por ejemplo, partículas que contienen al menos un agente farmacéuticamente activo que transmite las propiedades de liberación modificada

de dicho agente). Como se usa en el presente documento, "liberación modificada" se aplicará a la liberación o disolución alterada del agente activo en un medio de disolución, como los fluidos gastrointestinales. Los tipos de versión modificada incluyen, pero no se limitan a los mismos, versión sostenida o versión retardada. En general, los comprimidos de liberación modificada se formulan para hacer que los agentes activos estén disponibles durante un período prolongado de tiempo después de la ingestión, lo que permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la dosificación de los mismos agentes activos en un comprimido convencional. Los comprimidos de liberación modificada también permiten el uso de combinaciones de agentes activos en las que la duración de un agente farmacéuticamente activo puede diferir de la duración de otro agente farmacéuticamente activo. En una realización, el comprimido contiene un agente farmacéuticamente activo que se libera de manera de liberación inmediata y un agente activo adicional o una segunda porción del mismo agente activo que la primera versión que se modifica.

Los ejemplos de materiales hidrófilos erosionables e hinchables para uso como excipiente modificador de la liberación para uso en el revestimiento de liberación modificada incluyen derivados de celulosa hinchables en agua, polialquilenglicoles, polialquilenóxidos termoplásticos, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas y almidones gelificantes. Los ejemplos de derivados de celulosa hinchables en agua incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa y hidroxipropilcelulosa. Ejemplos de polialquilenglicoles incluyen polietilenglicol. Los ejemplos de óxidos de polialquilenos termoplásticos adecuados incluyen poli (óxido de etileno). Los ejemplos de polímeros acrílicos incluyen copolímero de metacrilato de potasio y metil acrilato, polimetilmetacrilato y homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulados de alto peso molecular.

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

En una realización, el agente farmacéuticamente activo está recubierto con una combinación de un polímero formador de película insoluble en agua (tal como, entre otros, acetato de celulosa o etilcelulosa) y un polímero soluble en agua (tal como, entre otros, povidona, copolímeros polimetacrílicos tales como como los vendidos con el nombre comercial Eudragit E – 100 de Rohm America, e hidroxipropilcelulosa). En esta realización, la relación de polímero formador de película insoluble en agua a polímero soluble en agua es de aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por ciento de polímero insoluble en agua y de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble en agua, y el porcentaje en peso del recubrimiento en peso La partícula enmascarada con sabor recubierto es de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En una realización, el recubrimiento que se usa en la partícula recubierta del agente farmacéuticamente activo está sustancialmente libre de un material (como el polietilenglicol) que se funde a menos de 85 °C, para evitar daños a la integridad del recubrimiento durante la etapa de calentamiento por radiofrecuencia.

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 fin de enmascarar el agente farmacéuticamente activo o administrar el agente activo de una manera de liberación modificada.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es capaz de disolverse en contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo dentro del comprimido cumplen con las especificaciones de la USP para comprimidos de liberación inmediata que incluyen el agente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, para los comprimidos de paracetamol, la USP 24 especifica que en un pH 5,8 de tampón fosfato, usando el aparato 2 de la USP (palas) a 50 rpm, al menos el 80 % del paracetamol contenido en el comprimido se libera allí en un plazo de 30 minutos después de la administración, y para comprimidos de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en tampón fosfato a pH 7,2, utilizando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en el comprimido se libera allí en un plazo de 60 minutos después de la dosificación. Véase la USP 24, versión 2000, 19 - 20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo se modifican: por ejemplo, controlados, sostenidos, extendidos, retardados, prolongados, retardados y similares.

En una realización, el tamaño de partícula del agente farmacéuticamente activo hace que haya más espacios vacíos en el comprimido, en donde un mayor tamaño de partícula del agente farmacéuticamente activo requiere posteriormente un nivel más bajo de aglutinante fundible. En una realización, en la que el agente farmacéuticamente activo o agentes farmacéuticamente activos es mayor que 50 % en peso de la mezcla de polvo/comprimido y el tamaño de partícula promedio del hidrato de carbono es mayor que 100 micrómetros, el aglutinante fundible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento en peso de la mezcla de

polvo/comprimido. En una realización, en donde el tamaño medio de partícula de la mezcla de polvo está entre aproximadamente 100 micrómetros y aproximadamente 300 micrómetros, entonces el aglutinante fundible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la mezcla de polvo/comprimido.

- 5 El punto de fusión del agente farmacéuticamente activo puede tener un impacto en la temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento y el tipo de aglutinante fundible utilizado. En una realización, el punto de fusión del aglutinante fundible es menor que el punto de fusión del agente farmacéuticamente activo. En otra realización, el punto de fusión del agente farmacéuticamente activo es el mismo o inferior al punto de fusión del aglutinante fundible, en cuyo caso durante la etapa de fusión o calentamiento, tanto el agente farmacéuticamente activo como el
- 10 aglutinante fundible pueden fundirse y crear una Los puentes eutécticos o diversos del agente farmacéuticamente activo y el aglutinante fundible entre los otros materiales en forma de comprimido al enfriarse. En una realización, la temperatura de calentamiento está por encima del punto de fusión del aglutinante fundible y por debajo del punto de fusión del agente farmacéuticamente activo. En una realización en la que el ibuprofeno es el agente farmacéuticamente activo, el aglutinante fundible se calienta de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C.
- 15 En una realización, el agente farmacéuticamente activo es el aglutinante fundible.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo está en forma de una partícula que está recubierta con el aglutinante. Los ejemplos de tales partículas recubiertas con aglutinante incluyen, entre otros, materiales fundibles tales como palmitatoesteroato de glicerilo.

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

- 25 En una realización, el procesamiento del comprimido está libre de una etapa de granulación por fusión en húmedo o en caliente. En esta realización, los materiales se mezclan directamente antes de la adición de calor. En una realización, los materiales se mezclan y comprimen directamente antes de la adición de calor.

Fabricación de la forma del comprimido

- 30 En una realización, la forma del comprimido está preformada por compactación ligera. En una realización, la mezcla de polvo se alimenta en la matriz del comprimido de un aparato que aplica presión para formar la forma del comprimido (por ejemplo, mediante compactación ligera tal como apisonamiento). Se puede usar cualquier aparato de compactación adecuado, que incluye, entre otros, una prensa de comprimidos rotatoria o unitaria convencional.
- 35 En una realización, la forma del comprimido puede formarse mediante compactación usando una prensa de comprimido rotatoria (por ejemplo, como las disponibles comercialmente en Fette America Inc., Rockaway, N.J. o Manesty Machines LTD, Liverpool, Reino Unido). En una realización, la forma del comprimido se calienta después de retirarla de la prensa de comprimidos. En otra realización, la forma del comprimido se calienta dentro de la prensa de comprimidos.

- 40 En una realización, para obtener el atributo deseado de un comprimido de disgregación oral, la construcción del comprimido puede ser altamente porosa, usar una cantidad mínima de aglutinante y/o tener una densidad baja. Tales comprimidos, por lo tanto, son algo frágiles y blandos. En una realización preferida, se desea un mínimo de fuerza de compactación/compactación para lograr la propiedad de disgregación oral (baja densidad). Los
- 45 experimentos han determinado que la compactación de baja fuerza sin la aplicación de energía produjo comprimidos muy frágiles que no podían soportar las fuerzas de manejo de materiales requeridas en la fabricación.

- En la mayoría de los procesos o máquinas termodinámicas, la fuente de calor y el disipador de calor son dos máquinas o pasos distintos que requieren que el material se transfiera de un aparato a otro. En la fabricación de los comprimidos de la presente invención, la energía debe agregarse al comprimido para lograr el efecto de unión y luego debe retirarse del producto para solidificarla y fortalecerla para su manejo y empaque final. 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. De hecho, en los primeros experimentos, la herramienta de formación metálica (por ejemplo, un troquel punzonado) que estaba a temperatura ambiente eliminó
- 50 tanto calor de la forma del comprimido tratada (debido a su alta conductividad térmica) que la superficie del comprimido resultante era inaceptable debido a la hecho de que no se había producido una fusión uniforme dentro de la mezcla de polvo. El comprimido resultante tenía un núcleo bien formado, pero la superficie estaba suelta y era un polvo mal formado que no se adhería al resto del comprimido. Para corregir esta pérdida térmica, en una realización, se agrega calor a las herramientas de formación para lograr una sinterización adecuada en la superficie, así como en el centro del comprimido.
- 60

- 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 de polvo se conviertan en disipadores de calor. Por ejemplo, en una formulación típica de TDO, los aglutinantes polares que se calientan en
- 65 el campo de RF pueden componer menos del 10 % de la mezcla. El 90 % restante de los materiales actúa como un disipador de calor que elimina rápidamente el calor de los aglutinantes una vez que se elimina el campo de RF. El

5 resultado deseable de esto es que el tiempo total del proceso puede ser de unos pocos segundos y que el comprimido no necesita ser transferida desde la placa de la matriz durante el proceso crítico de apisonamiento y calentamiento. La placa de matriz puede funcionar entonces como un aparato de manejo de materiales, así como una herramienta de conformación térmica. Esto es particularmente ventajoso para la fabricación exitosa de comprimidos frágiles que se disgregan oralmente.

10 En una realización, la etapa de compactación (por ejemplo, apisonamiento) que se produce antes de la adición de la energía utiliza una fuerza de compactación que es menor que la fuerza requerida para comprimir un comprimido masticable o tragable. En una realización, la fuerza de compactación es inferior a aproximadamente 1000 libras por pulgada cuadrada (por ejemplo, menos de aproximadamente 500 libras por pulgada cuadrada, tal como menos de 200 libras por pulgada cuadrada, tal como menos de 50 libras por pulgada cuadrada). En una realización, la energía se aplica mientras la mezcla de polvo está bajo tal fuerza.

15 En una realización, la etapa de compactación se produce de una manera indexada, donde un conjunto de comprimidos se compacta simultáneamente, antes de rotar a otra estación de indexación. En una realización, la etapa de compactación ocurre en una única estación de indexación y la aplicación de energía ocurre en una estación de indexación separada. En otra realización, está presente una tercera estación de indexación en la que se produce la expulsión del comprimido o de múltiples comprimidos, en la que la herramienta de formación inferior se eleva a través y hasta la superficie de la matriz. En otra realización, la etapa de compactación se realiza mediante la adición de una presión de aire o un cilindro hidráulico a la parte superior de las herramientas de formación superiores. En una realización, múltiples comprimidos se expulsan simultáneamente y se separan de la superficie de la estación de indexación y se eliminan mediante una barra de despegue.

25 En otra realización, la forma del comprimido se puede preparar mediante los procedimientos de compactación y el aparato descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos número 20040156902. Específicamente, la forma del comprimido se puede hacer usando un módulo de compresión rotativo que incluye una zona de relleno, zona de inserción, zona de compresión, zona de expulsión y zona de purga en un solo aparato que tiene una construcción de matriz de doble hilera. Las matrices del módulo de compresión pueden llenarse luego con 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 las matrices. En una realización, la fuente de energía (por ejemplo, la fuente de energía de RF) se proyecta a través de la mesa de matriz de una prensa rotatoria en el electrodo apropiado dentro de la herramienta de formación o la cavidad de formación. En una realización, la mesa de matriz está construida de material no conductor.

35 En otra realización, una parte de la forma del comprimido puede prepararse mediante un procedimiento de granulación húmeda, en el que se mezclan los excipientes y una solución o dispersión de un aglutinante húmedo (por ejemplo, una pasta o solución acuosa de almidón cocida de polivinilpirrolidona) y granulado. Los aparatos adecuados para la granulación húmeda incluyen mezcladores de bajo cizallamiento (por ejemplo, mezcladores planetarios), mezcladores de alto cizallamiento y lechos fluidos (incluidos lechos de fluido rotativo). El material granulado resultante puede luego secarse, y opcionalmente mezclarse en seco con otros ingredientes (por ejemplo, excipientes como, por ejemplo, los aglutinantes descritos en la presente invención, lubricantes, colorantes y similares). La mezcla seca final es adecuada para compactación mediante los procedimientos descritos en el presente documento. Los procedimientos para la compactación directa y los procesos de granulación húmeda son conocidos en la técnica.

50 En una realización, la forma del comprimido se prepara mediante los procedimientos y el aparato de compactación descritos en la patente estadounidense número 6.767.200. Específicamente, la forma del comprimido se realiza utilizando un módulo de compresión rotativo que incluye una zona de relleno, zona de compresión y zona de expulsión en un solo aparato que tiene una construcción de matriz de doble hilera como se muestra en la figura 6 en el mismo. Las matrices del módulo de compresión se llenan preferentemente con la ayuda de un vacío, con filtros ubicados en o cerca de cada matriz.

55 La forma del comprimido puede tener una de una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, la forma del comprimido puede tener la forma de un poliedro, como un cubo, una pirámide, un prisma o similar; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, como un cono, un cono truncado, un triángulo, un cilindro, una esfera, un toro o similares. En ciertas realizaciones, una forma de comprimido tiene una o más caras principales. Por ejemplo, la superficie con forma de comprimido tiene típicamente caras superiores e inferiores opuestas formadas por el contacto con las caras superior e inferior de la herramienta de formación (por ejemplo, punzones) en la máquina de compactación. En tales realizaciones, la superficie con forma de comprimido 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 forma de comprimido/pastilla también puede ser una de múltiples capas. Los solicitantes han encontrado que los bordes afilados en el herramental utilizado para hacer los comprimidos pueden causar la formación de arco, y por lo tanto pueden ser necesarios bordes más redondeados.

En una realización, el procedimiento para producir la forma del comprimido está sustancialmente libre del uso de disolventes. En esta realización, la mezcla de polvo está sustancialmente libre de disolventes, y el proceso de fabricación (por ejemplo, el proceso de llenado en la matriz) también está sustancialmente exento de disolventes. Los disolventes pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, agua, disolventes orgánicos tales como, pero no limitados a, alcoholes, disolventes clorados, hexanos o acetona; o disolventes gaseosos como, por ejemplo, nitrógeno, dióxido de carbono o fluidos supercríticos.

En una realización, se utiliza una etapa vibratoria (por ejemplo, agregada después del llenado de la mezcla de polvo pero antes de la etapa de calentamiento o fusión, para eliminar el aire de la mezcla en polvo). En una realización, se agrega una vibración con la frecuencia de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 50 KHz con una amplitud de 1 micrómetro a 5 mm pico a pico para permitir que la mezcla de polvo fluido se asiente en la cavidad de la placa de la matriz (" formando cavidad ").

Como se muestra en las figuras 1A - 1F, un volumen medido de la mezcla de polvo 4 se introduce en una placa de Teflon® (o material aislante de energía de RF y similar, como cerámica o plástico UHMW). La placa de la matriz 2 tiene una cavidad de formación 5 con la pared interna 6, parte superior la abertura 7 en la superficie superior de la placa de matriz 2 (que permite que la mezcla de polvo 4 y la herramienta de conformación superior 1 se muevan hacia la cavidad de formación 5), y la abertura inferior 8 en la superficie opuesta de la placa de matriz 2 (que permite la mezcla de polvo 4 y más baja) herramienta de formación 3 para moverse en la cavidad de formación 5). La mezcla de polvo 4 puede alimentarse por gravedad o mecánicamente desde un alimentador (no se muestra). Una herramienta de conformación inferior metálica, eléctricamente conductora 3 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 sobre la placa de matriz 2 como se muestra en la figura 1B. Las herramientas de conformación 1 y 3, la placa2 y la mezcla de polvo 4 se mueven luego a una estación de calentamiento por compactación y RF como se muestra en la figura 1C para formar la forma de comprimido 4a.

Esta estación de calentamiento comprende un generador de RF 7 que produce la energía de alta frecuencia y alta tensión necesaria. 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 figura 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 por la presión ejercida por la placa de electrodo superior de RF 8 y la placa de electrodo inferior 6 para formar la forma de comprimido 4a. La forma del comprimido 4a se expone luego a la energía de RF del generador de RF 7, que calienta el aglutinante fundible dentro de la forma del comprimido 4a. Una vez que se apaga la energía de RF, la forma del comprimido 4a se enfría para formar el comprimido 4b. Como se muestra en la figura 1D, el comprimido 4b es empujada por la herramienta de formación superior 1 desde la placa de la matriz 2 a la ampolla 8, que se usa para empaquetar el comprimido 4b. Alternativamente, como se muestra en la figura 1E, el comprimido 4b es empujada desde la placa de la matriz 2 por la herramienta de formación inferior 3 y guiada a una rampa de expulsión por una barra de "extracción" estacionaria (no mostrada). La figura 1F muestra una representación tridimensional de las herramientas de formación 1 y 4, la placa2 y el comprimido 4b.

En las figuras 2A - 2H, se muestra una realización de la invención en la que se produce un comprimido de múltiples capas. En primer lugar, la mezcla de polvo 10 se introduce en la placa2 como se muestra en la figura 2A. La mezcla de polvo 10 es apisonada o movida hacia abajo en la placa de la matriz 2 mediante la herramienta de formación superior 1 como se muestra en la figura 2B para formar la forma de comprimido 10a. Luego, la mezcla de polvo 11 se llena sobre la forma del comprimido 10a. Las herramientas de conformación 1 y 3, la placa2, la forma del comprimido 10a y la mezcla de polvo 11 se mueven luego a la estación de calentamiento por compactación y RF como se muestra en la figura 2E. El calentamiento por RF se realiza como se describe anteriormente en la figura 1C para producir un comprimido de múltiples capas 12 como se muestra en las figuras. 2F y 2G. Si bien se muestra un comprimido de dos capas en el dibujo, se pueden producir capas múltiples adicionales agregando mezclas de polvo adicionales a la placa2.

Las figuras 3A - 3G muestran otra realización de la invención en la que se insertan inserciones preformadas 30 y 31 en forma de comprimido 20a como se muestra en las figuras 3A - 3D. Las herramientas de conformación 1 y 3, la placa2, la forma de comprimido 20 y las inserciones preformadas 30 y 31 se mueven luego a la estación de calentamiento por compactación y RF como se muestra en la figura 3E. El calentamiento por RF se realiza como se describe anteriormente en la figura 1C para producir un comprimido 40 de múltiples componentes mostrada en las figuras 2F y 2G.

Las figuras 4A y 4B muestran dos vistas de una máquina de indexación rotatoria 195 que está diseñada para crear grandes cantidades de comprimidos. En particular, la configuración del aparato mostrado está diseñada para fabricar comprimidos frágiles con un riesgo mínimo de dañarlas a medida que se mueven a través de los distintos pasos de fabricación. Esta realización de la invención comprende una tabla de indexación 170 que tiene cuatro conjuntos de placas de matriz 175 que tienen cada una dieciséis cavidades, alimentador de polvo 100, generador de RF 150, un bastidor de máquina 140, conjuntos de electrodo de RF móvil 120 y 130, conjunto de herramienta de conformación inferior 110, conjunto de herramienta de conformación superior 210, estación de expulsión del comprimido 160,

sistema de accionamiento del indexador 180, una red de envase de tipo blíster 190 y rollo de material de tapa de tipo blíster 191.

5 La figura 5A es una vista desde arriba del aparato en la posición de reposo. La figura 5B es una vista desde arriba del aparato cuando la tabla de indexación 170 gira entre las estaciones en la dirección "A". La figura 6A muestra una vista en sección a través del conjunto de herramienta de conformación inferior 110 en una posición de inicio del ciclo de fabricación. Las herramientas de formación inferior 111, que están hechas de un material metálico eléctricamente conductor, como el latón o el acero inoxidable, se retienen en la placa de retención 112 (por ejemplo, en aluminio o acero). El bloque calentado 117 está unido a la placa de retención 112 y contiene pasos de fluido 117b. El fluido calentado (u opcionalmente enfriado) circula a través del bloque 117 calentado por conexiones a las mangueras flexibles 119a y 119b que forman un circuito de suministro y retorno. El calentamiento también puede lograrse mediante calentadores de cartucho eléctricos u otros medios adecuados (no mostrados). Se adjuntan a la placa de retención una leva-seguidor 114 y un cojinete lineal 113. Un eje de guía 116 se fija a la mesa de indexación 170. La placa de retención y las herramientas de formación 111 se pueden mover hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con el perfil de la leva de barril 115 que sigue la leva 114 sobre. También se muestra la placa 171, que está hecha de material aislante de energía eléctrica y de RF, como Teflon, UHMW o cerámica. Esto es necesario para evitar un cortocircuito cuando las herramientas de conformación 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.

20 La figura 6B representa una sección a través de la estación de alimentación de polvo 100 del aparato. En esta estación, la mezcla de polvo en polvo 101 se alimenta por gravedad a la placa de la 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 en que las herramientas de formación inferiores 111 penetran en la placa de la matriz 171. Esta característica de volumen ajustable permite seleccionar la dosis precisa de polvo en polvo para seleccionar el peso deseado del comprimido. Cuando la máquina se posiciona fuera de la estación de alimentación de polvo, el borde del alimentador 102 roza la placa de la matriz 171 para crear una superficie de polvo nivelada con respecto a la superficie de la placa de la matriz 171.

30 La figura 7 es una vista en sección a través de la estación de RF del aparato. El generador de RF 150 se representa simbólicamente en el presente documento. En una realización, la configuración del generador de RF 150 es un sistema de oscilador de funcionamiento libre. Normalmente está compuesto por un tubo de vacío de alimentación (como un triodo), una fuente de voltaje de CC entre 1000 y 8000 voltios conectados a través del cátodo y la placa (ánodo). Se utiliza un circuito de tanque para imponer una señal sinusoidal sobre la red de control y los electrodos, lo que produce la frecuencia necesaria (típicamente 13,56 MHz o 27,12 MHz) y el campo de alto voltaje. Un ejemplo de dicho generador de RF 150 es el modelo COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY). En otra realización, la energía de RF puede ser proporcionada por un sistema de 50 ohmios compuesto por un generador de forma de onda que alimenta una señal de radiofrecuencia a los amplificadores de potencia que se acoplan a los electrodos y la carga mediante una red de adaptación de impedancia.

40 En la figura 7, se muestra un electrodo de RF 121 inferior móvil, móvil en la dirección "D". Se representa en su posición hacia abajo. El movimiento lineal es generado por accionadores lineales que son típicamente dispositivos tales como cilindros de aire o servomotores. En la figura 7 se muestran dos cilindros de aire. Los cuerpos 141 y 142 de cilindro de aire aplican presión a las barras 144 y 143 de guía. Las placas 132 y 122 móviles están conectadas a las barras de guía y proporcionan un montaje aislado eléctricamente para las placas 131 y 121 de electrodo. 45 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, movable en la dirección "C", se muestra en su posición hacia arriba. Las herramientas de conformación superior 133, la placa de retención 134 y el bloque calentado 135 están todos unidos 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 placa 171.

50 La figura 8 es una sección a través de la misma estación de RF, pero muestra los electrodos de RF 131 y 121 presionando contra los respectivos conjuntos de herramientas de conformación 133 y 111 tanto para compactar como para aplicar energía de RF a la mezcla de polvo 101 que crea el comprimido 101a. Después de que se detiene la aplicación de la energía de RF, las placas de electrodo de RF móviles se retraen, y la placa de indexación 170, la placa de la matriz 171 y el conjunto de herramienta de formación inferior 110 se indexan a la siguiente estación.

60 La figura 9 es una vista en sección a través de la estación de expulsión del comprimido 160. Los pasadores de expulsión 161 están unidos a la placa móvil 162 (movible en la dirección "E"), que se acciona mediante el conjunto de actuador 163 (por ejemplo, esto puede ser un servomotor lineal). o cilindro de aire u otro actuador adecuado). La varilla del actuador 166 se conecta a la placa móvil 162. El cojinete lineal 164 y la varilla de guía 165 proporcionan rigidez y soporte para la placa del actuador 162 y evitan que las cargas laterales destructivas creadas por la fuerza de expulsión actúen sobre el actuador 163. Se muestra un envase de tipo blíster debajo de la placa 171.

65 La figura 10 es una sección a través del mismo conjunto después de que los pasadores de expulsión 161 hayan empujado los comprimidos terminados 101a a través de la placa de la matriz 171. Esta colocación directa del

comprimido en el blíster ayuda a prevenir la rotura que podría ocurrir al usar medios típicos como alimentadores o vertiendo comprimidos en Tambores de transporte.

5 En una realización, se añade un lubricante a la cavidad de formación antes de la adición de la mezcla de polvo fluido. Este lubricante puede ser líquido o sólido. Los lubricantes adecuados incluyen, entre otros, 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 del comprimido de menos del 5 por ciento, por ejemplo, menos del 2 por ciento, por ejemplo, menos del 0,5 por ciento. En ciertas realizaciones, la presencia de un
10 lubricante hidrófobo puede comprometer desventajosamente las propiedades de disgregación o disolución de un comprimido. En una realización, el comprimido está sustancialmente libre de un lubricante hidrófobo. Los lubricantes hidrófobos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de aluminio.

Calentamiento de la forma del comprimido para formar el comprimido

15 Se pueden usar varias formas de energía en el proceso para activar el aglutinante. Las fuentes de energía adecuadas incluyen, entre otras, convección, radiofrecuencia, microondas, luz UV, infrarrojo, inducción, luz láser y sonido ultrasónico.

20 En una realización, se usa energía de radiofrecuencia. El calentamiento por radiofrecuencia generalmente se refiere al calentamiento 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 rango 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).

25 En una realización, la energía de RF se usa para calentar el aglutinante (por ejemplo, ya sea directamente cuando el aglutinante fundible es un aglutinante fundible por RF o indirectamente cuando el aglutinante fundible no es un aglutinante fundible por RF pero se calienta con un ingrediente que se puede calentar por RF dentro de la mezcla de polvo). El grado de compactación, el tipo y la cantidad de aglutinante fundible y la cantidad de energía de RF utilizada pueden determinar la dureza y/o el tipo de comprimido, ya sea que se fabrique un comprimido de
30 disgregación oral o un comprimido masticable blando.

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 los mismos, COSMOS Modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY).

35 La energía (por ejemplo, energía de RF) se utiliza para activar el aglutinante. El grado de compactación, el tipo y la cantidad de aglutinante y la cantidad de energía utilizada pueden determinar la dureza y/o el tipo de comprimido.

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

50 En una realización, la energía de RF se entrega mientras se forma la forma del comprimido. En una realización, la energía de RF se entrega una vez que se forma la forma del comprimido. En una realización, la energía de RF se entrega después de que la forma del comprimido se haya eliminado de la matriz.

55 En una realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para suavizar y fundir sustancialmente todo (por ejemplo, al menos el 90 %, tal como al menos el 95 %, como todo) del aglutinante dentro de la forma del comprimido. En una realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para suavizar y fundir solo una porción (por ejemplo, menos del 75 %, tal como menos del 50 %, tal como menos del 25 %) del aglutinante dentro de la forma del comprimido, por ejemplo, solo en una parte de la forma del comprimido, como la parte exterior de la forma del comprimido.

60 En realizaciones alternativas de la invención, las herramientas de formación 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 figura 11A muestra una de estas configuraciones. Un generador de RF 200 está conectado a las placas de electrodo de RF 201 y 202. Las herramientas de formación 205 y 204 están construidas de un material conductor de electricidad y tienen un accesorio 207 y 208 que están hechos de material aislante
65 eléctrico y de energía de RF, como cerámica, Teflon®, polietileno, o polietileno de alta densidad. La placa 203 también está construida de material aislante de energía eléctrica y de RF. Esta configuración crea una mayor

distancia entre las herramientas de conformación conductora para debilitar el campo eléctrico, lo cual es beneficioso para producir comprimidos finos sin el riesgo de que se forme un arco eléctrico que dañaría el producto y las herramientas. La figura 11B muestra una configuración similar pero con las herramientas de formación 210 y 211 que, respectivamente, tienen un rebaje que contiene el inserto 213 y 212 que están hechos de material aislante eléctrico de energía de RF y. Esta geometría producirá un comprimido con menor calentamiento en el área donde se encuentran los insertos 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 figura 11C es similar a la figura 11B, solo la geometría se invierte, de modo que el comprimido formada por esta configuración tendrá un mayor efecto de calentamiento en el centro, ya que las inserciones 216 y 217 están en la periferia de las respectivas herramientas de conformación 214 y 215. La figura 11D representa otra realización en la que la placa de la matriz está construida eléctricamente Componente conductor 221 y componente aislante eléctrico 222, que está hecho de material aislante eléctrico y de energía de RF. Las herramientas de conformación 219 y 218 son eléctricamente conductoras, pero la herramienta de conformación 218 contiene además un segundo componente eléctricamente aislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta de conformación superior 218 que entra en contacto con la forma del comprimido 206. Esta configuración crea un campo eléctrico y zonas de calentamiento asociadas que son preferenciales a las Porciones conductoras de la platina.

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

Como se ha descrito 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 un comprimido con calentamiento y textura uniformes, es deseable una herramienta de formación que se construya con un espaciado equidistante. La figura 13A y 13B representan una configuración de este tipo. En esta realización, se muestra que las herramientas de conformación en forma de onda 270 y 273 crean un comprimido 272 dentro de la placa 271 de matriz con una apariencia única. Los perfiles de las superficies de la herramienta de formación son equidistantes como se muestra en la dimensión "X".

La figura 14A es una realización en la que se usa un calentamiento no uniforme para fabricar el comprimido 282. En esta realización, se crea un comprimido con zonas duras y blandas. Las herramientas de conformación 280 y 281 están hechas con protuberancias en la superficie que crean una alta intensidad de campo (lo que resulta en un mayor calentamiento) donde están más cercanas entre sí (mostradas por la dimensión "Z") y una intensidad de campo más débil (que resulta en un menor calentamiento) donde están más alejados (mostrado por la dimensión "Y").

En una realización, para ayudar a reducir la adherencia, el comprimido se enfría dentro de la cavidad de formación para enfriar y/o solidificar el aglutinante. El enfriamiento puede ser enfriamiento pasivo (por ejemplo, a temperatura ambiente) o enfriamiento activo (por ejemplo, enfriamiento por recirculación de refrigerante). Cuando se utiliza el enfriamiento por recirculación del refrigerante, el refrigerante puede circular opcionalmente a través de canales dentro de las herramientas de formación (por ejemplo, punzones o placa de perforación) y/o matriz o matriz de matriz (por ejemplo, como se explicó anteriormente en las Figuras 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 superior e inferior para la formación simultánea de una pluralidad de comprimidos en los que las placas se enfrían activamente.

En una realización, hay una única mezcla de polvo que forma la forma del comprimido que luego se calienta con la energía de RF. En otra realización, el comprimido está formada por al menos dos mezclas de polvo diferentes, siendo al menos una mezcla de polvo curable por RF y al menos una formulación no curable por RF. Cuando se cura con energía de RF, esta forma de comprimido desarrolla dos o más zonas curadas de manera diferente. En una realización, el área exterior de la forma del comprimido se cura, mientras que la parte central de la forma del comprimido no se cura. Al ajustar el enfoque del calentamiento de RF y la forma de los electrodos de RF, el calor suministrado a la forma del comprimido puede enfocarse para crear áreas personalizadas más blandos o más duras en el comprimido terminada.

En una realización, la energía de RF se combina con una segunda fuente de calor que incluye, entre otros, el 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 fundible no RF secundario presente en la mezcla en polvo.

En una realización, el nivel de energía aplicado a el comprimido se controla monitorizando y controlando la frecuencia de la aplicación de la energía de RF.

5 En una realización, la mezcla de polvo se sella dentro de una cámara durante la etapa con la que se aplica la energía, de modo que el agua está contenida y puede distribuirse por toda la mezcla de polvo. En una versión de esta realización, la cámara sellada consiste en una matriz y al menos una fuente de calor (por ejemplo, electrodo de aplicación de RF). En una realización, al abrir la cámara sellada, el comprimido fundida se seca adicionalmente para permitir que escape el agua. Esta etapa de secado se puede lograr utilizando la fuente de energía u otra fuente de calor.

10 En una realización, se usa energía de microondas (por ejemplo, en lugar de energía de radiofrecuencia) para fabricar el comprimido. El calentamiento por microondas generalmente se refiere al calentamiento con campo electromagnético en frecuencias de aproximadamente 100 MHz a aproximadamente 300 GHz. En una realización de la presente invención, la energía de RF está dentro del rango de frecuencias de aproximadamente 500 MHz a aproximadamente 100 GHz (por ejemplo, de aproximadamente 1GHz a 50GHz, tal como de aproximadamente 1GHz a aproximadamente 10GHz). La energía de microondas se utiliza para calentar el aglutinante (por ejemplo, ya sea directamente cuando el aglutinante fundible es susceptible a la energía de microondas ("aglutinante fundible por microondas") o indirectamente cuando el aglutinante fundible no es un aglutinante que se puede fundir en el microondas, pero se calienta con un ingrediente que puede calentarse en el microondas. Dentro de la mezcla de polvo. En tal realización, se utilizan una fuente de energía de microondas y electrodos de microondas en la máquina utilizada para fabricar la forma de dosificación.

Inserciones en forma de comprimido

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

30 En una realización, el agente farmacéuticamente activo está en forma de una perla de gel, que está llena de líquido o semisólida. La perla o perlas de gel se añaden como una porción de la mezcla en polvo. En una realización, el comprimido de la presente invención tiene la ventaja añadida de no usar una etapa de compactación fuerte, permitiendo el uso de partículas o perlas llenas de líquido o semisólido que son deformables ya que no se romperán después de la etapa de compactación a presión reducida. Estas paredes de cuentas pueden contener sustancias gelificantes como: gelatina; goma gellan; goma xantana; agar goma de algarrobo; carragenina polímeros o polisacáridos como, por ejemplo, alginato de sodio, alginato de calcio, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y pululano; óxido de polietileno; y almidones. Las paredes de las perlas pueden contener además un plastificante tal como glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y citrato de tributilo. El agente farmacéuticamente activo se puede disolver, suspender o dispersar en un material de relleno tal como, entre otros, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, azúcares, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o aceites tales como, entre otros, aceite vegetal, aceite de oliva, etc. o aceite mineral.

40 En una realización, el inserto está sustancialmente libre de ingredientes que absorben RF, en cuyo caso la aplicación de la energía de RF no produce un calentamiento significativo del propio inserto. En otras realizaciones, el inserto contiene ingredientes y se calienta tras la exposición a la energía de RF y, por lo tanto, dichos insertos pueden usarse para ablandar o fundir el aglutinante fundible.

Comprimido de múltiples capas

50 El comprimido de la invención incluye al menos dos capas, por ejemplo, con diferentes tipos y/o concentraciones de aglutinantes y/u otros ingredientes o diferentes concentraciones de agentes farmacéuticamente activos. Dicha realización se muestra en las figuras 2A – 2D. En una realización, el comprimido incluye dos capas, una capa que tiene propiedades de disgregación oral y otra capa que se puede masticar o tragar. En una realización, una capa tiene un aglutinante fundible y otra capa no tiene un aglutinante fundible. En una realización, una capa se compacta con una fuerza de compactación más alta en comparación con la otra capa. En una realización, ambas capas contienen la misma cantidad de aglutinante, pero tienen una cantidad diferente de agentes farmacéuticamente activos y/u otros excipientes. En una realización, todas las propiedades de las dos capas son idénticas, pero los colores y/o sabores de las dos capas son diferentes. En una realización, una capa se disgrega más rápido (por ejemplo, al menos dos veces más rápido) que la otra capa. En una realización, el comprimido contiene tres capas, en las que la composición de la tercera capa es diferente de la composición de la primera capa y la segunda capa.

60 En una realización, el comprimido comprende dos capas, en la que tanto la primera capa como la segunda capa incluyen un agente farmacéuticamente activo. En una realización, la primera capa y la segunda capa comprenden diferentes agentes farmacéuticamente activos. En una realización, contienen el mismo agente farmacéuticamente activo, pero en una capa, el agente farmacéuticamente activo se libera de una manera modificada.

65

Dichos comprimidos de múltiples capas se pueden fabricar por diversos medios. En una realización, el proceso incluye los pasos de (i) añadir una primera mezcla de polvo a una placa de matriz, en la que la primera mezcla de polvo incluye un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante; (ii) añadir una segunda mezcla de polvo a la placa de la matriz, en donde la segunda mezcla de polvo incluye un aglutinante y en donde la composición de la segunda mezcla de polvo es diferente de la composición de la primera mezcla en polvo; (iii) compactar una primera mezcla de polvo y una segunda mezcla de polvo en la placa de la matriz para formar una forma de comprimido; y (iv) aplicar energía a la forma del comprimido durante un período de tiempo suficiente para activar los aglutinantes dentro de la forma del comprimido para fusionar la forma del comprimido en el comprimido. En una realización, la primera mezcla de polvo incluye partículas que contienen el agente farmacéuticamente activo en el que las partículas están recubiertas con el aglutinante. En una realización, el proceso incluye compactar dicha mezcla de polvo previamente agregada antes de añadir la siguiente mezcla de polvo a la placa de la matriz.

Par efervescente

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

En una realización, la cantidad combinada de la (s) par (s) efervescentes en la mezcla de polvo/comprimido es de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 por ciento en peso, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la mezcla de polvo/comprimido.

Comprimido de disgregación oral

El comprimido de la invención se disgrega en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos, por ejemplo, menos de 15 segundos

En una realización, el comprimido cumple con los criterios para comprimidos de disgregación oral (TDO, por sus siglas en inglés) según lo definido en la guía preliminar de la Administración de Alimentos y Medicamentos, publicada en abril de 2007. En una realización, el comprimido cumple una definición doble para comprimidos de disgregación oral incluyendo los siguientes criterios: 1) que el comprimido sólida es una que contiene sustancias medicinales y que se disgrega rápidamente, generalmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua y 2) se considera una preparación oral sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, con un tiempo de disgregación in vitro de aproximadamente 30 segundos o menos, cuando se basa en el procedimiento de prueba de disgregación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para la sustancia o sustancias medicinales específicas.

Porción comestible adicional

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

En una realización, la forma de caramelo duro exterior se puede hacer utilizando un enrollado o cuerda uniplast y el posterior corte y estampado, así como también el depósito en moldes. La porción de caramelo duro contiene uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en isomalt, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol y licasina. En una realización, la porción de caramelo duro contiene al menos el 50 % (tal como al menos el 75 %, tal como al menos el 90 %) en peso de tal azúcar o azúcares.

En una realización, la forma comestible externa contiene un agente farmacéuticamente activo y el comprimido interno contiene una segunda porción del mismo agente farmacéuticamente activo que está en la forma comestible externa. En una realización, la forma comestible externa contiene un agente farmacéuticamente activo y el comprimido interna contiene un agente farmacéuticamente activo diferente al de la forma comestible externa. En una realización, la forma comestible externa se disgrega a una velocidad de al menos 10 veces, tal como al menos 20 veces, la velocidad del comprimido interna. La primera y segunda porciones pueden ser iguales o diferentes.

En una realización, el comprimido que tiene una forma comestible externa y un comprimido interna está recubierta con un revestimiento de azúcar de liberación inmediata o un revestimiento de película. En una realización, para producir tal comprimido, la etapa posterior a la fusión (calentamiento) y posterior enfriamiento del comprimido implicaría un recubrimiento adicional de azúcar o película en una bandeja de recubrimiento.

Dureza/Densidad de la forma de comprimido/comprimido

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

preferentemente inferior a aproximadamente 3 kilopondios por centímetro cuadrado (kp/cm²) (por ejemplo, menos de aproximadamente 2 kp/cm², tal como menos de aproximadamente 1 kp/cm²).

5 Dureza es un término utilizado en la técnica para describir la resistencia a la rotura diametral medida por un equipo de prueba de dureza farmacéutica convencional, como un probador de dureza Schleuniger. Con el fin de comparar valores en comprimidos de diferentes tamaños, la resistencia a la rotura debe normalizarse para el área de la rotura. Este valor normalizado, expresado en kp/cm², a veces se denomina en la técnica resistencia a la tracción del comprimido. Una discusión general sobre las pruebas de dureza de los comprimidos se encuentra en Leiberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms — Tablets, Volume 2, 2ª edición, Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213–217, 327–329.

15 Una prueba más preferida para la dureza del comprimido de la presente invención se basa en un Analizador de textura TA-XT2i que está equipado con una sonda de cara plana de 7 milímetros de diámetro y una configuración para medir y reportar la fuerza de compresión en gramos. La sonda se mueve a 0,05 milímetros por segundo a una profundidad de penetración de 2 milímetros. Se registra la fuerza máxima de compresión. En una realización, las fuerzas medidas registradas para comprimidos fabricados de acuerdo con la presente invención son menos de 10.000 gramos (por ejemplo, menos de aproximadamente 1000 gramos, tales como menos de aproximadamente 700 gramos. En una realización, las fuerzas medidas registradas para comprimidos fabricados de acuerdo con la presente invención, los rangos varían desde aproximadamente 100 gramos hasta aproximadamente 6000 gramos, tal como desde aproximadamente 100 gramos hasta aproximadamente 1000 gramos, tal como desde aproximadamente 75 gramos hasta aproximadamente 700 gramos, con una desviación de \pm 50 gramos. En otra realización, las fuerzas medidas registradas para comprimidos son menores de 700 gramos..

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

30 El comprimido de la invención es un comprimido de múltiples capas. En una versión de la invención, la densidad de una capa es al menos un 25 % mayor que la densidad de la otra capa. En otra realización de la invención, la densidad de cada capa individual es inferior a 0,8 g/cc, tal como inferior a aproximadamente 0,7 g/cc. En la invención, la densidad del comprimido completa es inferior a 0,8 g/cc, tal como inferior a aproximadamente 0,7 g/cc.

35 Recubrimientos de comprimidos

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

45 Tratamiento de la superficie del comprimido

En una realización, la superficie del comprimido y/o el comprimido se trata además con energía (por ejemplo, energía de convección, infrarrojo o RF) para ablandar o fundir el material en la superficie del comprimido y luego se enfría o se deja enfriar. para suavizar aún más la textura, mejorar el brillo de la superficie del comprimido, limitar la friabilidad del comprimido y/o proporcionar una marca de identificación. En una realización, la superficie del comprimido está además expuesta a energía infrarroja en la que la mayoría (al menos el 50 por ciento, como al menos el 90 por ciento, como al menos el 99 por ciento) de la longitud de onda de dicha energía infrarroja es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros, tal como desde 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 las frecuencias no deseadas. Los ejemplos de dichas fuentes de energía infrarroja incluyen el SPOT IR 4150 (disponible comercialmente en Research, Inc., Eden Prairie, MN).

60 Uso del comprimido

Los comprimidos se pueden usar como comprimidos ingeribles, masticables o que se disgregan por vía oral para administrar el agente farmacéuticamente activo.

65 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar una dolencia, el procedimiento que incluye la administración oral del comprimido descrita anteriormente en la que el comprimido incluye una cantidad del agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar la dolencia. Los ejemplos de tales dolencias incluyen, pero no se limitan a los mismos, dolor (como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, cólicos, dolores de espalda y

musculares), fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias 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 la nicotina.

5 El procedimiento puede ser para el tratamiento de un trastorno respiratorio superior, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo de fenilefrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedianol y pseudoefedina.

10 En este caso, la "dosis unitaria" suele ir acompañada de instrucciones de dosificación, que le indican al paciente que tome una cantidad del agente farmacéuticamente activo que puede ser un múltiplo de la dosis unitaria dependiendo de, por ejemplo, la edad o el peso del paciente.. Típicamente, el volumen de dosis unitaria contendrá una cantidad de agente farmacéuticamente activo que es terapéuticamente eficaz para el paciente más pequeño. Por ejemplo, los volúmenes de dosis unitaria adecuados pueden incluir un comprimido..

15 Ejemplos

Realizaciones específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. La presente invención no se limita a las limitaciones específicas establecidas en estos ejemplos.

20 Ejemplo 1: Fabricación de mezcla de polvo que contiene loratadina

La mezcla de polvo de loratadina para un comprimido de disgregación oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 1, se fabrica de la siguiente manera::

25 Table 1: Formulación de la mezcla de polvo de loratadina

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

¹: Disponible en el mercado en Clariant PF in Rothausstr, Suiza
²: Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ
³: Disponible en el mercado en SPI Pharma in Wilmington, DE

30 Primero, la sucralosa, el colorante y el aroma se introdujeron juntos en una botella plástica sellable de 500 cc. Luego, la mezcla se mezcló de extremo a extremo manualmente durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla resultante, la dextrosa monohidratada, la loratadina y el óxido de polietileno se añadieron después a otra botella de plástico sellable de 500 cc y se mezclaron manualmente de extremo a extremo durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante se añadió luego a un mezclador planetario, y se añadió simeticona DC100 y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos. Finalmente, el polietilenglicol 4000 y la maltodextrina se añadieron a la mezcla y se mezclaron durante aproximadamente 3 minutos.

35 Ejemplo 2: Fabricación de comprimidos de disgregación oral que contienen loratadina

40 Una porción de la mezcla de polvo del Ejemplo 1 se introdujo en una cavidad de formación de 1/2 pulgada de diámetro de una placa de matriz de teflón eléctricamente aislante. La mezcla de polvo fue luego apisonada entre una herramienta de conformación de metal con una cara plana superior e inferior en una forma conforme a la superficie de las herramientas de conformación. La presión de apisonamiento estuvo típicamente entre 10 y aproximadamente 50 psi de presión. Las herramientas de formación, la placa de la matriz y la forma del comprimido se colocaron entre el electrodo de RF superior y el electrodo de RF inferior alimentado por una unidad de calentamiento por RF utilizando un generador de RF de COSMOS Modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY) con una potencia 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 reciclaje a una temperatura de 57 °C. El electrodo de RF superior se puso en contacto con la herramienta de formación superior y el electrodo de RF inferior se puso en contacto con la herramienta de formación inferior. La unidad de calentamiento RF se energizó durante 2

a 5 segundos. El comprimido resultante se expulsó de la placa de la matriz utilizando la herramienta de formación inferior.

Ejemplo 3: Fabricación de comprimidos que se disgregan por vía oral que contienen difenhidramina

La mezcla de polvo de difenhidramina para un comprimido de disgregación oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 2, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, el colorante amarillo, los aromas, el polietilenglicol y la maltodextrina de la fórmula de la Tabla 2 se pasaron a través de un tamiz de malla 2. Los materiales tamizados se introdujeron en un botella de plástico de 500 cc y se combinaron de extremo a extremo con los materiales restantes en la Tabla 2. La mezcla de polvo se colocó en la cavidad de formación, se aplastó y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de disgregación oral y posteriormente se retira de la placa de la matriz.

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

Ingrediente	G/Lote	mg/Comprimido
Dextrosa monohidrato	304,11	219,0
Difenhidramina (recubierta) ³	49,57	35,70
Polietilenglicol 8000 ¹	44,16	31,80
Maltodextrina ²	88,46	63,70
Colorante amarillo	0,78	0,56
Aroma de naranja	1,65	1,19
Aroma de vainilla	2,21	1,59
Sucralosa USP	1,11	0,80
Ácido cítrico anhidro USP	7,96	5,73
Total	500,00	360,07
1: Disponible en el mercado en Clariant PF en Rothausstr, Suiza		
2: Disponible en el mercado en National Starch en Bridgewater, NJ		
3: Revestido de difenhidramina encapsulada utilizando acetato de celulosa y polimetacrilato, utilizando el proceso descrito en el documento US 5.997.905.		

Ejemplo 4: Fabricación de placebo de comprimido que se disgrega por vía oral que contiene dextrosa monohidrato

La mezcla de polvo de placebo para un comprimido de disgregación oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 3, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, el colorante amarillo, los aromas, el polietilenglicol y la maltodextrina de la fórmula de la Tabla 3 se pasaron a través de un tamiz de malla 20. Los materiales tamizados se introdujeron en un botella de plástico de 500 cc y se combinaron de extremo a extremo con los materiales restantes en la Tabla 3. La mezcla de polvo se colocó en la cavidad de formación, se aplastó y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de disgregación oral y posteriormente se retiró de la placa de la matriz.

Tabla 3: Formulación de mezcla de polvo

Ingrediente	G/Lote	mg/Comprimido
Dextrosa Monohidrato	283,04	255,0
Polietilenglicol 8000 ¹	35,30	31,80
Maltodextrina ²	70,71	63,70
Colorante amarillo	0,62	0,56
Aroma a naranja	1,32	1,19
Aroma a vainilla	1,76	1,59
Sucralosa USP	0,89	0,80
Ácido cítrico anhidro USP	6,36	5,73
Total	400,00	360,37
1: Disponible en el mercado en Clariant PF in Rothausstr, Suiza		
3: Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ		

Ejemplo 5: Fabricación de placebo de comprimido que se disgrega por vía oral que contiene eritritol

La mezcla de polvo de placebo para un comprimido de disgregación oral, que contiene los ingredientes de la Tabla 4, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, Colorante amarillo, sabores, polietilenglicol y maltodextrina de la fórmula en la Tabla 4 se pasaron a través de un tamiz de malla 20. Los materiales tamizados se introdujeron en un botella de plástico de 500 cc y se combinaron de extremo a extremo con los materiales restantes en la Tabla 4. La mezcla de polvo se colocó en la cavidad de formación, se aplastó y se activó con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de disgregación oral y posteriormente se retira de la placa de la matriz.

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

Ingrediente	G/Lote	mg/Comprimido
Eritritol comprimible directamente ³	212,28	255,0
Polietilenglicol 8000 ¹	26,47	31,80
Maltodextrina ²	53,03	63,70
Colorante amarillo	0,47	0,56
Aroma a naranja	0,99	1,19
Aroma a vainilla	1,32	1,59
Sucralosa USP	0,67	0,80
Ácido cítrico anhidro USP	4,77	5,73
Total	300,00	360,37
¹ : Disponible en el mercado en Clariant PF in Rothausstr, Suiza ³ : Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ ⁴ : Disponible en el mercado en Corn Products in Westchester, IL		

Ejemplo 6: Fabricación de un comprimido de placebo comprimida masticable comparativa

La mezcla de polvo de placebo para un comprimido de placebo masticable comparativa, que contiene los ingredientes de la Tabla 5, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, el color amarillo y los sabores se pasaron a través de un tamiz de malla 20 antes de la mezcla. Los materiales tamizados se mezclaron con los materiales restantes en la fórmula de la Tabla 5 y se añadieron a una botella de plástico de 500 cc y se combinaron de extremo a extremo durante aproximadamente 3 minutos y se descargaron. Los comprimidos se comprimieron utilizando dos fuerzas de compresión diferentes de la siguiente manera: Los comprimidos (a) se comprimieron en una prensa Carver manual de una sola estación (Disponible en el mercado en Carver Press Corporation en Wabash, Indiana) a 0,7 toneladas métricas (6,86 kilovatios) y los comprimidos (b) se comprimieron a 0,25 toneladas métricas (2,45 kilovatios). Los comprimidos (b) eran extremadamente friables y frágiles dada la baja cantidad de presión aplicada a la formulación.

Tabla 5: Formulación de mezcla de polvo de placebo para comprimidos prensados

Ingrediente	G/Lote	mg/Comprimido
Dextrosa monohidrato	114,773	138,00
Polietilenglicol 4000 ¹	41,584	50,00
Maltodextrina ²	35,763	43,00
Colorante azul	0,075	0,0907
Colorante amarillo	0,153	0,1842
Aroma a vainilla	1,830	2,20
Sucralosa USP	1,248	1,50
Aroma a menta ¹	4,574	5,50
Total	200	240,47
¹ : Disponible en el mercado en Clariant PF in Rothausstr, Suiza ³ : Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ		

20 Ejemplo 7: Fabricación de un paracetamol comprimido masticable comprimido comparativo

La mezcla de polvo de placebo para un comprimido masticable, que contiene los ingredientes de la Tabla 6, se fabricó de la siguiente manera. La sucralosa, el color amarillo, los sabores y el ácido cítrico se pasaron a través de un tamiz de malla 20 antes de la mezcla. Los materiales tamizados se mezclaron con los materiales restantes en la fórmula de la Tabla 6 y se añadieron a una botella de plástico de 500 cc y se combinaron de extremo a extremo durante aproximadamente 3 minutos y se descargaron. Los comprimidos se comprimieron utilizando dos fuerzas de compresión diferentes de la siguiente manera: Los comprimidos (a) se comprimieron levemente en una prensa Carver manual de una sola estación a 0,7 toneladas métricas (6,86 KiloNewtons) y los comprimidos (b) se comprimieron a 0,25 métricas Toneladas (2,45 KiloNewtons). Los comprimidos (b) eran extremadamente friables y frágiles dada la baja cantidad de presión aplicada a la formulación.

Tabla 6: Formulación de mezcla de polvo que contiene paracetamol

Ingrediente	G/Lote	mg/Comprimido
Dextrosa monohidrato	32,284	94,00
Paracetamol (recubierto) ³	29,989	87,32
Polietilenglicol 4000 ¹	5,152	15,00
Maltodextrina ²	20,607	60,00
Colorante amarillo	0,120	0,35
Aroma a naranja	0,343	1,00
Aroma a vainilla	0,515	1,50
Sucralosa USP	0,343	1,00
Povidona reticulada ⁵	2,061	6,00
Óxido de polietileno (calidad WSR 303) ⁴	6,869	20,00
Ácido cítrico anhidro USP	1,717	5,00
Total	100	291,17
¹ : Disponible en el mercado en Clariant PF in Rothausstr, Suiza ² : Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ ³ : Paracetamol encapsulado recubierto con acetato de celulosa y povidona, cuando el procedimiento indicado en el documento US 4.851.226 ⁴ : Disponible en el mercado en la DOW Corporation en Midland, MI ⁵ : Disponible en el mercado como Kollidon CL–M de la BASF Corporation en Florham Park, NJ		

Ejemplo 8: Mediciones de densidad de TDO y comprimidos prensados

Se midieron tres comprimidos de cada uno de los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 7 y un comprimido comparativa de disgregación oral (Alavert® Loratidine Orally Disintegrating Tablet, Wyeth Consumer Healthcare, Madison, NJ, EE. UU.) Para determinar la densidad de los comprimidos prensados y comprimidos producidos utilizando el procedimiento de la presente invención. La densidad se calculó utilizando el volumen de un cilindro como se calculó utilizando el ancho y el grosor del comprimido dividido por el peso de los comprimidos individuales.

Tabla 8: Mediciones de densidad de los comprimidos

Ejemplo	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Volumen (mm ³)	Densidad (mg/mm ³)
Ejemplo 3 (1)	379	13,13	5,00	677,0	0,560
Ejemplo 3 (2)	403	13,10	4,97	669,9	0,602
Ejemplo 3 (3)	409	13,03	4,87	649,4	0,630
Ejemplo 4 (1)	347	12,90	4,85	633,9	0,547
Ejemplo 4 (2)	416	12,97	4,96	655,3	0,635
Ejemplo 4 (3)	398	13,06	4,95	663,1	0,600
Ejemplo 5 (1)	419	12,90	5,38	703,2	0,596
Ejemplo 5 (2)	397	13,15	5,32	722,5	0,549
Ejemplo 5 (3)	352	12,87	5,00	650,5	0,541
Ejemplo 6a (1)	399	11,18	3,32	325,9	1,220
Ejemplo 6a (2)	372	11,16	3,06	299,3	1,240
Ejemplo 6a (3)	391	11,18	3,25	319,0	1,230
Ejemplo 6b (1)	433	11,20	4,27	420,7	1,030
Ejemplo 6b (2)	442	11,22	4,35	430,1	1,030
Ejemplo 6b (3)	404	11,18	3,93	385,8	1,050
Ejemplo 7a (1)	364	11,20	3,26	321,2	1,130
Ejemplo 7a (2)	328	11,18	2,94	288,6	1,140
Ejemplo 7a (3)	404	11,17	3,65	357,7	1,130
Ejemplo 7b (1)	413	11,25	4,66	463,2	0,890
Ejemplo 7b (2)	451	11,21	5,00	493,5	0,910
Ejemplo 7b (3)	437	11,22	4,82	476,6	0,920
Alavert® ¹ Comprimido 1	305,67	9,68	3,67	270,0	1,13*
Alavert® ¹ Comprimido 2	296,50	9,71	3,65	270,0	1,10*
Alavert® ¹ Comprimido 3	294,81	9,71	3,63	269,0	1,10*

* Los comprimidos de Alavert tienen bordes biselados que bajan ligeramente el volumen. Por lo tanto, Alavert® Loratidine Orally Disintegrating Tablets también se midió la densidad utilizando un procedimiento de desplazamiento de volumen, en el que los comprimidos se colocaron en un volumen de aceite mineral. La densidad de 3 comprimidos de Alavert se midió a 1,6, 1,2 y 1,5 mg/mm³ utilizando este procedimiento.

Como se muestra en la tabla 8, los comprimidos de TDO de la presente invención (Ejemplos 3, 4 y 5) tienen densidades que varían de 0,541 a 0,635 mg/mm³, que eran mucho más bajas que los comprimidos masticables comparativas de los Ejemplos 6 y 7 (que tienen densidades que oscilan entre 0,890 - 1,240 mg/mm³) y los comprimidos que se disgregan por vía oral Alavert® (que tienen densidades que oscilan entre 1,10–1,6 mg/mm³). Por lo tanto, los comprimidos de TDO de la presente invención, por lo tanto, tenían densidades de aproximadamente la mitad de la de los ejemplos comparativos.

Ejemplo 9: Prueba de disgregación que utiliza el analizador de textura TA XT Plus

La siguiente prueba se realizó utilizando el analizador de textura TA XT Plus, disponible en el mercado en Texture Technologies en Scarsdale, NY. El analizador de textura estaba equipado con una sonda TA-55 y se ajustó a una velocidad de sonda de 0,1 mm/s. El comprimido individual se colocó en un cilindro graduado de 5 mm y se colocó sobre el eje corto. Se aplicaron 20 gramos de fuerza a el comprimido a través de la sonda de 5 mm. Se aplicó la fuerza y en aprox. Se añadieron 10 ml de agua desionizada a 25 °C para cubrir el comprimido. La fuerza se analizó a lo largo del tiempo y se analizaron los siguientes comprimidos: los comprimidos del Ejemplo 6a y los comprimidos del Ejemplo 3. Los comprimidos de la presente invención (Ejemplo 3) se desintegraron inmediatamente después de la adición del agua según lo indicado por la distancia de la sonda. que aumentó de 0 mm a más de 1 mm entre 10 y 20 segundos. Los comprimidos del Ejemplo 6a, que eran representativas de los comprimidos masticables, se desintegraron en 84,30 segundos a partir de la adición de agua según se midió por el cambio en la pendiente en el

anализador de textura, donde los comprimidos del Ejemplo 3 se desintegraron completamente en 6,99 segundos. La adición de agua.

Ejemplo 10: Preparación de núcleos de comprimidos y comprimidos sinterizados que contienen paracetamol

Los núcleos de comprimidos de la Tabla 9 se preparan como sigue. Partes iguales de sucralosa, ácido tartárico, sabor a fresa, maltodextrina y sorbitol en polvo Sorbidex P se pasan manualmente a través de una pantalla de 50 mallas. La loratadina, la mezcla de sabores, Sorbidex P y la maltodextrina de tapioca se agregan a la mezcla anterior en una botella de plástico, se mezclan de extremo a extremo durante aproximadamente tres minutos y luego se descargan. Luego, la mezcla se dosifica individualmente en un troquel de comprimido utilizando 624 mg de la mezcla por comprimido.

Una porción de la mezcla de polvo del Ejemplo 1 se coloca en un bloque de matriz cerámico o aislante de teflón eléctricamente aislante de aproximadamente 1,1 "de diámetro y 0,175" de espesor. Luego, la mezcla de polvo es apisonada entre una herramienta de formación de metal superior e inferior en una forma que se adapta a la superficie de las herramientas de formación. La presión de apisonamiento suele estar entre 10 y aproximadamente 100 psi de presión. Las herramientas de conformación, el bloque de matriz y la forma del comprimido se colocan entre el electrodo superior y el electrodo inferior de una unidad de calentamiento de RF. El electrodo superior se pone en contacto con la herramienta de conformación superior y el electrodo inferior se pone en contacto con la herramienta de conformación inferior. La unidad de calentamiento de RF se energiza durante 2 segundos. Después de enfriar, la forma farmacéutica del comprimido resultante se expulsa del bloque del troquel utilizando la herramienta de formación inferior.

Tabla 9: Formulación de la forma de la dosis de Loratidine 10 mg

Material	G/Lote	mg/comp.	Peso %
Dextrosa monohidrato, Polvo fino	33,86	118,51	33,86
Mezcla de aromas ²	5,88	20,58	5,88
Sorbidex P ¹ (polvo de sorbitol)	33,86	118,51	33,86
Loratadina	2,86	10,0	2,86
Tapioca Maltodextrina (N-Zorbit M ³)	23,53	82,36	23,53
TOTAL	100,0	350,0	100,0

¹: Disponible en el mercado en Cargill Corporation in Wayzata, Minnesota
²: Contiene partes iguales de sabor a crema de fresa, sucralosa, ácido tartárico, maltodextrina, Sorbidex P (polvo de sorbitol).
³: Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ

Ejemplo 11: Preparación de un comprimido de disgregación oral de dos capas

Un comprimido de disgregación oral de dos capas que tiene loratadina en una capa y difenhidramina en la otra capa se fabrica de la siguiente manera. 265,58 mg de la mezcla de polvo que contiene loratadina de la Tabla 1 se colocan en la cavidad de formación y se apisonan. Luego se agregan 360,073 mg de la mezcla de polvo que contiene difenhidramina de la Tabla 2 a la cavidad de formación y se manipulan para crear un comprimido de 625,65 mg. Luego, la cavidad se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de disgregación oral y posteriormente se retira de la placa de la matriz.

Ejemplo 12: Preparación de un comprimido de disgregación oral de placebo de dos capas (TDO)

Un comprimido de placebo de disgregación oral de dos capas con colorante en una capa y sin colorante en la otra capa se fabrica de la siguiente manera. 90,0 mg de la mezcla de polvo que contiene el colorante de la Tabla 10 se colocan en la cavidad de conformación y se aprietan ligeramente. Luego se agregan 90,0 mg de la mezcla de polvo sin colorante de la Tabla 11 a la cavidad de conformación y se apisonan. Luego, la cavidad se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 2 durante aproximadamente 2 a 5 segundos para formar el comprimido de disgregación oral a 180,0 mg y posteriormente se retira de la placa de la matriz.

ES 2 699 195 T3

Tabla 10: Capa 1 del TDO placebo de dos capas

Material	G/Lote	mg/capa de comp.	Peso %
Dextrosa monohidrato, Polvo fino	57,020	51,318	57,020
Sucralosa	0,473	0,426	0,473
Pimienta aroma a menta ¹	2,100	1,890	2,100
Aroma a vainilla ¹	0,900	0,810	0,900
a	20,883	18,795	20,883
Tapioca Maltodextrina (N-Zorbit M ²)	18,444	16,600	18,444
Colorante Blue #1 Al Lake	0,060	0,0540	0,060
Colorante Yellow #10 Al Lake	0,120	0,108	0,120
TOTAL	100,0	90,00	100,0
¹ : Disponible en el mercado en la International Flavors and Fragrances Corporation en Hazlet, NJ ² : Disponible en el mercado en National Starch in Bridgewater, NJ			

Tabla 11: Capa 2 del TDO placebo de dos capas

Material	G/Lote	mg/capa de comp.	Peso %
Dextrosa monohidrato, polvo fino	57,123	51,411	57,123
Sucralosa	0,474	0,427	0,474
Pimienta aroma a menta	2,100	1,890	2,100
Aroma a vainilla	0,900	0,810	0,900
Propilenglicol 4000	20,921	18,829	20,921
Tapioca Maltodextrina (N-Zorbit M)	18,482	16,634	18,482
TOTAL	100,0	90,0	100,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa, en el que:
- (i) dicha primera capa comprende un agente farmacéuticamente activo y la composición de dicha primera capa es diferente de la composición de dicha segunda capa;
- 10 (ii) dicho comprimido tiene una densidad inferior a 0,8 g/cc; y
- (iii) dicho comprimido se disgrega en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos.
2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicha segunda capa comprende un agente farmacéuticamente activo.
- 15 3. El comprimido de la reivindicación 2, en el que dicha primera capa no comprende el mismo agente farmacéuticamente activo que dicha segunda capa.
4. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicha primera capa se disgrega al menos dos veces más rápido que dicha segunda capa.
- 20 5. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el color de dicha primera capa es diferente del color de dicha segunda capa.
6. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el sabor de dicha primera capa es diferente del sabor de dicha segunda capa.
- 25 7. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido comprende una tercera capa, en el que la composición de dicha tercera capa es diferente de la composición de dicha primera capa y dicha segunda capa.
- 30 8. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido cumple con los criterios para disgregar los comprimidos por vía oral, según se define en la guía preliminar de la Administración de Alimentos y Medicamentos, publicada en abril de 2007.
- 35 9. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene una densidad inferior a 0,7 g/cc.
10. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho aglutinante comprende polietilenglicol que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 100 micrómetros.
- 40 11. El comprimido de la reivindicación 1, en el que dicho comprimido comprende menos del 1 por ciento, en peso, de superdisgregante.
12. Un proceso para fabricar un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa, comprendiendo dicho procedimiento:
- 45 añadir una primera mezcla de polvo a una placa de matriz, en donde dicha primera mezcla de polvo comprende un agente farmacéuticamente activo y un aglutinante;
- añadir una segunda mezcla de polvo a dicha placa de matriz, en donde dicha segunda mezcla de polvo comprende un aglutinante y en donde la composición de dicha segunda mezcla de polvo es diferente de la composición de dicha primera mezcla en polvo;
- 50 compactar una primera mezcla de polvo y una segunda mezcla de polvo en dicha placa de matriz para formar una forma de comprimido; y
- aplicar energía a dicha forma de comprimido durante un período de tiempo suficiente para activar dichos aglutinantes dentro de dicha forma de comprimido para fusionar dicha forma de comprimido en dicho comprimido, de manera que dicho comprimido tenga una densidad inferior a 0,8 g/cc y dicho comprimido se desintegre en la boca
- 55 cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos.
13. El proceso de la reivindicación 12, en el que dicho aglutinante dentro de dicha primera mezcla de polvo y dicho aglutinante dentro de dicha segunda mezcla de polvo son materiales fundibles que tienen un punto de fusión de 30 °C a 140 °C y dicha forma de comprimido se expone a dicha energía para un período de tiempo suficiente para fundir o ablandar dichos aglutinantes.
- 60 14. El proceso de la reivindicación 12, en el que dicho aglutinante dentro de dicha primera mezcla de polvo es un aglutinante fundible por RF, y dicha forma de comprimido se expone a energía de RF durante un período de tiempo suficiente para fundir o ablandar dicho aglutinante fundible por RF o,
- 65 en el que dicha primera mezcla de polvo comprende un material que se puede calentar por RF, y dicha forma de comprimido se expone a energía de RF durante un período de tiempo suficiente para calentar dicho material que se

puede calentarse por RF de tal manera que dicho material que se puede calentarse por RF derrita o ablanda dicho aglutinante dentro de dicha primera mezcla de polvo o,
en el que dicho aglutinante dentro de dicha primera mezcla de polvo y dicho aglutinante dentro de dicha segunda mezcla de polvo son materiales de unión que activan agua, dicha primera mezcla de polvo y dicha segunda mezcla de polvo comprenden además materiales que contienen agua, y dicha forma de comprimido se expone a dicha energía para un período de tiempo suficiente para calentar los materiales que contienen agua por encima de su temperatura de deshidratación o,
en el que dicha primera mezcla de polvo comprende partículas que comprenden dicho primer agente farmacéuticamente activo en donde dichas partículas están recubiertas con dicho aglutinante o,
en el que dicho proceso comprende compactar dicha primera mezcla de polvo antes de añadir dicha segunda mezcla de polvo a dicha placa de matriz o,
en el que la superficie de dicho comprimido está expuesta además a energía infrarroja en donde la mayoría de la longitud de onda de dicha energía infrarroja es de 0,5 a 5 micrómetros.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1A

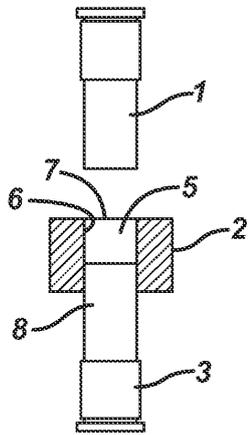


FIG. 1B

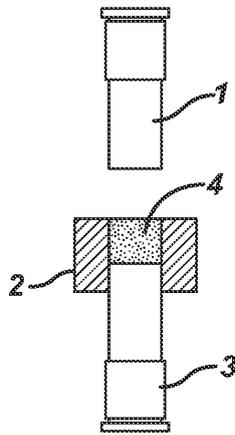


FIG. 1C

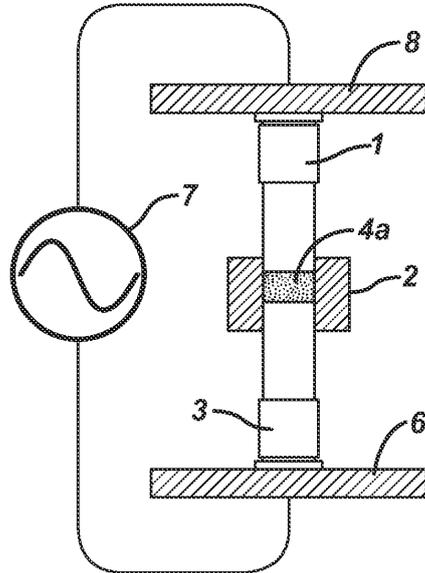


FIG. 1D

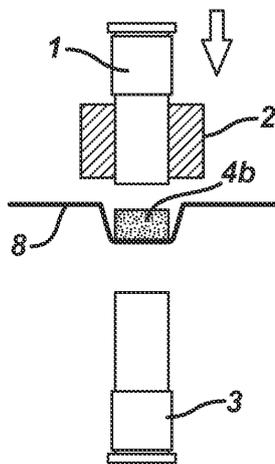


FIG. 1E

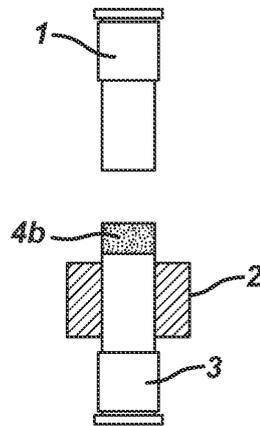
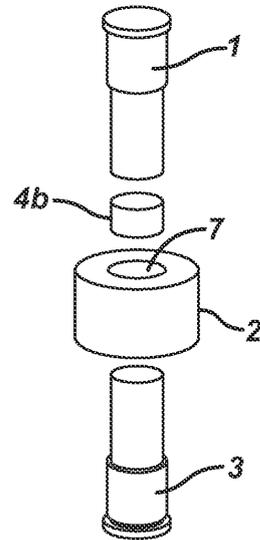


FIG. 1F



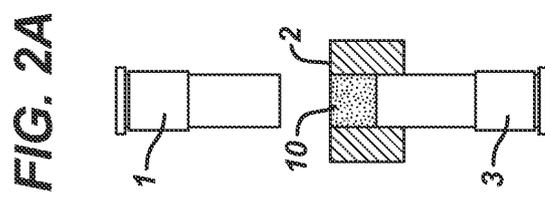
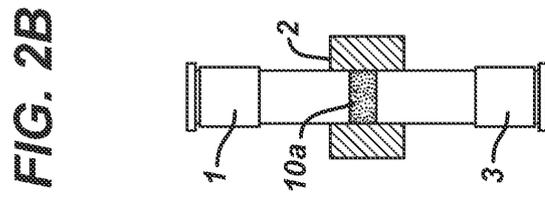
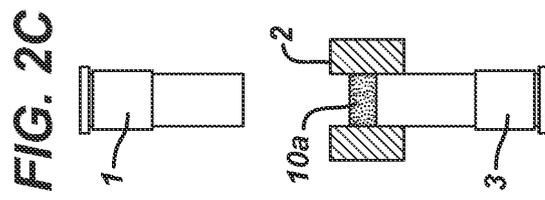
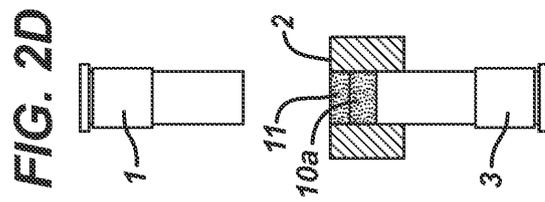
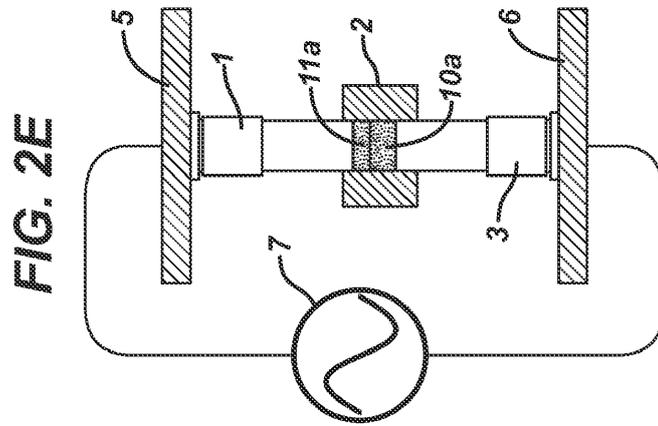


FIG. 2F

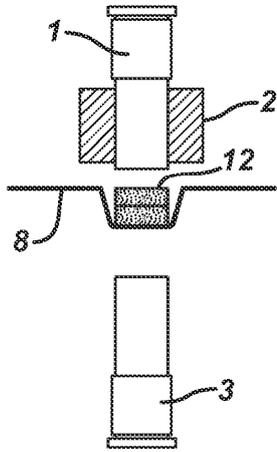


FIG. 2G

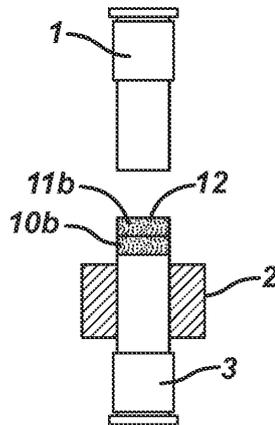
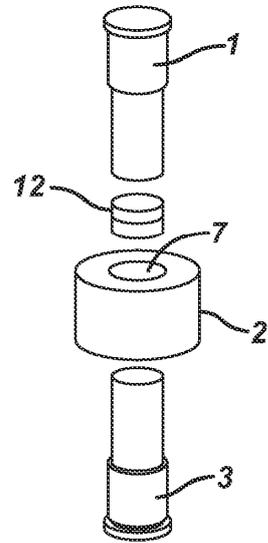


FIG. 2H



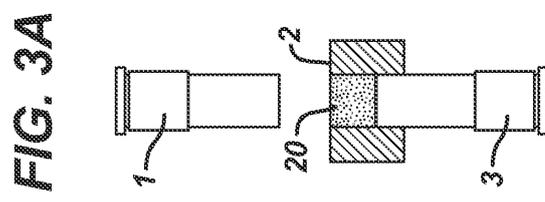
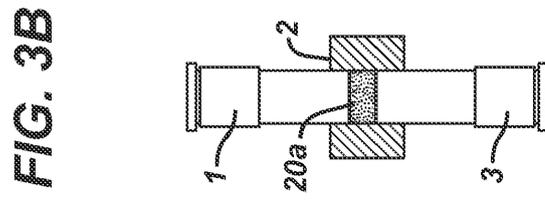
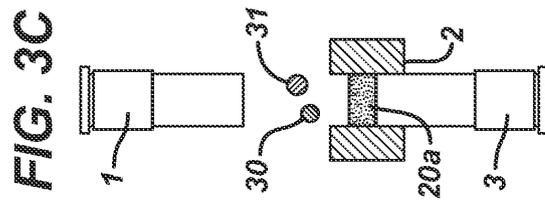
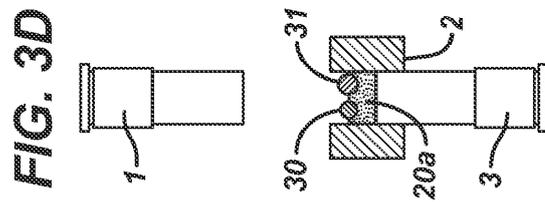
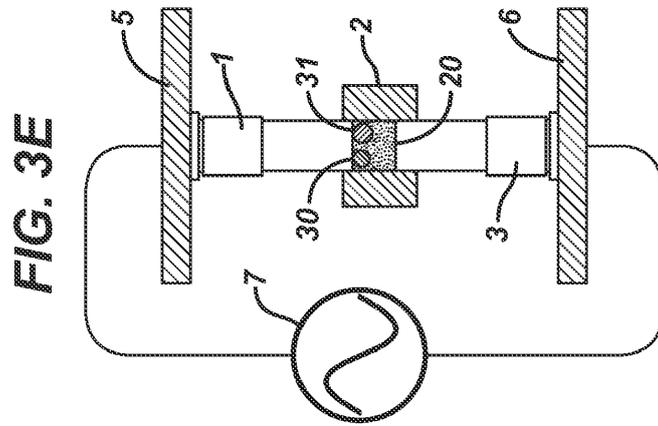


FIG. 3F

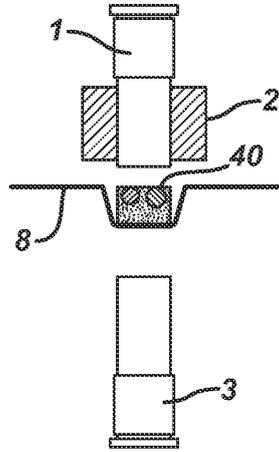


FIG. 3G

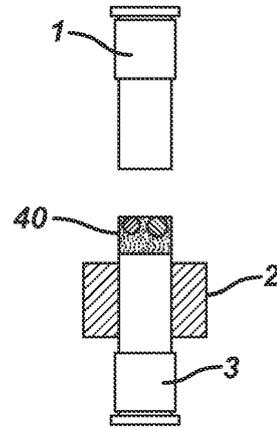


FIG. 4A

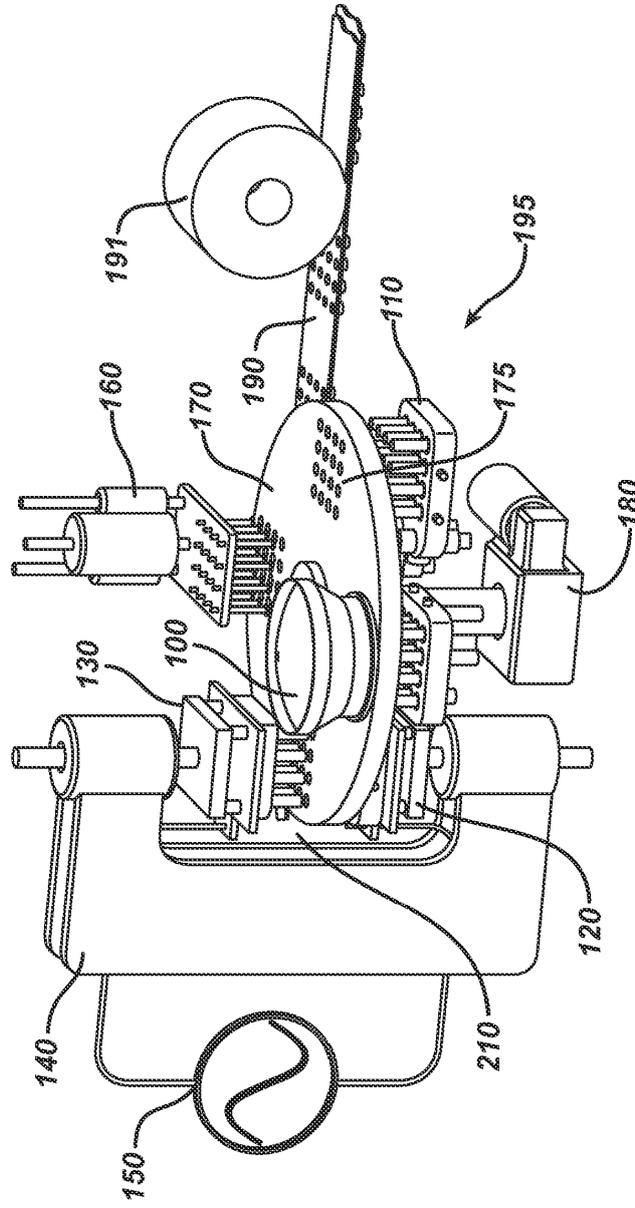


FIG. 4B

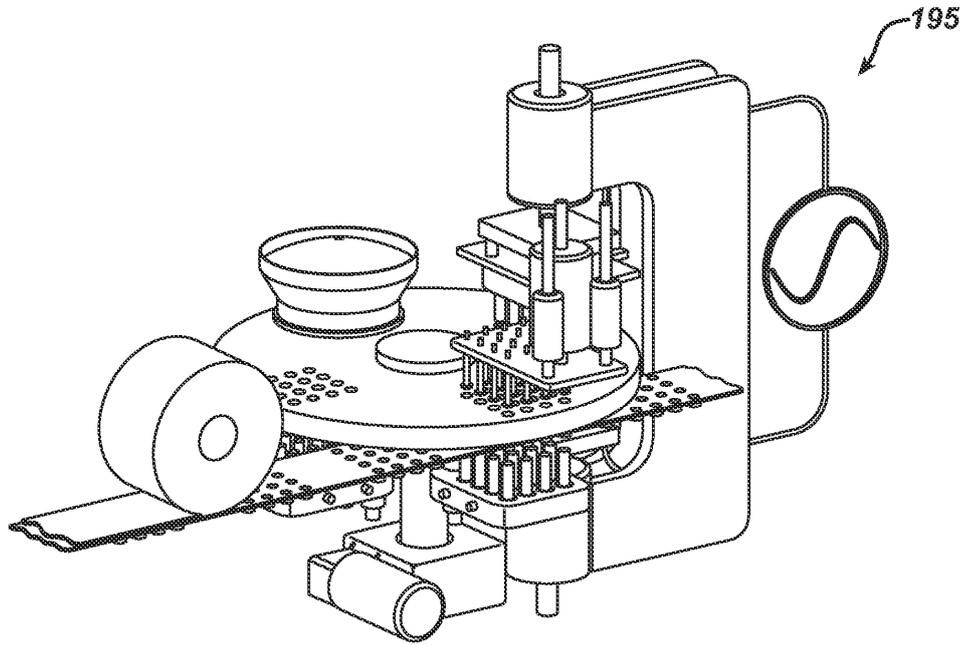


FIG. 5A

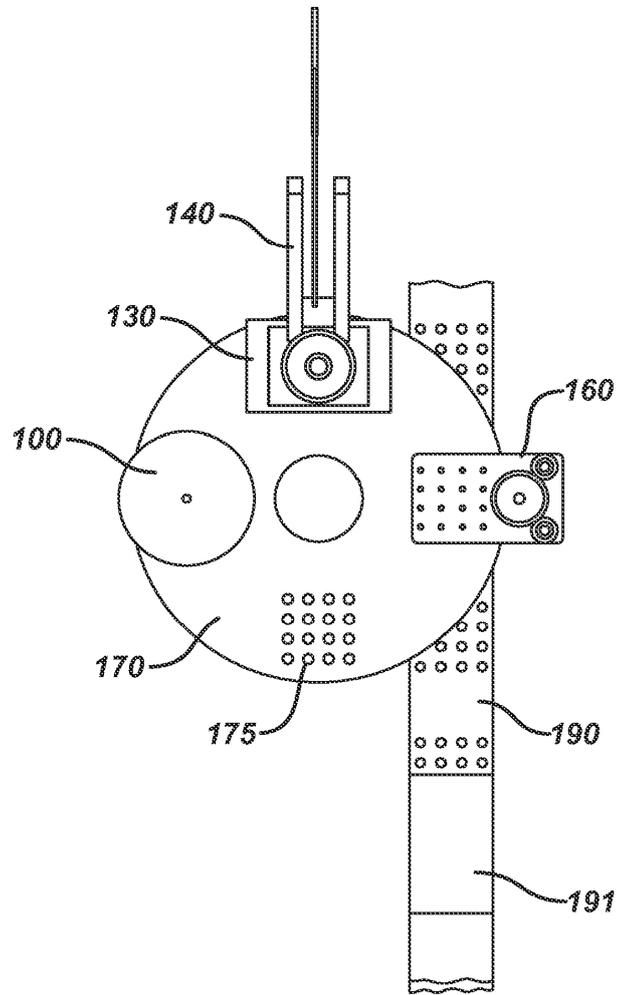


FIG. 5B

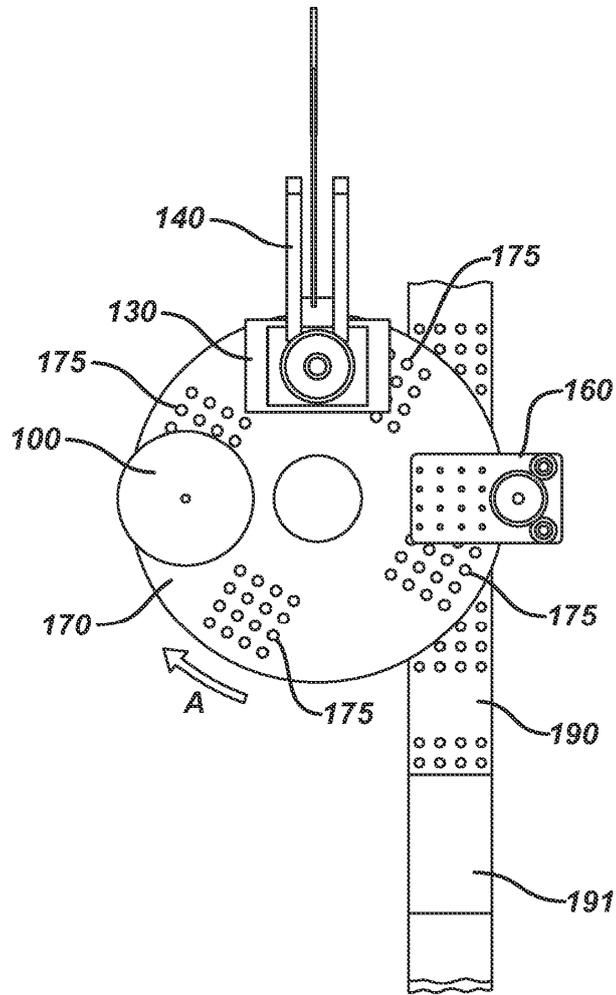


FIG. 6A

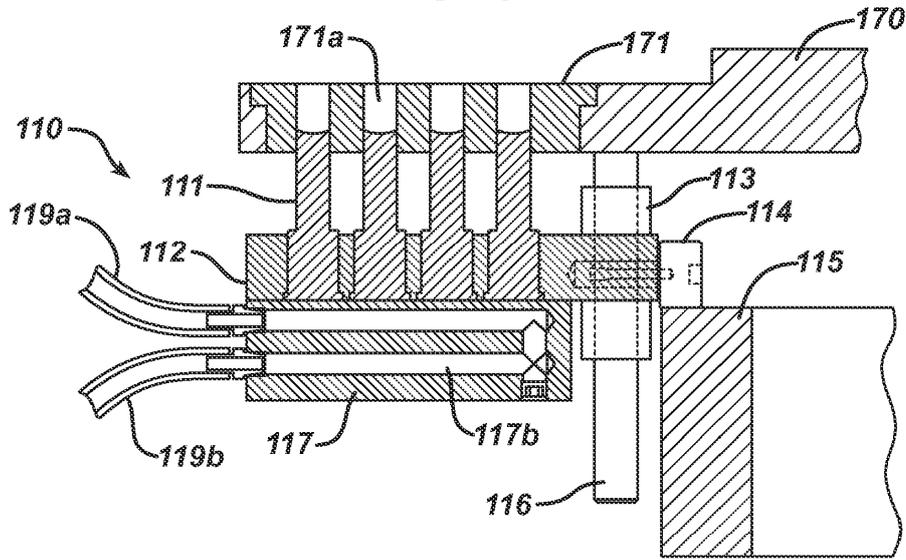


FIG. 6B

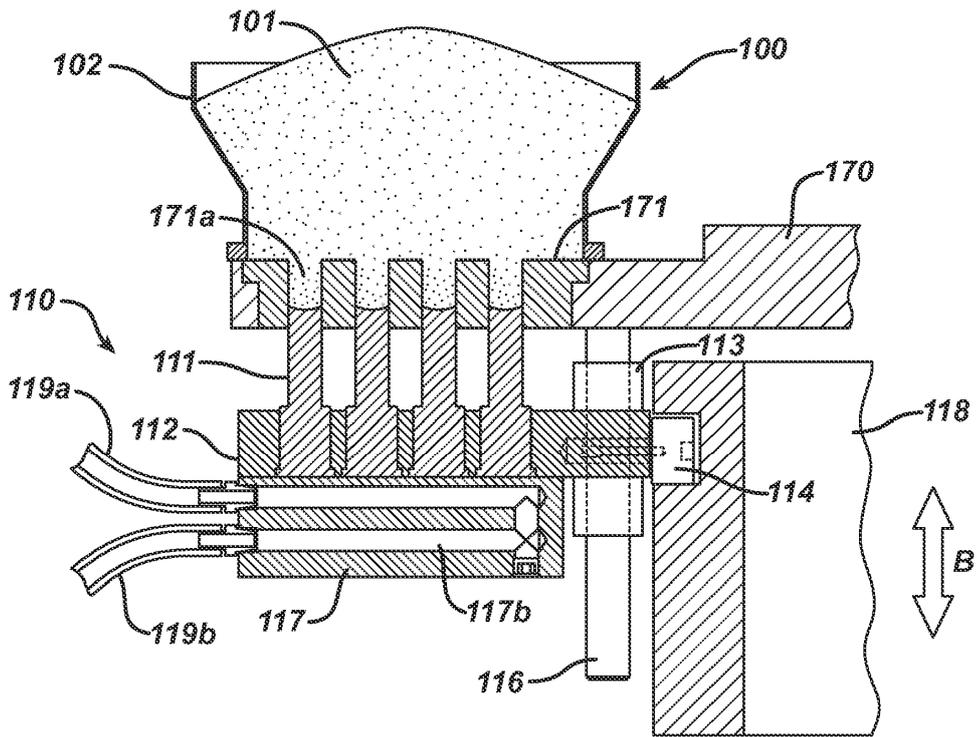


FIG. 7

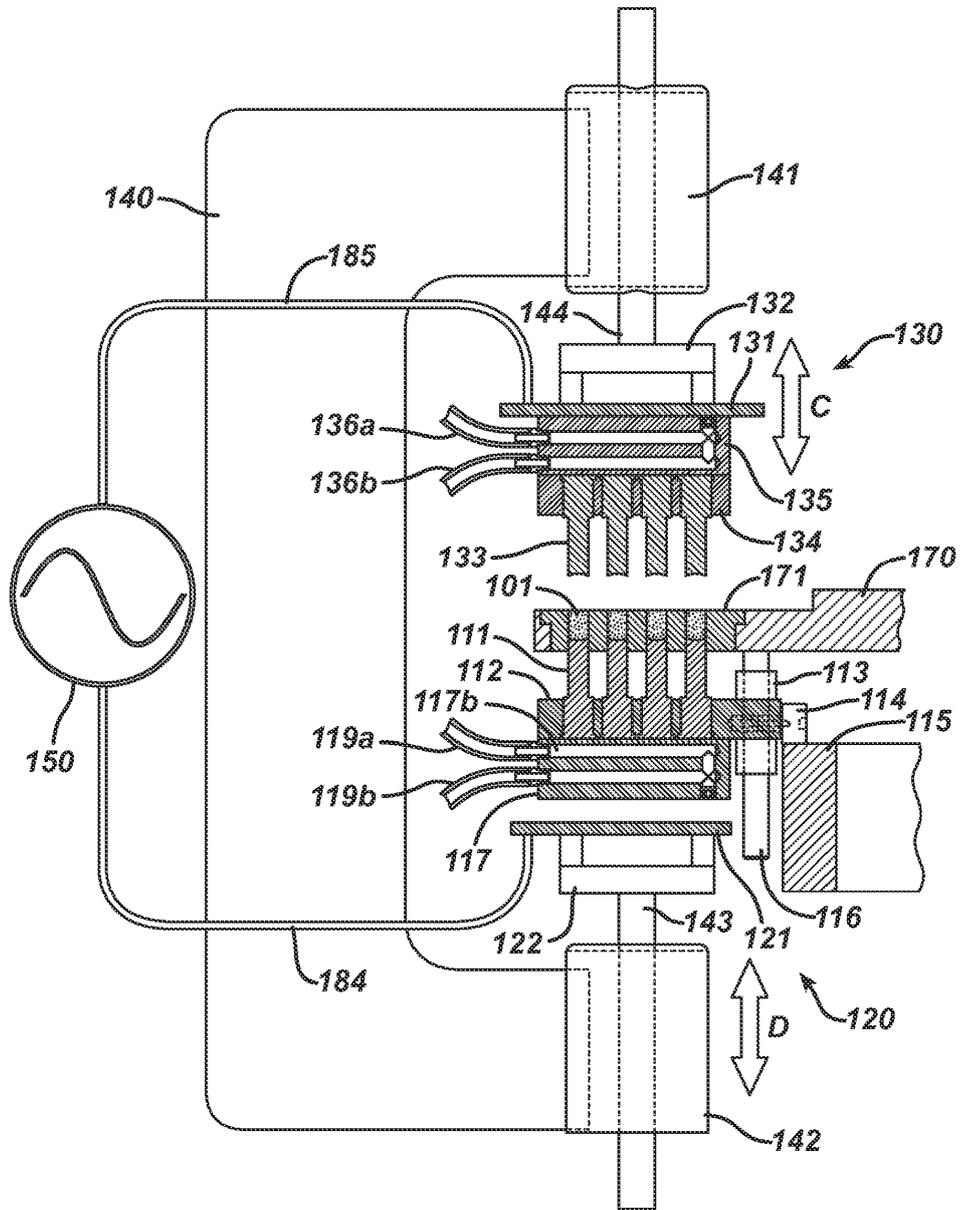


FIG. 8

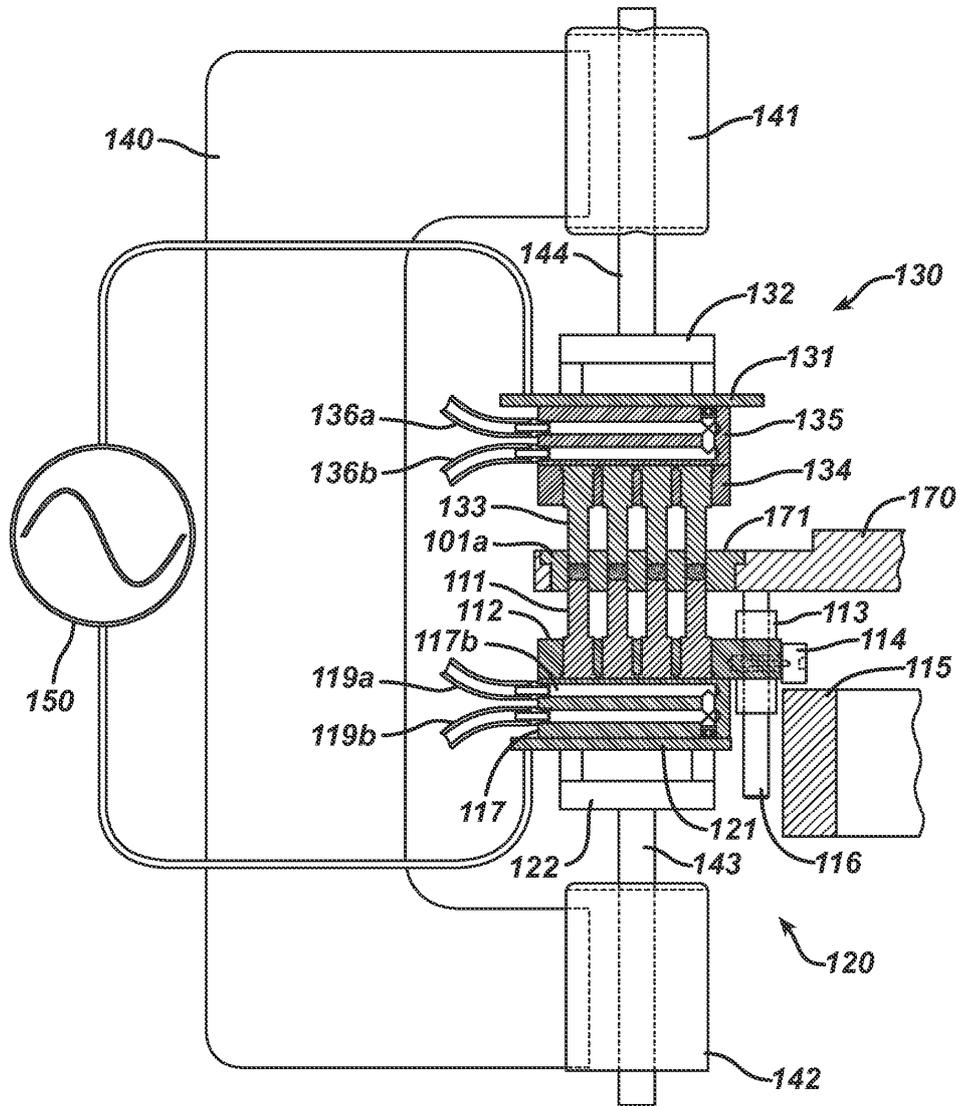


FIG. 9

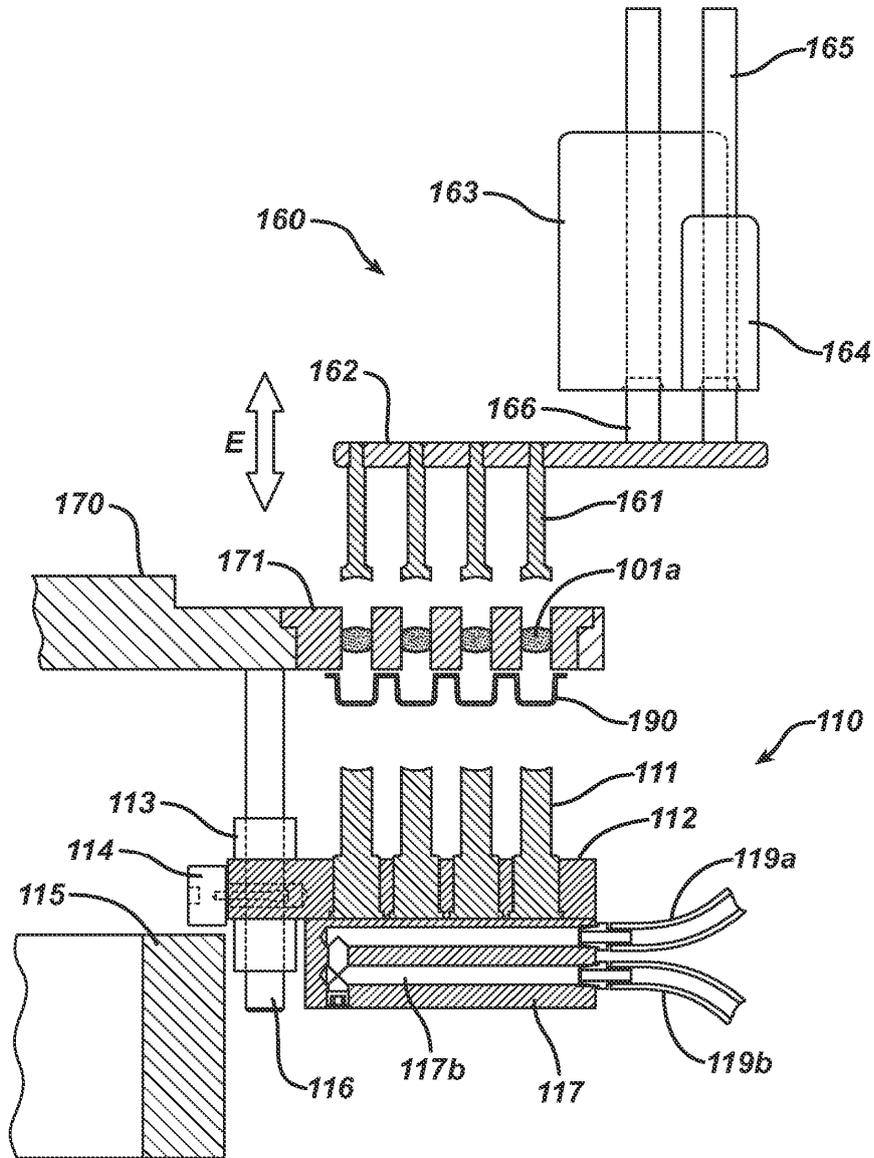


FIG. 10

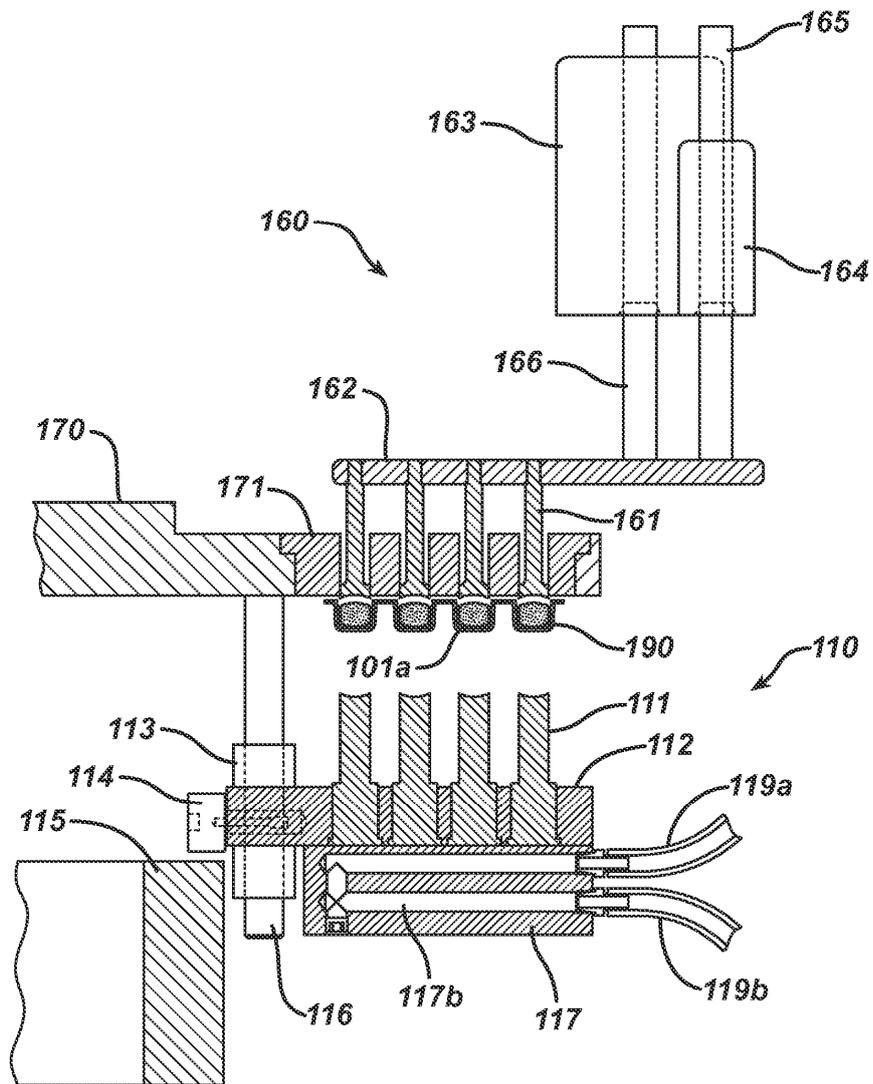


FIG. 11A

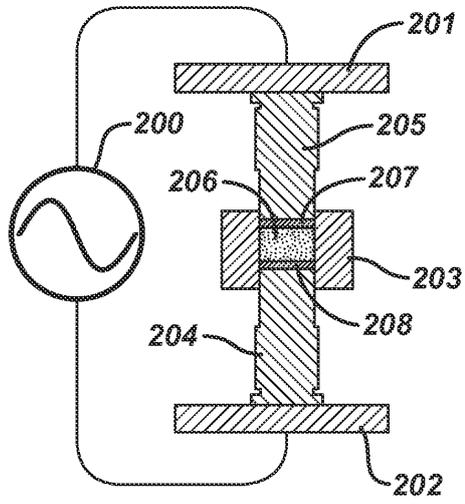


FIG. 11B

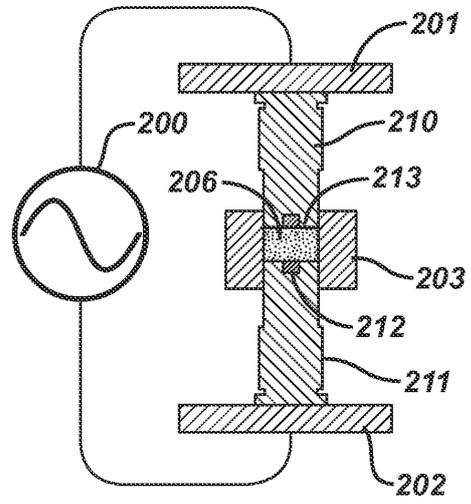


FIG. 11C

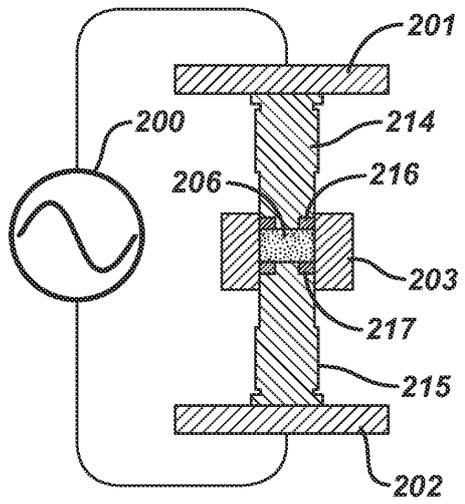


FIG. 11D

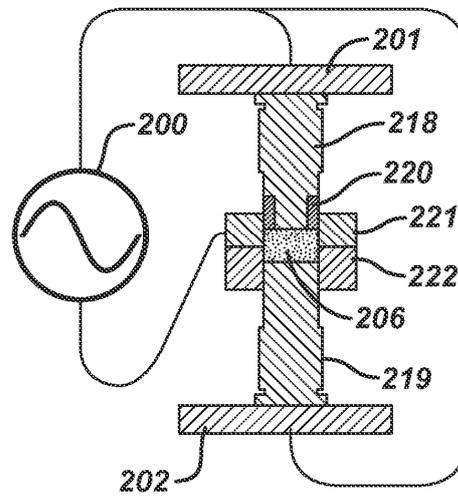


FIG. 12A

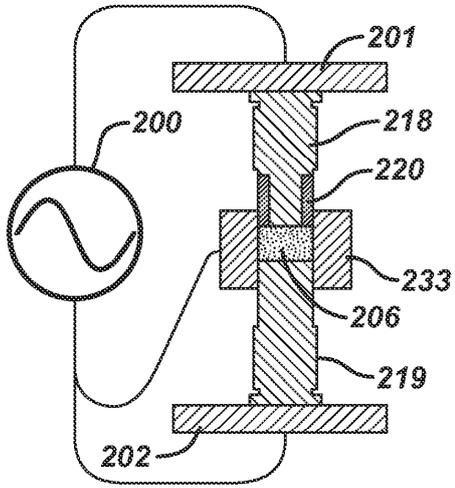


FIG. 12B

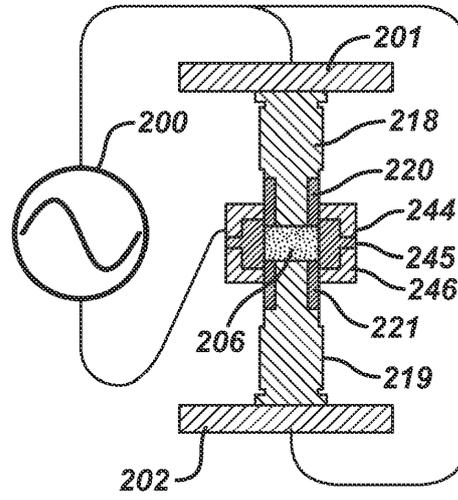


FIG. 12C

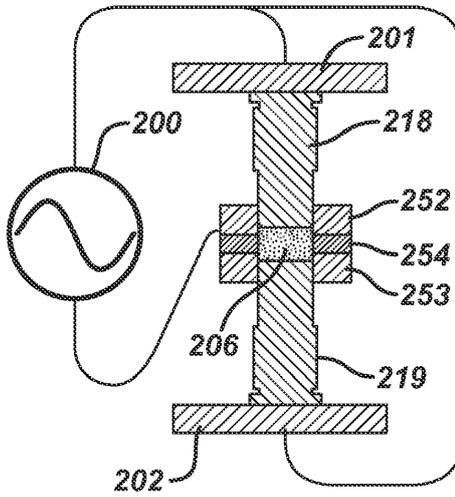


FIG. 12D

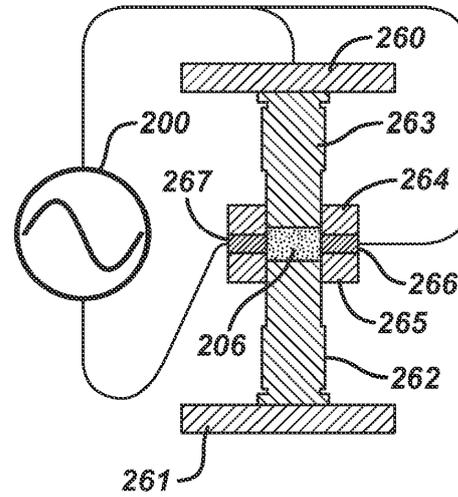


FIG. 13A

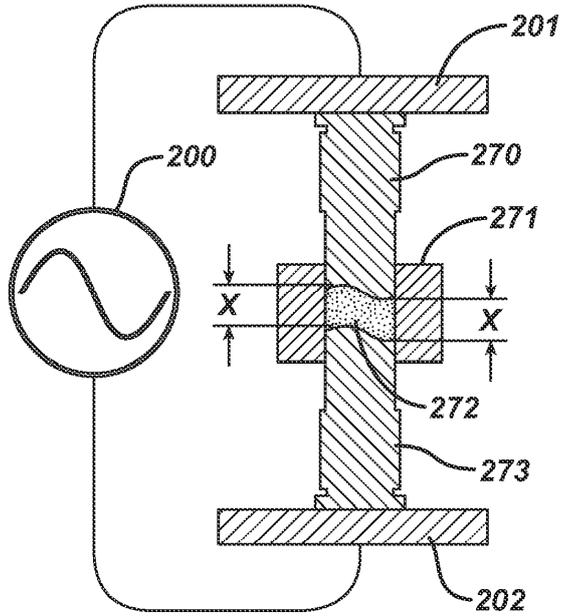


FIG. 13B

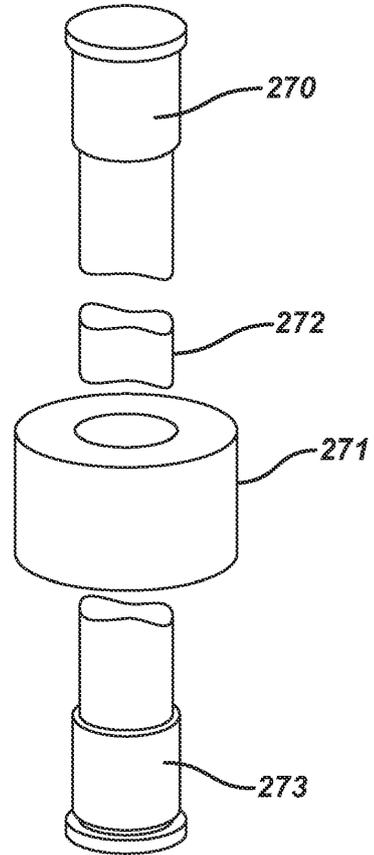


FIG. 14

