

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 323**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/50</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/137</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/138</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/167</b>	(2006.01)
<b>B01J 2/18</b>	(2006.01)
<b>B01J 2/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2015 PCT/US2015/010647**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15105992**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2015 E 15701619 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3091966**

54 Título: **Método para la fabricación de un comprimido mediante radiofrecuencia y partículas recubiertas con pérdida**

30 Prioridad:

**10.01.2014 US 201461925713 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SZYMCZAK, CHRISTOPHER E.;  
DAVE, VIPUL;  
MCNALLY, GERARD P.;  
COCHRAN, DAVID B.;  
KOLL, GREGORY y  
ULRICH, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 750 323 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**

Método para la fabricación de un comprimido mediante radiofrecuencia y partículas recubiertas con pérdida

**5 Antecedentes de la invención**

5 [0001] Los productos farmacéuticos destinados a la administración oral se proporcionan típicamente en forma de  
10 tabletas. Los comprimidos pueden tragarse enteros, masticarse en la boca o desintegrarse en la cavidad oral. Las  
15 tabletas blandas que se mastican o se disuelven en la boca a menudo se emplean en la administración de productos  
farmacéuticos donde no es práctico proporcionar una tableta para tragarla entera. Con las tabletas masticables, el  
acto de masticar ayuda a romper las partículas de la tableta a medida que la tableta se desintegra y puede aumentar  
la velocidad de absorción por el tracto digestivo. Las tabletas blandas también son ventajosas cuando es deseable  
hacer que un agente farmacéuticamente activo esté disponible por vía tópica en la boca o la garganta para efectos  
locales y/o absorción sistémica. Las tabletas blandas también se utilizan para mejorar la administración de  
medicamentos en pacientes pediátricos y geriátricos. Las tabletas blandas diseñadas para desintegrarse en la boca  
antes de tragar son particularmente útiles para mejorar el cumplimiento de los pacientes pediátricos.

20 [0002] Generalmente, los comprimidos blandos se hacen por compactación de una mezcla de ingredientes en polvo  
y típicamente incluyen un agente farmacéuticamente activo, aromatizantes y/o aglutinantes. La mezcla de polvo se  
alimenta típicamente a la cavidad de un troquel de una prensa de tabletas y se forma una tableta aplicando presión.  
La dureza de la tableta resultante es una función directa de la presión de compactación empleada y la compatibilidad  
de los ingredientes en la formulación. Se puede preparar una tableta más blanda, que tenga una mordida más fácil,  
empleando presiones de compactación reducidas. La tableta resultante es más suave, pero también más frágil,  
quebradiza y fácil de astillar, y de manera desventajosa puede implicar pasos de procesamiento complejos y costosos.  
25 Los ejemplos de tabletas blandas diseñadas para desintegrarse en la boca sin masticar se describen en las patentes  
de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 5,464,632, 5,223,264, 5,178,878, 6,589,554 y 6,224,905.

30 [0003] Hay una necesidad de tabletas masticables estéticamente agradable y de disolución oral que utilizan métodos  
de fabricación comercialmente eficientes. Las tabletas de desintegración oral se pueden preparar por compresión  
(véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5223264 y 5178878), pero estas tabletas pueden  
tener una alta densidad y, por lo tanto, pueden demorar hasta 20 a 30 segundos en desintegrarse completamente en  
la boca. Las tabletas liofilizadas que se desintegran por vía oral (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N<sup>os</sup>  
6509040, 5976577, 5738875 y 5631023) tienden a ser menos densas y, por lo tanto, se desintegran más rápidamente.  
35 Sin embargo, estas tabletas requieren mucho tiempo para hacer una tableta, y el proceso de liofilización de la  
formulación de la tableta directamente en el paquete de blister de dosis unitaria produce una forma de dosificación  
que se forma en una sola cara. La cantidad de carga de drogas en este proceso de liofilización también es limitada.

40 [0004] La presente invención se refiere a un nuevo proceso para las tabletas de fabricación, tales como comprimidos  
de desintegración oral ("ODT") que utilizan partículas con pérdida recubiertas donde el recubrimiento con pérdidas  
comprende un activador que se utiliza para sinterizar a las partículas para formar el comprimido. A medida que este  
proceso concentra el activador en la superficie de la partícula, se puede reducir la cantidad de activador agregado a  
la tableta y se puede mejorar la sinterización de partículas, lo que resulta en propiedades de la tableta tales como  
friabilidad mejorada, mejor sensación en la boca, desintegración más rápida, mayor carga de agente  
45 farmacéuticamente activo y/o tiempo de fabricación más corto en comparación con las tabletas producidas por otros  
procesos similares, tales como las solicitudes de patente de EE.UU. N<sup>os</sup> 2009/0060983, 2011/0071184 y  
2013/0295175 como se establece en este documento.

50 [0005] El documento WO 2004/110413 A1 describe una composición para medicina con recubrimiento entérico de  
extracto de muérdago que contiene lectina. El documento WO 2009/022670 A1 describe una tableta que comprende  
una sustancia fisiológicamente activa inestable al ácido, que se dice que tiene la misma dureza que una tableta  
convencional. El documento WO2013/166131 A2 describe un proceso para la fabricación de una tableta de  
desintegración oral en la que dos ingredientes se fusionan usando energía de radiofrecuencia a frecuencias de 1 MHz  
a 100 MHz.

**55 Sumario de la invención**

60 [0006] La presente invención caracteriza un procedimiento para fabricar un comprimido que comprende al menos un  
agente farmacéuticamente activo, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar energía de radiofrecuencia a  
frecuencias de 1 MHz a 100 MHz a una mezcla en polvo para sinterizar dicha combinación de polvos en dicho  
comprimido, en donde dicha mezcla en polvo comprende partículas recubiertas con pérdida y dicho al menos un  
agente farmacéuticamente activo, en donde dichas partículas recubiertas con pérdida comprenden un sustrato que  
está recubierto al menos parcialmente con un recubrimiento con pérdida que comprende al menos un activador, en el  
que dicho sustrato tiene un valor Q mayor que 100 y dicho activador tiene un valor Q de menos de 75.

65 [0007] En un aspecto adicional, el  
valor Q del activador es menor que la mitad del valor Q del sustrato.

5 **[0008]** También se describe un comprimido sinterizado que comprende partículas recubiertas con pérdida y al menos un agente farmacéuticamente activo, en el que dichas partículas recubiertas con pérdida comprenden un sustrato que está al menos parcialmente recubierto con un recubrimiento con pérdida que comprende al menos un activador, en el que dicho sustrato tiene un valor Q superior a 100 y dicho activador tiene un valor Q de menos de 75.

10 **[0009]** También se describe un comprimido sinterizado que comprende partículas recubiertas con pérdida y al menos un agente farmacéuticamente activo, en el que dichas partículas recubiertas con pérdida comprenden un sustrato que está en menos parcialmente recubierto con un recubrimiento con pérdida que comprende al menos un activador, en el que el valor Q del activador es inferior a la mitad del valor Q del sustrato.

**[0010]** Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y las reivindicaciones.

15 **Descripción detallada de la invención**

**[0011]** Se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Las siguientes realizaciones específicas pueden interpretarse como meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la divulgación de ninguna manera.

20 **[0012]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece la invención. Como se usa en este documento, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

25 **[0013]** Como se discutió anteriormente, en un aspecto, la presente invención dispone de:

Mezcla de polvo

30 **[0014]** En una realización, el comprimido se fabrica mediante la aplicación de energía de radiofrecuencia para una mezcla en polvo que contiene al menos un agente farmacéuticamente activo (como se discute en el presente documento), partículas recubiertas con pérdidas (como se discute en el presente documento), y, opcionalmente, otros excipientes adecuados. En una realización, dicho al menos un agente farmacéuticamente activo está contenido dentro de partículas separadas dentro de la mezcla de polvo. En una realización, dicho al menos un agente farmacéuticamente activo está contenido dentro de las partículas recubiertas con pérdida.

35 **[0015]** En una realización, la mezcla de polvo/comprimido comprende al menos 20%, en peso, de dichas partículas revestidas con pérdida, tal como al menos 50%, en peso, tal como al menos 70%, en peso.

40 **[0016]** Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, rellenos, captadores de agua, deslizantes, edulcorantes, aromatizantes y aromáticos, antioxidantes, conservantes, potenciadores de la textura, colorantes y mezclas de los mismos. Uno o más de los ingredientes anteriores pueden estar presentes en la misma partícula de la mezcla en polvo.

45 **[0017]** Ejemplos de cargas incluyen, pero no se limitan a almidones, alcoholes de azúcar, edulcorantes a granel, polioles, polímeros y plastificantes.

50 **[0018]** En una realización, la mezcla de polvo/comprimido comprende un eliminador de agua tal como un almidón y/o una sílice. Un beneficio de la presencia de un eliminador de agua en la mezcla de polvo es que puede actuar para retener agua dentro de la mezcla de polvo después de la aplicación de energía de radiofrecuencia. Los ejemplos de almidones incluyen, pero no se limitan a, almidones vegetales tales como almidones de guisantes y maíz y almidones modificados (como almidones pregelantizados, modificados con ácido o dextrinizados) o almidones derivados (como almidones reticulados, acetilados e hidroxialquil). Los ejemplos de sílices incluyen sílices de humo como las sílices Syloid® FP de Grace (Columbia, Maryland, EE.UU.), Arcillas como bentonita, veegum y neusilina. En una realización, la mezcla/tableta en polvo comprende de aproximadamente el 0,1-10% en peso de dicho depurador de agua, tal como de aproximadamente el 0,1-2% en peso.

55 **[0019]** Ejemplos de deslizantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

60 **[0020]** Ejemplos de edulcorantes para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, edulcorantes de alta intensidad, tales como azúcares sintéticos o naturales; edulcorantes artificiales como sacarina, sacarina de sodio, aspartamo, acesulfamo, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrocalcona, alitame, milaculina, monelina y stevia.

65 **[0021]** Ejemplos de sabores y aromáticos incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones con disolventes o expresiones frías de flores picadas, hojas, cáscaras o pulpa de fruta entera que contiene mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites

esenciales o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para combinar con el sabor natural de la fruta (p. ej, 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 fregadas, como limón, naranja y lima; lanza de menta, pimienta de menta, gaulteria, canela, cacao/cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, anís, nueces (p. ej, cacahuets, cocos, avellanas, castañas, nueces, nueces de cola), almendras, pasas; y partes de polvo, harina o material vegetal, incluidas partes de plantas de tabaco, por ejemplo, género Nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina y jengibre.

**[0022]** Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferoles, ácido ascórbico, piro sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato, y mezclas de los mismos.

**[0023]** Ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico, y sus mezclas.

**[0024]** Ejemplos de potenciadores de textura incluyen, pero no se limitan a, pectina, óxido de polietileno y carragenano, y mezclas de los mismos. En una realización, los potenciadores de textura se usan a niveles de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso.

**[0025]** En una realización de la invención, la mezcla en polvo tiene un tamaño medio de partícula de menos de 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 500 micras, tal como de aproximadamente 50 micras y 300 micras.

**[0026]** Como se usa en el presente documento, lo que se entiende por "sustancialmente libre" es menor que 5%, tal como menos de 1%, tal como menos de 0,1%, tal como completamente libre (p. ej., 0%).

**[0027]** En una realización, la mezcla de polvo/comprimido está sustancialmente libre de los superdesintegrantes. Los superdesintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico y povidona reticulada. Una composición sustancialmente libre de superdesintegrantes es ventajosa para mejorar la sensación en la boca y la estabilidad de la tableta debido a la menor absorción de agua.

**[0028]** En una realización, la mezcla en polvo está sustancialmente libre de lubricantes tales como estearato de magnesio o ácido esteárico. Evitar los lubricantes para tabletas es ventajoso ya que se sabe que estos materiales retardan la disolución y tienen un impacto negativo en el sabor, como la transmisión de un sabor amargo.

#### Partículas recubiertas con pérdida (no se reivindica)

**[0029]** La presente invención presenta una mezcla de polvo/comprimido que comprende partículas recubiertas con pérdida que comprende un sustrato que está al menos parcialmente recubierto con un recubrimiento con pérdida que comprende al menos un activador. Dichas partículas permiten el calentamiento controlado de la mezcla en polvo para la fabricación de la tableta sinterizada.

**[0030]** Los métodos para fabricar tales partículas recubiertas con pérdida incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento por pulverización superior, granulación por pulverización superior, recubrimiento de wurster, recubrimiento de rotor, granulación de alto cizallamiento, secado por pulverización, congelación por pulverización, extrusión de fusión en caliente, microencapsulación, recubrimiento de disco giratorio y extrusión/esferonización. En una realización, el material de revestimiento se disuelve en solución y se pulveriza sobre el sustrato. En otra realización, el revestimiento se mezcla con el sustrato y se agrega agua a la mezcla, utilizando procesos tales como granulación de alto cizallamiento o secado por pulverización. En una realización, la solución de revestimiento es acuosa que opcionalmente contiene otros disolventes.

**[0031]** En una realización, el activador es un polímero celulósico. Los polímeros celulósicos adecuados incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hipromelosa y sus mezclas. Otros activadores adecuados incluyen polisacáridos y proteínas tales como almidones, almidones modificados, almidones gelificantes e hidrocoloides; incluidos, entre otros, goma guar, carragenano, maltodextrina, inulina y polivinilpirrolidona. Aún otros activadores adecuados incluyen polímeros acrílicos tales como, pero sin limitación: metacrilatos tales como polimetilmetacrilatos; polivinilos tales como alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas, caprolactamas de polivinilo y acetatos de polivinilo; y copolímeros de los mismos, tales como copolímeros de acrilato de etilo y metacrilatos de metilo, y policiprolactonas. En una realización, el peso molecular promedio en peso del activador es menor de 360.000 daltons, tal como menos de 180.000 daltons.

**[0032]** En una realización, el sustrato (p. ej., es la forma de una partícula) se compone de materiales seleccionados a partir de almidones, azúcares, alcoholes de azúcar, fosfato dicálcico, y celulosa microcristalina. Los azúcares adecuados incluyen, entre otros, sacarosa, manosa, maltosa, lactosa, fructosa, dextrosa y monohidrato de dextrosa. Los alcoholes de azúcar adecuados incluyen, pero sin limitación, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol y maltitol. En una realización, el sustrato comprende el agente farmacéuticamente activo. En una realización, el sustrato se recubre con el primer recubrimiento antes de la adición del recubrimiento con pérdida.

**[0033]** En una realización, el tamaño medio de partícula de la partícula recubierta con pérdida es de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 micras, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 micras.

**[0034]** La partícula recubierta con pérdidas está recubierta al menos parcialmente con el recubrimiento. Lo que se entiende por al menos parcialmente recubierto es que al menos el 25% de la superficie total está cubierta con el recubrimiento, como al menos el 50%, como al menos el 75%, como el 100%. En una realización, la cantidad de activador(es) en las partículas recubiertas con pérdida es al menos aproximadamente 0,25%, en peso, de las partículas recubiertas con pérdida, como al menos aproximadamente 0,4%, en peso. En una realización, la cantidad de activador(es) en las partículas recubiertas con pérdida es de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, en peso, de las partículas recubiertas con pérdida, tal como de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, en peso, de las partículas recubiertas con pérdida, tales como de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%, en peso, de las partículas recubiertas con pérdida.

**[0035]** En una realización, la partícula recubierta con pérdida contiene agua. En esta realización, la partícula revestida con pérdida comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de agua, tal como al menos un 0,3 por ciento en peso, agua, tal como al menos un 0,5 por ciento en peso, agua cuando se mide usando la pérdida en el secado a 105°C. °C hasta que el peso de las partículas recubiertas con pérdida se haya estabilizado. En una realización, la partícula recubierta con pérdida retiene agua cuando se mide por pérdida en el secado antes de la sinterización, tal como contenido de humedad de al menos 0,1 por ciento en peso, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento, tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 por ciento, en peso.

**[0036]** En una realización, el recubrimiento comprende más de un activador, tal como dos activadores. En una realización, el recubrimiento comprende dos polímeros.

**[0037]** En una realización, el recubrimiento comprende un plastificante. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: polietilenglicol; propilenglicol; glicerina; sorbitol; citrato de tributilo; citrato de tributilo; sebecato de dibutilo; aceites vegetales tales como aceite de ricino, aceite de colza, aceite de oliva y aceite de sésamo; tensioactivos tales como polisorbatos, laurilsulfatos de sodio y dioctilsulfosuccinatos de sodio; mono acetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; encías naturales; triacetina; citrato de acetiltributilo; dietiloxalato; dietilmalato; fumarato de dietilo; dietilmalonato; ftalato de dioctilo; dibutilsuccinato; gliceroltributirato; aceite de castor hidrogenado; ácidos grasos; triglicéridos y glicéridos sustituidos. En una realización, la partícula recubierta comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento, en peso, de plastificante(s).

**[0038]** En una realización, el recubrimiento comprende un conductor iónico, tal como una sal. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sales de sodio, calcio, magnesio y potasio, tales como cloruro de sodio y citrato de sodio. En una realización, la partícula recubierta comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento, en peso, de conductor(es) de iones.

#### Valor Q

**[0039]** La propiedad de permitividad es la medida de la resistencia a la formación de un campo eléctrico. Para propósitos de comparar materiales en el aire, a menudo es conveniente describir la permitividad del material en el aire donde la permitividad se llama más específicamente "permitividad relativa" o  $\epsilon_r$ . Este es un número complejo representado por la siguiente ecuación:

$$\epsilon_r = \epsilon' - j\epsilon''$$

donde  $\epsilon'$  (la porción real del número complejo) es la constante dieléctrica (almacenamiento de energía) y  $\epsilon''$  (la porción imaginaria del número complejo) es la pérdida dieléctrica o el factor de disipación (energía disipada como calor). La relación de pérdida dieléctrica ( $\epsilon''$ ) sobre la constante dieléctrica ( $\epsilon'$ ) se denomina tangente de pérdida ( $\tan \delta$ ) o factor de potencia. Dado que los valores de tangente de pérdida para los materiales utilizados en alimentos/productos farmacéuticos son muy bajos a 27MHz, es conveniente utilizar el recíproco de pérdida de tangente o "valor Q" por lo tanto,

$$\text{Valor Q} = \epsilon' / \epsilon''$$

Para los fines de esta invención, el valor Q se calcula para la frecuencia con la que se procesará el material (p. ej., 27 MHz). El valor Q se ve afectado por propiedades físicas y químicas como la densidad (porosidad/tamaño de partícula), humedad (conductividad), temperatura y polarización molecular. Las mediciones obtenidas por este método pueden eliminar la necesidad de medir y evaluar estas propiedades de forma independiente.

**[0040]** A medida que el valor de Q se hace más pequeño, un material se calentará más fácilmente cuando se aplica un campo electromagnético externo.

**[0041]** Para los fines de la descripción de los componentes de la invención, un material que tiene un alto valor de Q (p. ej., que responde menos al campo externo) que se conoce como un "pasivante." Los pasivadores pueden servir para aislar o impedir el flujo de energía. Por el contrario, los valores de Q más bajos (p. ej., tener un flujo más alto) se denominan "activadores", ya que se permite que la energía fluya más fácilmente y haga más trabajo. Para los propósitos de describir la presente invención, los pasivadores tienen valores de Q mayores que aproximadamente 100 (como mayores que 200 o mayores que 300), mientras que los activadores tienen valores de Q menores que 75 (como menores que 50).

**[0042]** El valor de Q para varios materiales se recita continuación en la Tabla 1. Los valores Q se midieron usando una línea ranurada HP 805C como soporte de muestra (carro eliminado) conectado a Agilent N5230C PNA-L a los puertos A y B (modo de transmisión). El soporte de la muestra y los cables coaxiales con conectores de tipo N se calibran a temperatura ambiente utilizando 8592-60008 E-cal para eliminar el error en la medición de pérdida encontrado en las líneas coaxiales/soporte de la muestra. Este proceso se conoce como el "Método de línea ranurada". A menos que se indique lo contrario, el método de línea ranurada se usó para el cálculo de e', e'' y el valor Q en este documento con el rango de frecuencia establecido en 26-28 MHz (resolución de 31 puntos) y los valores de e' y e'' se registraron a partir del punto de datos de 27 MHz.

Tabla 1

Material	Función	e'	e''	Tangente de pérdida	Valor Q
Hidroxietilcelulosa (Natrosol L250), LOD=4.1%	activador	2,0937	0,1574	0,0752	13
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF), LOD=2.3%	activador	1,7225	0,0972	0,0564	18
Hidroxipropilcelulosa (Klucel ELF), LOD=1.6%	activador	1,6404	0,0769	0,0469	21
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF), LOD=1.8%	activador	1,5964	0,0723	0,0453	22
Hidroxipropilcelulosa (Klucel JF), LOD=1.8%	activador	1,6248	0,0739	0,0455	22
Hidroxipropilcelulosa (SSL-SFP)	activador	1,4174	0,0520	0,0367	27
Sacarosa (Azúcar de mesa granular)	sustrato	1,9314	0,0096	0,0050	201
Acetaminofeno recubierto de etilcelulosa*	sustrato	1,8625	0,0050	0,0027	373
Maltitol (SweetPearl DC300)	sustrato	1,6214	0,0035	0,0022	463
*Nota: la partícula enmascarada con sabor tiene recubrimiento pero el recubrimiento no tiene un activador (es decir, se midió que el valor Q de etilcelulosa era 98).					

**[0043]** En una realización, e' de la partícula recubierta con pérdida (antes de la mezcla) es al menos 1,4, tal como al menos 1,6, tal como 1,7 cuando se mide a 27 MHz. En una realización, e'' de la partícula recubierta con pérdida (antes de la mezcla) es al menos 0,009, tal como al menos 0,015, tal como al menos 0,0300 cuando se mide a 27 MHz.

**[0044]** Otro método para medir el valor Q es mediante el uso de un analizador de impedancia Agilent 4294A que utiliza un soporte de muestra dieléctrico especialmente diseñado. El polvo se llena en un disco vacío vertiendo el polvo de manera suave y uniforme. El exceso de polvo se nivela para obtener una superficie plana y uniforme. La primera medición se realiza mediante el uso de una tapa delgada (1 mm) en el polvo/disco. En mediciones posteriores, la tapa se retira y se reemplaza con la siguiente tapa más gruesa. Con cada cambio de tapa, el grosor de la tapa aumenta en 1 mm y el polvo se comprime aún más. Cuando el polvo está completamente comprimido y la tapa no se asienta al ras del disco, la prueba finaliza. El polvo completamente comprimido junto con el disco (sin tapa) se pesa. El polvo se retira del disco y el disco se limpia a fondo, para evitar la contaminación cruzada acción, y se volvió a pesar en vacío para obtener un peso base antes y después de cada prueba de polvo diferente. Esto permite que las pruebas se realicen a diferentes densidades de polvo, y las pruebas se pueden realizar a diferentes temperaturas, humedad y días separados. Este proceso se conoce como el "Método de la placa paralela". El valor Q para varios materiales se enumera a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Material	Función	e'	e"	Tangente de pérdida	Valor Q
Alcohol polivinílico <sup>1</sup>	activador	2,4277	0,1399	0,0576	17
Copolímero de injerto de alcohol polivinílico-poli-etilenglicol (Kollicoat IR) <sup>2</sup>	activador	1,9337	0,1116	0,0577	17
Copolímero de etilacrilato, metacrilato metílico (Eudragit RL30D) <sup>3</sup>	activador	1,7496	0,0405	0,0231	43
Povidona (Plasdone® K12) <sup>4</sup>	activador	1,7144	0,0239	0,0139	72

1: Disponible como Emprove® de EMD Millipore Corporation  
 2: Disponible como Kollicoat IR® de la BASF Corporation  
 3: Disponible como Eudragit® RL30D de la Evonik Corporation  
 4: Disponible como Plasdone® K12 de la Ashland Corp

**[0045]** Se ha descubierto que el recubrimiento de un sustrato que comprende uno o más pasivadores con un recubrimiento que comprende uno o más activadores que resultaron en partículas fueron sorprendentemente eficaces en un proceso de sinterización de formar formas de dosificación muy elásticas con rápida desintegración. Si bien no quiere estar sujeta a esta teoría, la sinergia creada al unir previamente los activadores al pasivador (sustrato) permite una mayor eficiencia de la unión durante la sinterización más allá de los simples efectos aditivos.

**[0046]** El sustrato tiene un valor Q superior a 100, tal como superior a 150, tal como superior a 200, tal como superior a 400. El activador tiene un valor Q de menos de 75, tal como menos de 50, tal como menos de 30. En una realización, la partícula recubierta con pérdida tiene un valor Q superior a 50, tal como superior a 150, tal como superior a 200. En una realización, la mezcla en polvo tiene un valor Q superior a 50, tal como superior a 150, tal como superior a 200.

#### 30 Agente farmacéuticamente activo

**[0047]** La mezcla de polvo/comprimido de la presente invención incluye al menos un agente farmacéuticamente activo que contiene partículas. Lo que se entiende por "agente farmacéuticamente activo" es un agente (p. ej., un compuesto) que está permitido o aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU, la Agencia Europea de Medicamentos o cualquier entidad sucesora de la misma, para el tratamiento oral de una afección o enfermedad. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, entre otros, agentes analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antibióticos (p. ej., agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos), antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes de tratamiento cardiovascular (p. ej. estatinas), agentes para el tratamiento del sistema nervioso central, supresores de la tos, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes para el tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes para el tratamiento de la osteoporosis, estimulantes, nicotina y sedantes.

**[0048]** Los ejemplos de agentes de tratamiento gastrointestinal adecuados incluyen, pero no se limitan a: antiácidos tales como agentes farmacéuticamente activos que contienen aluminio (p. ej., carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de sodio dihidroxialuminio y fosfato de aluminio), agentes farmacéuticamente activos que contienen bicarbonato, agentes farmacéuticamente activos que contienen bismuto (p. ej., aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrito de bismuto), agentes farmacéuticamente activos que contienen calcio (p. ej., carbonato de calcio), glicina, agentes farmacéuticamente activos que contienen magnesio (p. ej., magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), agentes farmacéuticamente activos que contienen fosfato (p. ej., fosfato de aluminio y fosfato de calcio), agentes farmacéuticamente activos que contienen potasio (p. ej. bicarbonato de potasio), agentes farmacéuticamente activos que contienen sodio (p. ej. bicarbonato de sodio) y silicatos; laxantes tales como ablandadores de heces (p. ej., docusato) y laxantes estimulantes (p. ej., bisacodilo); antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, dexansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinética gastrointestinal tal como prucaloprida; antibióticos para H. pylori, como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; analgésicos, tales como mesalamina; antieméticos tales como ondansetrón, ciclizina, difenhidroamina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxicina; bacterias probióticas que incluyen pero no se limitan a lactobacilos; lactasa; racecadotril; y antiflatulentos tales como polidimetilsiloxanos (p. ej., dimeticona y simeticona, incluidos los descritos en las patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 4,906,478, 5,275,822 y 6,103,260); isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables (p. ej., ésteres) de los mismos.

**[0049]** Ejemplos de analgésicos adecuados, anti-inflamatorios, y antipiréticos incluyen, pero no se limitan a, fármacos no esteroideos anti-inflamatorios (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (p. ej., ibuprofeno, naproxeno,

- ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno y suprofeno) e inhibidores de la COX como el celecoxib; acetaminofeno; ácido acetilsalicílico; derivados de ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindaco y tolmetina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefanámico, ácido meclofenámico y ácido flufenámico; derivados de ácido bifenilcarbodílico tales como diflunisal y flufenisal; y oxicam tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam y meloxicam; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 5
- [0050]** Ejemplos de antihistamínicos y descongestionantes, incluyen, pero no se limitan a, bromofeniramina, clorciclizina, dexbromfeniramina, bromhexano, fenindamina, feniramina, pirilamina, tonzilamina, pripolidina, efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, nafazolina, oximetazolina, buclizina, bromhexina, cetotifeno, terfenadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolína, loratadina, desloratadina, y cetirizina; isómeros de los mismos; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10
- [0051]** Los ejemplos de supresores de la tos y expectorantes incluyen, entre otros, difenhidramina, dextrometorfano, noscapina, clofedianol, mentol, benzonatato, etilmorfona, codeína, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guaiaicol y guaifenesina; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15
- [0052]** Los ejemplos de relajantes musculares incluyen, pero no se limitan a, ciclobenzaprina y cloroxazona metaxalona, orfenadrina y metocarbamol; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20
- [0053]** Los ejemplos de estimulantes incluyen, pero no se limitan a, cafeína.
- 25
- [0054]** Los ejemplos de sedantes incluyen, pero no se limitan a, ayudas para dormir tales como antihistamínicos (p. ej., difenhidramina), eszopiclona y zolpidem, y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.
- [0055]** Los ejemplos de supresores del apetito incluyen, entre otros, fenilpropranolamina, fentermina y dietilcatinona, y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables
- 30
- [0056]** Los ejemplos de anestésicos (p. ej, para el tratamiento del dolor de garganta) incluyen, pero no se limitan a diclonina, benzocaína y pectina y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35
- [0057]** Los ejemplos de estatinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, atorvastina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.
- [0058]** En una realización, el agente farmacéuticamente activo incluido en el comprimido se selecciona de fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofeno, cetirizina, la aspirina, la nicotina, ranitidina, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato de calcio, la simeticona, clorfeniramina, metocarbomal, clofedianol, ácido ascórbico, pectina, diclonina, benzocaína y mentol, y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.
- 40
- [0059]** Como se ha discutido anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, nitrato, metilsulfato, nitrato, metilsulfato de metilo pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclorato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y zinc.
- 45
- [0060]** Cuando los agentes farmacéuticamente activos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los agentes farmacéuticamente activos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los agentes farmacéuticamente activos pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los agentes farmacéuticamente activos pueden formar solvatos con agua (p. ej, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar incluidos en el alcance de esta invención.
- 50
- [0061]** 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. Al determinar tales cantidades,
- 55
- 60
- 65

se debe considerar 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, como se conoce en la técnica.

5 **[0062]** 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 de la tableta, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas, las partículas (ya sea recubiertas o no) tienen típicamente un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micras. En una realización, tales partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micras.

15 **[0063]** El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en forma cristalina pura o en una forma granulada antes de la adición del recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Se pueden usar técnicas de granulación para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula de los agentes farmacéuticamente activos para hacerlo más adecuado para el recubrimiento posterior. Los aglutinantes adecuados para realizar la granulación incluyen, pero sin limitación, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen el (los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede(n) prepararse cogranulando el (los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) con partículas de sustrato adecuadas mediante cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Los ejemplos de dicho método de granulación incluyen, pero no se limitan a, granulación húmeda de alta transparencia y granulación en lecho fluido, tal como granulación rotatoria en lecho fluido.

25 **[0064]** Si el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor desagradable, el agente farmacéuticamente activo puede recubrirse con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor, como se conoce en la técnica. Se describen ejemplos de revestimientos de enmascaramiento del sabor adecuados en la patente de los Estados Unidos número 4,851,226, la patente de los Estados Unidos número 5,075,114 y la patente de los Estados Unidos número 5,489,436. También se pueden emplear agentes farmacéuticamente activos con sabor enmascarado disponibles comercialmente. Por ejemplo, las partículas de acetaminofeno, que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación, pueden usarse en la presente invención. El acetaminofeno encapsulado por coacervación se puede comprar comercialmente de Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio).

30 **[0065]** En una realización, el comprimido incorpora partículas recubiertas de liberación modificadas (p. ej., partículas que contienen al menos un agente farmacéuticamente activo que transmiten propiedades de liberación de dicho agente modificado). Tal como se usa en el presente documento, "liberación modificada" se aplicará a la liberación alterada o disolución del agente activo en un medio de disolución, tal como fluidos gastrointestinales. Los tipos de liberación modificada incluyen, entre otros, liberación sostenida o liberación retardada. En general, las tabletas de liberación modificada están formuladas 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 una tableta convencional. Las tabletas 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, la tableta contiene un agente farmacéuticamente activo que se libera de manera inmediata y un agente activo adicional o una segunda porción del mismo agente activo que el primero que es liberación modificada.

45 **[0066]** Los ejemplos de materiales hidrófilos erosionables e hinchables para usar como excipiente modificador de la liberación para usar en el recubrimiento de liberación modificada incluyen derivados de celulosa hinchables en agua, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno 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), hidroxiiisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropiletilcelulosa. Los ejemplos de polialquilenglicoles incluyen polietilenglicol. Los ejemplos de óxidos de polialquileno termoplásticos adecuados incluyen óxido de polietileno. Los ejemplos de polímeros acrílicos incluyen copolímero de metacrilato de divinilbenceno de potasio, polimetilmetacrilato y homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulado de alto peso molecular.

55 **[0067]** Los polímeros dependientes del pH adecuados para su uso como excipientes modificadores de la liberación para su uso en el recubrimiento de liberación modificada incluyen: derivados de celulosa entéricos tales como ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, y ftalato de acetato de celulosa; resinas naturales tales como goma laca y zeína; derivados de acetato entérico tales como ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa y acetato de acetaldehído dimetilcelulosa; y derivados de acrilato entérico como, por ejemplo, polímeros a base de polimetacrilato como poli (ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 2 (disponible de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial EUDRAGIT S) y (ácido polimetacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 (disponible de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial EUDRAGIT L).

65 **[0068]** En una realización, el agente farmacéuticamente activo se recubre con una combinación de un polímero formador de película insoluble en agua (tal como, pero no limitado a, acetato de celulosa o etilcelulosa) y un polímero soluble en agua (tal como, pero no limitado a, povidona, copolímeros polimetacrílicos como los vendidos bajo el nombre

comercial Eudragit E-100 de Rohm America e hidroxipropilcelulosa). En esta realización, la relación de polímero formador de película insoluble en agua a polímero soluble en agua es de aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por ciento de polímero insoluble en agua y de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble en agua, y el porcentaje en peso del recubrimiento en peso de la partícula recubierta con sabor enmascarado es de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento.

**[0069]** En una realización, uno o más agentes farmacéuticamente activos o una parte del agente farmacéuticamente activo puede estar unido a una resina de intercambio iónico a efectos de enmascaramiento del sabor del agente farmacéuticamente activo o entrega del activo de una manera de liberación modificada.

**[0070]** En una realización, el agente farmacéuticamente activo es capaz de disolución tras el contacto con un fluido tal como agua, ácido del estómago, fluido intestinal o similar. En una realización, la disolución de la tableta que contiene el agente farmacéuticamente activo cumple con las especificaciones de USP para liberación inmediata. Por ejemplo, para las tabletas de acetaminofén, USP 24 especifica que en un tampón fosfato de pH 5,8, usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la tableta se libera allí dentro de los 30 minutos posteriores a la dosificación, y para las tabletas de ibuprofeno, USP 24 especifica que en el tampón fosfato de pH 7,2, usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la tableta se libera allí dentro de los 60 minutos posteriores a la dosificación. Ver USP 24, versión 2000, 19-20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del agente farmacéuticamente activo se modifican: por ejemplo, controlado, sostenido, extendido, retardado, prolongado, retardado y similares.

**[0071]** En una realización, el (los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) está(n) comprendido(s) dentro de partículas recubiertas de polímero (p. ej., partículas recubiertas de sabor enmascarado y/o de liberación sostenida). En una realización, el ingrediente activo se reviste primero con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor y luego se reviste con una segunda capa de un recubrimiento dieléctrico. En una realización, el o los agentes farmacéuticamente activos se incluyen dentro del sustrato y/o la capa de recubrimiento de la partícula recubierta con pérdida.

**[0072]** En una realización, la mezcla de polvo/comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, en peso de los agentes farmacéuticamente activos, tales como 15% a aproximadamente 35%, en peso de la tableta/mezcla en polvo, tal como 20% a aproximadamente 30%, en peso de la mezcla tableta/polvo.

**[0073]** Como se ha discutido anteriormente, en una realización, el agente farmacéuticamente activo es o está comprendido dentro del sustrato de las partículas recubiertas con pérdida. En una realización, la cantidad de tales partículas recubiertas que comprenden agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede estar presente a un nivel de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% en peso de la mezcla de tableta/polvo, tal como 15% a aproximadamente 70%, por peso de la mezcla de tableta/polvo, tal como 20% a aproximadamente 50%, en peso de la mezcla de tableta/polvo.

**[0074]** En una realización, el (los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) está(n) comprendido(s) dentro de partículas recubiertas con pérdida. En una realización, el ingrediente activo se reviste primero con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor en ausencia de un activador y posteriormente se reviste con una segunda capa que contiene un activador. En una realización, el ingrediente activo se agrega a la capa de recubrimiento externa que contiene un activador.

#### Formando la forma de la tableta

**[0075]** En una realización, para obtener el atributo deseado de una tableta de desintegración oral, la construcción de la tableta puede ser altamente porosa y/o tienen una baja densidad (p. ej., para permitir que el comprimido se colapse en la cavidad oral). En una realización preferida, se desea un apisonamiento mínimo o nulo para lograr la propiedad de desintegración oral.

**[0076]** En una realización, la etapa de apisonamiento (que se produce antes de la adición de la energía de radiofrecuencia) se aplica una fuerza a las cavidades que sostienen el material para eliminar el aire desde dentro del espacio vacío entre las partículas y permite que el material se forme. En una realización, la fuerza es inferior a aproximadamente  $3,1 \times 10^6$  Pa (450 libras por pulgada cuadrada) (p. ej., menos de aproximadamente  $2,1 \times 10^6$  Pa (300 libras por pulgada cuadrada), tal como menos de  $1,4 \times 10^6$  Pa (200 libras por pulgada cuadrada), como menos de  $3,4 \times 10^5$  Pa (50 libras por pulgada cuadrada) que se apoya en un marco (o tope "mecánico") evitando una mayor deformación del material y sin la energía de RF no se forma una tableta. En una realización, la energía se aplica mientras la mezcla de polvo está bajo tal fuerza sin el uso de un tope mecánico.

**[0077]** En una realización, la etapa de apisonamiento se produce de una manera indexada, donde un conjunto de tabletas se procesa simultáneamente, antes de rotar a otra estación de indexación. En una realización, la etapa de apisonamiento 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 de la tableta o tabletas múltiples, en la que la herramienta de formación inferior se eleva hacia arriba y hacia la superficie de la matriz. En otra realización, el paso de apisonamiento se realiza mediante la adición de presión de

aire o cilindro hidráulico a la parte superior de las herramientas de formación superiores. En una realización, se expulsan múltiples tabletas simultáneamente y se separan de la superficie de la estación de indexación y se retiran mediante una barra de extracción.

5 **[0078]** En otra realización, la forma del comprimido se puede preparar por métodos y aparatos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20040156902. En concreto, la forma de comprimido se puede preparar utilizando un módulo de compresión giratorio que incluye una zona de llenado, zona de inserción, zona de compresión, zona de expulsión y zona de purga en un solo aparato que tiene una construcción de matriz de doble fila. Los troqueles del módulo de compresión pueden llenarse con la ayuda de un vacío, con filtros ubicados en o cerca de cada troquel. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema opcional de recuperación de mezcla de polvo para recuperar el exceso de mezcla de polvo de los filtros y devolver la mezcla de polvo a los troqueles.

10 **[0079]** En una realización, la forma del comprimido se prepara por los métodos y aparatos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6,767,200 expedida. Específicamente, la forma de la tableta se realiza usando un módulo de compresión giratorio que incluye una zona de relleno, una zona de compresión y una zona de expulsión en un solo aparato que tiene una construcción de matriz de doble fila como se muestra en la FIG. 6. Los troqueles del módulo de compresión se llenan preferiblemente con la ayuda de un vacío, con filtros ubicados en o cerca de cada troquel.

15 **[0080]** La forma de la tableta puede tener una de una variedad de diferentes formas. Por ejemplo, la forma de la tableta puede tener la forma de un poliedro, como un cubo, pirámide, prisma o similar; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, como un cono, cono truncado, triángulo, cilindro, esfera, toro o similares. En ciertas realizaciones, la forma de una tableta tiene una o más caras principales. Por ejemplo, la superficie en forma de tableta típicamente tiene caras opuestas superior e inferior formadas por contacto con las caras superior e inferior de la herramienta de formación (p. ej., punzones). En tales realizaciones, la superficie en forma de tableta típicamente incluye además una "banda de barriga" ubicada entre las caras superior e inferior, y formada por contacto con las paredes del troquel. Una forma de tableta/comprimido también puede ser multicapa. Los solicitantes han descubierto que los bordes afilados en las herramientas utilizadas para hacer las tabletas pueden causar arcos y, por lo tanto, pueden ser necesarios bordes más redondeados.

20 **[0081]** En una realización se utiliza un paso vibratorio (p. ej., añadido después del llenado de la mezcla en polvo pero antes de la calefacción o de la fusión de paso, con el fin de eliminar el aire de la mezcla de polvo). En una realización, se agrega una vibración con una frecuencia de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 50 KHz con una amplitud de 1 micrón a 5 mm de pico a pico para permitir que la mezcla de polvo fluido se asiente en la cavidad de la platina de la matriz ("cavidad formadora").

25 **[0082]** Aplicación de energía de radiofrecuencia a la mezcla de polvo

30 El proceso incluye la etapa de aplicar energía de radiofrecuencia para una mezcla en polvo durante un periodo suficiente de tiempo para formar tales tabletas. Si bien no se quiere estar vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que la unión previa del activador en la superficie de un pasivador (el sustrato) puede proporcionar un camino más directo para que la energía viaje debido a una mayor conductividad en la superficie. Tal calentamiento puede ser un calentamiento dieléctrico (p. ej., usando un polímero con pérdida que contiene grupos funcionales vinilo, ésteres, amidas y/o uretano) o un calentamiento iónico. Para el calentamiento iónico, a medida que el campo fluye a través de la mezcla sobre la superficie de las partículas recubiertas con pérdida, la humedad atrapada en la mezcla en polvo puede proporcionar una fuente de almacenamiento de energía (p. ej., a 27MHz, el agua pura tiene una alta constante dieléctrica) para el recubrimiento con pérdida. El polímero/activador de mayor pérdida puede usar eficientemente la energía almacenada de la humedad para ablandar y hacer fluir las cadenas poliméricas para formar enlaces físicos a través del enredo de la cadena polimérica. La sinergia proporcionada por la configuración de la partícula recubierta con pérdida puede incluso proporcionar suficiente fuerza de unión para permitir que los materiales que no proporcionan un camino conductor (o que contengan un material con pérdida) se mezclen con la partícula recubierta con pérdida, donde la invención sirve como relleno.

35 **[0083]** El calentamiento por radiofrecuencia generalmente se refiere al calentamiento con campo electromagnético a frecuencias de 1 MHz a 100 MHz. En la presente invención, la energía de RF está dentro del intervalo de frecuencias de 1MHz a 100MHz (p. ej., de aproximadamente 5MHz a 50MHz, tal como de aproximadamente 10MHz a aproximadamente 30MHz). En una realización, la energía de RF se usa para calentar el primer material. Los generadores de energía de RF son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de generadores de RF adecuados incluyen, entre otros, osciladores de funcionamiento libre, como el modelo COSMOS C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY) o un generador de RF de 50 ohmios. En una realización, la energía de RF se combina con una segunda fuente de calor que incluye pero no se limita a calentamiento por infrarrojos, inducción o convección.

40 **[0084]** En la realización, los electrodos se incorporan en una cámara de contención de la mezcla de polvo (p. ej., un cilindro, hojas de paredes, u otra cámara). En una realización, la cámara está construida de un metal conductor. En una realización, la cámara tiene porciones que están construidas de material aislante no conductor. En una realización, la cámara tiene un inserto que no es conductor donde el cuerpo de la cámara es conductor. En una realización, el

inserto comprende un área superficial que es menor que la de la cámara. El material conductor puede estar compuesto de cualquier material conductor, incluidos, entre otros, aluminio, cobre, hierro, zinc, níquel y mezclas y aleaciones de los mismos. El material no conductor puede estar compuesto por un material sólido no conductor que incluye, pero no se limita a cerámica, poliestireno y politetrafluoroetileno. En una realización, la cámara tiene al menos un electrodo incrustado en las paredes del cilindro o la lámina amurallada. El electrodo puede estar rodeado de material no conductor en el que el electrodo es la única porción de pared conductora expuesta a la mezcla de potencia. En una realización, la mezcla de polvo se apisona antes de la adición de energía de RF.

**[0085]** En una realización, una cámara contiene la mezcla de polvo y se coloca en una cámara separada (p. ej., un horno) para la adición de energía. En otra realización, la cámara que contiene la mezcla de polvo tiene elementos de calentamiento adicionales incorporados en la cámara.

**[0086]** Después de la aplicación de la energía, la mezcla en polvo puede opcionalmente ser enfriada (p. ej., con refrigeración activa o se deja enfriar) antes de formar una cantidad predeterminada de la mezcla de polvo con energía aplicada en el comprimido.

**[0087]** Los ejemplos de aparatos útiles para tal aplicación de la energía se exponen en la solicitud de patente US N<sup>os</sup> 20110068511 y 20130295211.

#### Tableta multicapa

**[0088]** En ciertas realizaciones, el comprimido incluye al menos dos capas, por ejemplo, con diferentes tipos y/o concentraciones del primero o segundo material y/o otros ingredientes o diferentes concentraciones de agentes farmacéuticamente activos. En una realización, la tableta incluye dos capas, una capa que tiene propiedades de desintegración oral y otra capa que se puede masticar o tragar. En una realización, una capa se apisona a una fuerza de compactación mayor frente a la otra capa. En una realización, ambas capas tienen una cantidad diferente de agentes farmacéuticamente activos y/u otros excipientes. En una realización, todas las propiedades de las dos capas son idénticas pero los colores de las dos capas son diferentes. En una realización, no todas las capas comprenden la partícula recubierta (p. ej., solo una de las dos capas). En una realización, dos capas de la forma de dosificación comprenden la partícula recubierta, pero las composiciones de la partícula recubierta (p. ej., los materiales y/o las cantidades relativas de los materiales que comprenden las partículas recubiertas) son diferentes.

#### Pareja efervescente

**[0089]** En una realización, la mezcla de polvo/comprimido contiene además una o más efervescentes parejas. En una realización, la pareja efervescente contiene un miembro del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de sodio, y un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido fosfórico y ácido alginico.

**[0090]** En una realización, la cantidad combinada de la pareja efervescente en la mezcla de polvo/comprimido es de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 por ciento en peso, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la mezcla de polvo/tableta.

#### Tableta de desintegración oral

**[0091]** En una realización, el comprimido está diseñado para desintegrarse en la boca cuando se coloca sobre la lengua en menos de 60 segundos, por ejemplo menos de 45 segundos, por ejemplo menos de 30 segundos, por ejemplo menos de 15 segundos.

**[0092]** En una realización, el comprimido cumple con los criterios para Tabletas de Disolución Oral (ODT) definido por el proyecto de orientación Food and Drug Administration, según lo publicado en abril de 2007. En una realización, el comprimido reúne una definición de plegado doble para tabletas de desintegración oral que incluyen los siguientes criterios: 1) que la tableta sólida es una que contiene sustancias medicinales y que se desintegra rápidamente, generalmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua y 2) se considera una preparación oral sólida que se desintegra rápidamente en la cavidad oral, con un tiempo de desintegración in vitro de aproximadamente 30 segundos o menos, cuando se basa en el Método de Ensayo de desintegración de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 24 NF 29) para la sustancia o sustancias medicinales específicas.

#### Revestimientos de tabletas

**[0093]** En una realización, el comprimido incluye un recubrimiento exterior adicional (p. ej., un revestimiento translúcido tal como un revestimiento claro) para impartir propiedades adicionales a la forma de dosificación. Los materiales adecuados para tales revestimientos incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, alcohol polivinílico, polietilenglicol, mezclas de polivinilalcohol y polietilenglicol y copolímeros, y sus mezclas. Las tabletas de la presente invención pueden incluir un recubrimiento de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 por ciento, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de la tableta total.

Dureza, friabilidad y densidad de la tableta

**[0094]** En una realización, el comprimido se prepara de tal manera que el comprimido es relativamente blando (p. ej., capaz de desintegrarse en la boca o ser masticado). La prueba de dureza (dureza de trituración) se basa en la dureza de la forma de dosificación medida perpendicularmente a la sección transversal en la banda del vientre utilizando un probador de dureza Pharmatron modelo 6d modificado equipado con una célula de carga de fuerza de 50 g (se requieren fuerzas menores para ensayar la invención) A menos que se indique lo contrario, las pruebas se realizan en dos tabletas apiladas, y la dureza se informa como el 50% de la dureza medida. En una realización, la dureza de la tableta es inferior a 1 kilopondios, tal como inferior a 0,5 kilopondios.

**[0095]** En una realización, la densidad de la tableta es al menos aproximadamente 0,6 g/cc. En una realización, la densidad de la tableta es inferior a aproximadamente 1,5 g/cc. En una realización, la densidad aparente de las partículas recubiertas con pérdida es de aproximadamente 0,5 g/cc a aproximadamente 1 g/cc.

**[0096]** En una realización, los comprimidos tienen una friabilidad de menos de 10 por ciento, tal como menos de 5 por ciento, tal como menos de 3 por ciento. Como se usa en este documento, la "friabilidad" se mide usando la friabilidad de la tableta USP 24 NF 29 (Sección 1216) con la modificación de usar 3 tabletas para 15 rotaciones o 3 tabletas para 100 revoluciones (a menos que se indique lo contrario) en lugar de 10 tabletas para 100 rotaciones.

Uso de tableta

**[0097]** Los comprimidos pueden ser utilizados como tabletas tragables, masticables, o de disolución oral para administrar el agente farmacéuticamente activo.

**[0098]** En una realización, que no se reivindica, la presente invención presenta un método de tratamiento de una dolencia, incluyendo el método la administración oral de la tableta descrita anteriormente en la que la tableta incluye una cantidad del agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar la enfermedad. Los ejemplos de tales dolencias incluyen, entre otros, dolor (como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, calambres, dolores de espalda y dolores musculares), fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias superiores (como tos y congestión), infecciones (como infecciones bacterianas y virales), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (como colesterol alto, triglicéridos y presión arterial), trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea, síndrome del intestino irritable y gases), trastornos del sueño, osteoporosis y dependencia de nicotina.

**[0099]** En una realización, el método es para el tratamiento de un trastorno respiratorio superior, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo de fenilefrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedianol, y pseudoefedrina.

**[0100]** En esta realización, la "dosis unitaria" suele ir acompañada de instrucciones de dosificación, que 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 una tableta.

Ejemplos

**[0101]** Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos. Esta invención no se limitó a las limitaciones específicas establecidas en estos ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de partículas de manitol recubiertas con hidroxipropilcelulosa (HPC) y tableta resultante.

**[0102]** Parte A: Producción de partículas recubiertas con pérdidas: Un lote de 14 kg de partículas revestidas con manitol HPC se preparó según el procedimiento siguiente. Estas partículas recubiertas con pérdida se utilizaron para producir las tabletas de desintegración oral en la Parte B.

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0103]**

1. Se añadió agua purificada USP a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se añadió hidroxipropilcelulosa ("HPC", disponible comercialmente de Ashland Specialty Ingredients como Klucel® EF), como un activador, con agitación suave a una concentración de 4% de sólido en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato (como pasivador) con solución de recubrimiento con pérdida:

**[0104]**

1. Se añadieron 14000 g de manitol, como sustrato, a un lecho fluido, granulador de pulverización superior Aeromatic S2 (Grupo GEA).
2. La solución de revestimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización de 50 g/minuto a una concentración de 0,6% en peso/peso a un porcentaje de humedad del 10,4% utilizando pérdida por secado.
3. Las partículas recubiertas se secaron adicionalmente a un porcentaje de humedad utilizando una pérdida por secado de aproximadamente 0,38%.

**[0105]** Parte B: Formulación de comprimidos usando partículas HPC recubiertas: La pérdida partículas recubiertas de la Parte A se introdujeron en 12,5mm troqueles redondos y sinterizados a una frecuencia de radio de aproximadamente 27 MHz durante 0,8 segundos ("tiempo de sinterización" de 0,8 segundos) para formar una tableta que se desintegra por vía oral utilizando una máquina como se describe en la patente de EE.UU. N° 20130295211. La distancia del electrodo y el condensador variable se ajustaron para eliminar el aire de los espacios vacíos mientras se optimizaba la sintonización del circuito del tanque para proporcionar una transferencia de potencia adecuada a través del material para formar la tableta causando arcos o destellos. La información sobre las tabletas resultantes se detalla en las Tablas 4-7.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de tabletas con activador y pasivador preparadas como una mezcla seca de partículas separadas

**[0106]** Los comprimidos se produjeron para demostrar la diferencia entre las tabletas producidas con partículas revestidas con manitol HPC (como en el Ejemplo 1) y las preparadas usando una mezcla seca de HPC (activador) y partículas de maltitol (pasivante). La mezcla de partículas de HPC y maltitol se mezcló en un recipiente rígido sellado de poliestireno colocado en un mezclador Turbula® (Impandex, Inc. Maywood, NJ) durante cinco minutos. Los resultados se informan en la Tabla 2B.

Tabla 2B

Ejemplo	%p/p partículas HPC	%p/p maltitol	DT* oral	USP DT <sub>1</sub>	Valor Q	Resultado (Friabilidad % en 15 gotas)
Ejemplo 2A	1,0	99,0	n/a	n/a	569	Demasiado friable para manejar
Ejemplo 2B	2,0	98,0	n/a	n/a	402	Demasiado friable para manejar
Ejemplo 2C	5,0	95,0	n/a	n/a	197	Demasiado friable para manejar
Ejemplo 2D	10,0	90,0	n/a	n/a	79	Demasiado friable para manejar
Ejemplo 2E	15,0	85,0	n/a	n/a	66	11
Ejemplo 2F	20,0	80,0	n/a	n/a	57	4,2
Ejemplo 2G	22,0	78,0	38	42	47	3,1

\*DT – Tiempo de desintegración  
 1: Tiempo de desintegración como se ha determinado por desintegración de tabletas para United States Pharmacopeia USP 24  
 n/a - no aplicable

**[0107]** Para mezclas secas por debajo del 10% p/p de HPC, las tabletas resultantes eran demasiado friables para manejar. Para las mezclas preparadas a 15 a 20% p/p de HPC, las tabletas resultantes podrían sinterizarse usando energía de radiofrecuencia y formarse, pero las tabletas resultantes todavía eran muy friables. Para tabletas con 22% de HPC, las tabletas resultantes tenían una friabilidad aceptable de 3,1%, pero los tiempos de desintegración fueron mayores a 30 segundos, lo que no es deseable para una tableta que se desintegra por vía oral y no cumple con los requisitos de la USP. La modificación de la configuración de fabricación de tiempo, apisonamiento y ajuste no superó los largos tiempos de desintegración resultantes, lo que demuestra el beneficio inesperado de recubrir las partículas pasivadoras con el activador en lugar de simplemente mezclarlas como partículas separadas.

Ejemplo 3: Preparación de partículas de manitol recubiertas con hidroxietilcelulosa (HEC)

**[0108]** Parte A: Producción de partículas recubiertas con pérdidas: Un lote de 14 kg de partículas de manitol HEC recubiertas se preparó según el procedimiento siguiente. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en el Ejemplo 3, Parte B.

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0109]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.

2. Se añadió hidroxietilcelulosa (disponible comercialmente como Natrosol 250 de Ashland Specialty Ingredients), como un activador, con agitación suave a una concentración de 4% de sólidos en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento con pérdida:

**[0110]**

3. Se añadieron 14000 g de manitol, como sustrato, a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.  
 4. La solución de revestimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización de 50 g/minuto a una concentración de 0,5% en peso/peso a porcentaje de humedad del 2,7% utilizando pérdida en el secado.  
 5. Los gránulos se secaron adicionalmente a un porcentaje de humedad utilizando una pérdida por secado de aproximadamente 0,18%.

**[0111] Parte B: Formulación de comprimidos usando partículas hidroxietilcelulosa recubiertas con acetaminofeno:** Los comprimidos se produjeron a un peso de 566 mg, de acuerdo con la fórmula en la Tabla 3. La mezcla se introdujo en 12,5mm troqueles redondos y sinteriza a una frecuencia de radio de 27 MHz durante aproximadamente 0,8 segundos para formar una tableta de desintegración oral usando el proceso del Ejemplo 1. El tiempo de desintegración medido por USP 24 fue inferior a 30 segundos y la friabilidad de las tabletas fue inferior al 3 por ciento (15 gotas de 3 tabletas).

Tabla 3

Mezcla de granulación	%p/p	Mg/Comprimido
Partículas de manitol revestidas - Ejemplo 3, Parte A	84,0	472,7
Acetaminofeno <sup>1</sup> revestido (90% potencia)	16,0	93,3
TOTAL	100,0	566,0
1: Disponible de la Aptalis Corporation como Acetaminophen Microcaps®		

Ejemplo 4: Variaciones en las cantidades de recubrimiento con pérdida y tipos de sustratos

**[0112]** Se prepararon varios lotes de partículas recubiertas con pérdida, y comprimidos se prepararon con y sin la adición adicional de agentes farmacéuticamente activos. La información sobre estos lotes se describe a continuación en las Tablas 4-7. El tiempo de desintegración se informa como una prueba de sabor oral (in vitro), así como también usando la prueba de tabletas de Estados Unidos de la Farmacopea para la desintegración (USP 24). Con respecto a las Tablas 4-7: (i) se añadió dextrosa como monohidrato de dextrosa; (ii) PE significa fenilefrina HCl; (iii) DPH significa difenhidramina; APAP significa acetaminofeno; y N/A significa que no está disponible. El método para calcular el diámetro medio geométrico fue a través de un análisis de tamiz mediante un tamizador Sonic ATM, que está disponible comercialmente en Sepor Corporation. Para el análisis de tamiz ATM Sonic, se utilizan aproximadamente 10 g de material. Alternativamente, para tamaños de muestra más grandes, se utiliza el FMC Sieve Shaker, que está disponible comercialmente en FMC Corporation. Para el análisis FMC Sieve Shaker, se utilizan aproximadamente 100 g de material.

Ejemplo 4A: Se prepararon partículas recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 0,5% en peso/peso de hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF). Se añadió fenilefrina a la solución de recubrimiento para el manitol recubierto a un nivel de dosificación de 12,1 mg en la forma final. Las tabletas se prepararon con un peso de tableta de 169 mg y se sinterizaron durante 1,5 segundos.

Ejemplo 4B: Se prepararon partículas recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 en el que el eritritol se sustituyó en lugar de manitol como sustrato. El nivel de hidroxipropilcelulosa (activador) se incrementó a 0,7% peso/peso. Las tabletas se prepararon con un peso de tableta de 486 mg y se sinterizaron durante 0,8 segundos.

Ejemplo 4C: La partícula de eritritol recubierta del Ejemplo 4B se mezcló con difenhidramina HCl recubierta a una dosis de 40,5 mg por tableta. Las tabletas se prepararon a 482 mg y se sinterizaron durante 1,5 segundos.

Ejemplo 4D: La partícula de manitol recubierta del Ejemplo 1 se preparó con un 0,17% en peso/peso adicional de cloruro de sodio se añadió a la solución de recubrimiento, a una concentración de hidroxipropilcelulosa de 0,5% en peso/peso. Las tabletas se prepararon con un peso de tableta de 383 mg y se sinterizaron durante 1,0 segundos.

Ejemplo 4E: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con monohidrato de dextrosa usado en lugar de manitol como sustrato. Se añadió hidroxipropilcelulosa a un nivel

de 0,5% peso/peso. Las tabletas se prepararon con un peso de 532 mg y se sinterizaron durante 1,0 segundos.

5 Ejemplo 4F: Se prepararon partículas de manitol recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 aumentando el nivel de hidroxipropilcelulosa a 0,8% en peso del manitol recubierto. Las tabletas se prepararon sin ingrediente activo en la mezcla, con un peso de tableta de 397 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

10 Ejemplo 4G: Se prepararon partículas de manitol recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 aumentando el nivel de hidroxipropilcelulosa al 0,9% en peso del manitol recubierto. Las tabletas se prepararon sin ingrediente activo en la mezcla, con un peso de tableta de 397 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

15 Ejemplo 4H: Se prepararon partículas de manitol recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 aumentando el nivel de hidroxipropilcelulosa al 0,9% en peso del manitol recubierto. El manitol recubierto se mezcló con 10% peso/peso de eritritol en polvo. Las tabletas se prepararon sin ingrediente activo en la mezcla, con un peso de tableta de 407 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

20 Ejemplo 4I: Se prepararon partículas de manitol recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 aumentando el nivel de hidroxipropilcelulosa a 0,9% en peso del manitol recubierto. El manitol recubierto se mezcló con acetaminofeno encapsulado a una dosis de 37 mg. Las tabletas se prepararon sin ingrediente activo en la mezcla, con un peso de tableta de 416 mg y se sinterizaron a 1,0 segundos.

25 Ejemplo 4J: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 4I usando un grado de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular más bajo (aproximadamente 40.000 Daltons bajo el nombre comercial de Nisso® SSL de Nippon Soda Co.) con un peso de 0,9% en peso del manitol recubierto. Las tabletas se prepararon sin un ingrediente activo en la mezcla, con un peso de tableta de 389 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

30 Ejemplo 4K: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con maltitol en lugar de manitol como sustrato. Maltitol se usa como un ejemplo de azúcar higroscópico. Se añadió hidroxipropilcelulosa a un nivel de 0,9% en peso del maltitol recubierto. Las tabletas se prepararon con un peso de 661 mg y se sinterizaron durante 1,0 segundos.

35 Ejemplo 4L: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con maltitol en lugar de manitol como sustrato y a un nivel de hidroxipropilcelulosa del 0,9% del maltitol recubierto. Se añadió monoestearato de glicerilo (GMS) como un complemento al maltitol recubierto en la solución de recubrimiento a un nivel de 0,18% en peso del maltitol recubierto. Las tabletas se prepararon sin ingrediente activo en la mezcla, con un peso de tableta de 578 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

40 Ejemplo 4M: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con maltitol en lugar de manitol como sustrato. Se añadió hidroxipropilcelulosa a un nivel de 0,9% en peso del maltitol recubierto. Las tabletas se prepararon con un peso de 631 mg y se sinterizaron durante 1,5 segundos.

45 Ejemplo 4N: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con maltitol en lugar de manitol como sustrato. Se añadió hidroxipropilcelulosa a un nivel de 0,9% en peso del maltitol recubierto. Se añadió paracetamol encapsulado a una dosis de 155 mg. Las tabletas se prepararon a 609 mg y se sinterizaron durante 1,5 segundos.

50 Ejemplo 4O: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con maltitol en lugar de manitol como sustrato. Se añadió hidroxipropilcelulosa a un nivel de 0,9% en peso del maltitol recubierto. Se añadió paracetamol encapsulado a una dosis de 160 mg. Las tabletas se prepararon con un peso de 625 mg y se sinterizaron durante 1,5 segundos.

55 Ejemplo 4P: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 1 con maltitol en lugar de manitol como sustrato. Se añadió hidroxipropilcelulosa a un nivel de 1,2% en peso del manitol recubierto. Las tabletas se prepararon con un peso de 546 mg y se sinterizaron durante 1,5 segundos.

60 Ejemplo 4Q: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 usando un nivel de hidroxipropilcelulosa del 1,2% en peso del manitol recubierto. Se añadió paracetamol encapsulado a una dosis de 160 mg. Las tabletas se prepararon con un peso de tableta de 694 mg y se sinterizaron a 1,5 segundos. Estas tabletas tuvieron un tiempo de desintegración oral de 32 segundos.

65 Ejemplo 4R: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 usando un nivel de hidroxipropilcelulosa del 1,0% en peso del manitol recubierto. Se añadió acetaminofeno

## ES 2 750 323 T3

encapsulado a una dosis de 325 mg. Las tabletas se prepararon con un peso de 807 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

Ejemplo 4S: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, bajando el nivel de hidroxipropilcelulosa al 0,4% en peso del manitol recubierto. Se añadió paracetamol encapsulado a una dosis de 137 mg. Las tabletas se prepararon con un peso de tableta de 509 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos.

Ejemplo 4T: Se prepararon partículas recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 bajando el nivel de hidroxipropilcelulosa al 0,4% en peso del manitol recubierto. Se añadió paracetamol encapsulado a una dosis de 128 mg. Las tabletas se prepararon con un peso de tableta de 475 mg y se sinterizaron a 0,5 segundos. Estas tabletas tienen una friabilidad de más del 2,0 por ciento (3,9 por ciento) en 15 gotas.

Tabla 4

Material/Producto	Ejemplo 1	Ejemplo 4A	Ejemplo 4B	Ejemplo 4C	Ejemplo 4D	Ejemplo 4E
Sustrato	Manitol	Manitol	Eritritol	Eritritol	Manitol	Dextrosa
Diámetro de media geométrica de sustrato (µm)	112	112	289	289	112	130
Activador	HPC (Klucel EF) + NaCl	HPC (Klucel EF)				
Concentración de activador (%p/p)	0,6	0,5	0,7	0,7	0,5	0,5
Agente farmacéuticamente activo	Ninguno	PE	Ninguno	DPH	Ninguno	None
Dosis activa por tableta	N/A	12,1	N/A	40,5	n/a	n/a
% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla en polvo	N/A	100,0	100,0	90,0	100,0	100,0
% Humedad al final de la pulverización	10,4	2,7	2,2	2,2	13,4	13,0
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	0,38	0,8	0,93	n/a	0,14	9,05
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	154	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	9,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	393	169	486	482	383	532
Espesor de comprimido (mm)	4,34	3,21	4,80	4,82	4,24	4,96
Volumen de comprimido (cc)	0,53	0,23	0,59	0,59	0,52	0,61
Densidad de comprimido (g/cc)	0,74	0,74	0,83	0,81	0,74	0,87
Tiempo de sinterización (seg)	0,5	1,5	0,8	1,5	1,0	1,0
Tiempo de desintegración oral (seg)	22	4	6	6	n/a	8
Tiempo de desintegración USP (seg)	9	n/a	n/a	n/a	7	9
Dureza de trituración (kp)	0,46	0,25	n/a	n/a	n/a	n/a
Friabilidad % (10 gotas)	n/a	1,7	0,2	1,4	n/a	n/a
Friabilidad % (15 gotas)	0,1	2,4	0,4	1,4	0,4	1,4
Friabilidad % (100 gotas)	0,2	n/a	3,1	13,0	0,6	n/a

Tabla 5

	<b>Material/Producto</b>	<b>Ejemplo 4F</b>	<b>Ejemplo 4G</b>	<b>Ejemplo 4H</b>	<b>Ejemplo 4I</b>	<b>Ejemplo 4J</b>	<b>Ejemplo 4K</b>
5	Sustrato	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Maltitol
	Diámetro de media geométrica de sustrato ( $\mu\text{m}$ )	112	112	112	112	112	218
10	Activador	HPC (Klucel EF)	HPC (Klucel EF)	HPC (Klucel EF)	HPC (Klucel EF)	HPC (Nisso SSL)	HPC (Klucel EF)
15	Concentración de activador (%p/p)	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Agente farmacéuticamente activo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	APAP	Ninguno	None
20	Dosis activa por tableta	N/A	N/A	N/A	37,0	n/a	n/a
	% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla en polvo	100,0	100,0	90,0	90,0	100,0	100,0
25	% Humedad al final de la pulverización	9,0	10,5	10,5	10,5	10,9	1,7
	% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	0,5	0,5	0,37	0,31	0,14	0,43
30	Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida ( $\mu\text{m}$ )	135	151	n/a	n/a	n/a	n/a
35	Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
	Peso de comprimido (mg)	397	397	407	416	389	661
40	Espesor de comprimido (mm)	4,50	4,24	4,27	4,24	4,31	5,37
	Volumen de comprimido (cc)	0,55	0,52	0,52	0,52	0,53	0,66
45	Densidad de comprimido (g/cc)	0,72	0,76	0,78	0,80	0,74	1,00
	Tiempo de sinterización (seg)	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5	1,0
50	Tiempo de desintegración oral (seg)	16	15	11	14	8	10
	Tiempo de desintegración USP (seg)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
55	Dureza de trituración (kp)	0,44	0,50	0,37	0,38	0,32	0,43
	Friabilidad % (10 gotas)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
60	Friabilidad % (15 gotas)	0,2	0,1	0,0	0,2	0,2	0,3
65	Friabilidad % (100 gotas)	0,58	0,8	4,0	2,2	n/a	0,8

Tabla 6

Material/Producto	Ejemplo 4L	Ejemplo 4M	Ejemplo 4N	Ejemplo 4O	Ejemplo 4P	Ejemplo 4Q
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Manitol
Diámetro de media geométrica de sustrato (µm)	218	218	218	218	218	132
Activador	HPC (Klucel EF) +GMS	HPC (Klucel EF)				
Concentración de activador (%p/p)	0,9	0,9	0,9	0,9	1,2	1,2
Agente farmacéuticamente activo	Ninguno	Ninguno	APAP	APAP	Ninguno	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	N/A	155	160	n/a	160
% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla en polvo	100,0	100,0	72,0	72,0	100,0	56,0
% Humedad al final de la pulverización	3,7	3,8	3,8	3,8	2,1	16,5
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	n/a	1,0	0,37	0,44	0,65	0,68
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	n/a	281	n/a	n/a	n/a	156
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	578	631	609	625	546	694
Espesor de comprimido (mm)	4,39	4,74	5,08	4,86	4,00	5,93
Volumen de comprimido (cc)	0,54	0,58	0,62	0,60	0,49	0,73
Densidad de comprimido (g/cc)	1,07	1,08	0,98	1,05	1,11	0,95
Tiempo de sinterización (seg)	0,5	1,5	1,0	1,5	1,5	1,5
Tiempo de desintegración oral (seg)	9	7	10	6	6	32
Tiempo de desintegración USP (seg)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Dureza de trituración (kp)	0,63	0,35	n/a	n/a	0,27	0,54
Friabilidad % (10 gotas)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Friabilidad % (15 gotas)	0,4	0,2	2,3	0,4	0,2	1,4
Friabilidad % (100 gotas)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 7

	Material/Producto	Ejemplo 4R	Ejemplo 4S	Ejemplo 4T
5	Sustrato	Manitol	Manitol	Manitol
	Diámetro de media geométrica de sustrato ( $\mu\text{m}$ )	132	132	132
	Activador	HPC (Klucel EF)	HPC (Klucel EF)	HPC (Klucel EF)
10	Concentración de activador (%p/p)	1,0	0,4	0,4
	Agente farmacéuticamente activo	APAP	APAP	APAP
	Dosis activa por tableta	325	137	128
	% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla en polvo	41	70	70
15	% Humedad al final de la pulverización	10,3	4,8	4,8
	% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	0,22	0,71	0,71
	Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida ( $\mu\text{m}$ )	152	n/a	152
20	Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5
	Peso de comprimido (mg)	807	509	475
	Espesor de comprimido (mm)	7,56	4,40	4,83
	Volumen de comprimido (cc)	0,93	0,54	0,59
	Densidad de comprimido (g/cc)	0,87	0,94	0,80
25	Tiempo de sinterización (seg)	0,5	0,5	0,50
	Tiempo de desintegración oral (seg)	27	8	9
	Tiempo de desintegración USP (seg)	n/a	6	5
	Dureza de trituración (kp)	0,36	0,30	0,28
30	Friabilidad % (10 gotas)	n/a	n/a	n/a
	Friabilidad % (15 gotas)	2,5	1,9	3,9
	Friabilidad % (100 gotas)	n/a	n/a	n/a

Ejemplo 5: Producción de partículas recubiertas con pérdida usando 80.000 Daltons MW 1% de hidroxipropilcelulosa

**[0113]** Se preparó un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol recubiertas con pérdida de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 8A. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 5A-G (Tabla 8A y 8B).

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0114]**

1. Se añadió agua purificada USP a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 60 g de hidroxipropilcelulosa (disponible comercialmente como Klucel® EF de Ashland Specialty Ingredients), como un activador, con agitación suave para hacer una concentración de 4% de sólidos en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxipropilcelulosa:

**[0115]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización promedio aproximada de 115 g/minuto para hacer un 1,0% (p/p) de partículas recubiertas con pérdida en un extremo objetivo del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en la Tabla 8A, tal como se midió por pérdida por secado.
5. Las partículas recubiertas con pérdida se secaron luego hasta un porcentaje de humedad como se registra en la Tabla 8A.

Ejemplos 5A-G: Producción de partículas recubiertas con pérdida usando 80.000 Daltons 1% de hidroxipropilcelulosa como activador

**[0116]** Se prepararon partículas recubiertas con pérdida utilizando el procedimiento en el Ejemplo 5, utilizando 1,0% de ganancia de peso de hidroxipropilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron con APAP

ES 2 750 323 T3

recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofeno de 80, 160 o 325 mg (ver Tablas 8A y 8B).

Tabla 8A

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Material/Producto	Ejemplo 5	Ejemplo 5A	Ejemplo 5B	Ejemplo 5C
Comentario	RF Excipiente solo	Mezclado con partículas APAP Partículas	Mezclado con APAP Partículas	Mezclado con APAP Partículas
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	80	80	80	80
Agente farmacéuticamente activo	Ninguno	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	80	80	160
% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla de polvo	N/A	20	30	30
% Humedad al final de la pulverización	1,4	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	1,4	0,79	0,79	0,79
e'	1,7256	1,6830	1,6957	1,6957
e''	0,0132	0,0115	0,0100	0,0100
Valor Q	131	146	170	170
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	302	N/A	N/A	N/A
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	N/A	444	296	593
Espesor de comprimido (mm)	N/A	3,88	2,66	4,94
Densidad de comprimido (g/cc)	N/A	0,9	0,9	0,9
Tiempo de sinterización (seg)	N/A	0,5	0,5	0,5
Tiempo de desintegración oral (seg)	N/A	9	4	15
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	0,4	0,2	0,6
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	roto	1,3	2,0

Tabla 8B

50

55

60

65

Material/Productos	Ejemplo 5D	Ejemplo 5E	Ejemplo 5F	Ejemplo 5G
Comentario	Mezclado con APAP Partículas			
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	80	80	80	80

(Continúa)

	Material/Productos	Ejemplo 5D	Ejemplo 5E	Ejemplo 5F	Ejemplo 5G
5	Agente farmacéuticamente activo	APAP	APAP	APAP	APAP
	Dosis activa por tableta	160	325	160	325
10	% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla de polvo	40	40	50	50
	% Humedad al final de Pulverización	N/A	N/A	N/A	N/A
15	% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	0,58	0,60	0,41	0,41
	e'	1,6970	1,6970	1,7037	1,7037
	e"	0,0094	0,0094	0,0081	0,0081
20	Valor Q	181	181	210	210
	Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	N/A	N/A	N/A	N/A
25	Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
	Peso de comprimido (mg)	444	1000	356	722
30	Espesor de comprimido (mm)	3,71	7,80	3,45	6,37
	Densidad de comprimido (g/cc)	0,9	1,1	0,8	0,9
	Tiempo de sinterización (seg)	1,0	1,5	1,5	1,5
35	Tiempo de desintegración oral (seg)	8	20	N/A	N/A
	Friabilidad % (15 gotas)	0,4	1,2	Roto	Roto
40	Friabilidad % (100 gotas)	1,3	Roto	N/A	N/A

Ejemplos 6: Producción de partículas recubiertas con pérdida utilizando 40.000 Daltons MW, 1% de hidroxipropilcelulosa

45 **[0117]** Se preparó un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol recubiertas con pérdida de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 8A. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 6A-G (Tabla 9A y 9B).

50 Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0118]**

55 1. Se añadió agua purificada USP a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.  
2. Se agregaron 60 g de hidroxipropilcelulosa (disponible comercialmente como KluCEL® ELF de Ashland Specialty Ingredients), como un activador, con agitación suave para hacer una concentración de 4% de sólidos en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxipropilcelulosa:

60 **[0119]**

65 3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.  
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización media aproximada de 103 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida del 1,0% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en la Tabla 9A, tal como se midió

por pérdida por secado.

5. Las partículas recubiertas con pérdida se secaron luego hasta un porcentaje de humedad como se registra en la Tabla 9A.

5 Ejemplos 6A-G: Producción de partículas recubiertas con pérdida utilizando 40.000 Daltons MW 1% de hidroxipropilcelulosa como activador

10 **[0120]** La partícula revestida con pérdida se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 6, utilizando un 1,0% de aumento de peso de hidroxipropilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron con APAP recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofeno de 80, 160 o 325 mg (ver Tablas 9A y 9B).

Tabla 9A

Material/Productos	Ejemplo 6	Ejemplo 6A	Ejemplo 6B	Ejemplo 6C
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con Partículas APAP	Mezclado con Partículas APAP	Mezclado con Partículas APAP
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de polímero (x1000 Daltons)	40	40	40	40
Agente farmacéuticamente activo	N/A	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	80	80	160
% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla de polvo	N/A	20	30	30
% Humedad al final de pulverización	2,4	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	1,6	1,1	0,87	0,87
e'	1,8016	1,7847	1,7619	1,7619
e"	0,0157	0,0140	0,0121	0,0121
Valor Q	115	127	146	146
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	305	N/A	N/A	N/A
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	N/A	444	296	593
Espesor de comprimido (mm)	N/A	3,58	2,58	4,74
Densidad de comprimido (g/cc)	N/A	1,0	0,9	1,0
Tiempo de sinterización (seg)	N/A	1,0	0,5	1,0
Tiempo de desintegración oral (seg)	N/A	11	9	13
Dureza	N/A	0,33	N/A	N/A
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	0,5	0,3	0,5
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	1,0	0,9	N/A

65

Tabla 9B

Material/Productos	Ejemplo 6D	Ejemplo 6E	Ejemplo 6F	Ejemplo 6G
Comentario	Mezclado con Partículas APAP			
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	40	40	40	40
Agente farmacéuticamente activo	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	160	325	160	325
% Partículas recubiertas con pérdida en Mezcla de polvo	40	40	50	50
% Humedad al final de Pulverización	N/A	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	0,73	0,73	0,58	0,58
e'	1,7551	1,7551	1,7471	1,7471
e''	0,0107	0,0107	0,0099	0,0099
Valor Q	164	164	176	176
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	N/A	N/A	N/A	N/A
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	444	1000	356	722
Espesor de comprimido (mm)	3,71	7,74	3,26	5,91
Densidad de comprimido (g/cc)	0,9	1,0	0,9	1,0
Tiempo de sinterización (seg)	1,0	1,5	1,5	1,5
Tiempo de desintegración oral (seg)	6	N/A	9	N/A
Dureza	N/A	N/A	N/A	N/A
Friabilidad % (15 gotas)	0,9	Roto	1,5	Roto
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	N/A	N/A	N/A

Ejemplos 7: Producción de partículas recubiertas con pérdida utilizando 140.000 Daltons MW, 1% de hidroxipropilcelulosa:

**[0121]** Se preparó un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol con pérdidas de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando un método de línea ranurada y se informaron en las Tablas 10A. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 7A-G (Tablas 10A y 10B).

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0122]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 60 g de hidroxipropilcelulosa (disponible comercialmente como Klucel® JF de Ashland Specialty Ingredients), como un activador, con agitación suave para hacer una concentración de 4% de sólidos en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxipropilcelulosa:

**[0123]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización media aproximada de 111 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida del 1,0% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en la Tabla 10A, medida por pérdida por secado.
5. Los gránulos se secaron luego hasta el porcentaje de humedad como se registra en la Tabla 10A.

Ejemplos 7A-G: Producción de partículas recubiertas con pérdida utilizando 140.000 Daltons, 1% de Hidroxipropilcelulosa como activador:

**[0124]** Se prepararon las partículas recubiertas con pérdida Utilizando el procedimiento que en el Ejemplo 7, utilizando 1,0% de ganancia de peso de hidroxipropilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron con APAP recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofeno de 80, 160 o 325 mg (ver Tablas 10A y 10B).

Tabla 10A

Material/Productos	Ejemplo 7	Ejemplo 7A	Ejemplo 7B	Ejemplo 7C
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con Partículas APAP	Mezclado con Partículas APAP	Mezclado con Partículas APAP
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	140	140	140	140
Agente farmacéuticamente activo	Ninguno	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	80	80	160
% Partículas recubiertas con pérdida en Mezcla de polvo	N/A	20	30	30
% Humedad al final de Pulverización	3,1	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas Con pérdida antes de sinterización	1,0	0,7	0,7	0,8
e'	1,8073	1,7533	1,7504	1,7504
e"	0,0149	0,0122	0,0108	0,0108
Valor Q	121	144	162	162
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	338	N/A	N/A	N/A
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	N/A	444	296	593
Espesor de comprimido (mm)	N/A	3,94	2,60	4,95
Densidad de comprimido (g/cc)	N/A	0,9	0,9	0,9
Tiempo de sinterización (seg)	N/A	0,5	0,5	1,0

(Continúa)

Material/Productos	Ejemplo 7	Ejemplo 7A	Ejemplo 7B	Ejemplo 7C
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con Partículas APAP	Mezclado con Partículas APAP	Mezclado con Partículas APAP
Tiempo de desintegración oral (seg)	N/A	8	9	12
Dureza	N/A	N/A	0,53	0,33
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	0,5	0,5	0,8
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	2,5	Roto	7,1

Tabla 10B

Material/Productos	Ejemplo 7D	Ejemplo 7E	Ejemplo 7F	Ejemplo 7G
Comentario	Mezclado con Partículas APAP			
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de polímero (x1000 Daltons)	140	140	140	140
Agente farmacéuticamente activo	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	160	325	160	325
% Partículas recubiertas con pérdida en mezcla de polvo	40	40	50	50
% Humedad al final de Pulverización	N/A	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de sinterización	0,5	0,5	0,5	0,3
e'	1,7397	1,7397	1,7368	1,7368
e"	0,0087	0,0087	0,0085	0,0085
Valor Q	200	200	204	204
Diámetro medio geométrico de partículas recubiertas con pérdida (µm)	N/A	N/A	N/A	N/A
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	444	1000	356	722
Espesor de comprimido (mm)	3,97	7,97	3,28	5,97
Densidad de comprimido (g/cc)	0,9	1,0	0,9	1,0
Tiempo de sinterización (seg)	1,0	1,5	1,5	1,5
Tiempo de desintegración oral (seg)	8	16	9	N/A
Dureza	0,85	0,65	0,31	0,41

(Continúa)

Material/Productos	Ejemplo 7D	Ejemplo 7E	Ejemplo 7F	Ejemplo 7G
Friabilidad % (15 gotas)	0,8	0,8	2,9	Roto
Friabilidad % (100 gotas)	Roto	N/A	N/A	N/

Ejemplos 8: Producción de partículas recubiertas con pérdida usando 0,5% de hidroxietilcelulosa como activador

**[0125]** Se preparó un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol recubiertas con pérdida de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 11. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 8A-D (Tabla 11).

Solución de recubrimiento de polímero:

**[0126]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 60 g de hidroxietilcelulosa (disponible comercialmente como Natrosol 250L de Ashland Specialty Ingredients), como un activador, con agitación suave para obtener una concentración de sólidos al 2% en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxietilcelulosa:

**[0127]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento de polímero se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización media aproximada de 111 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida de 0,5% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en la Tabla 11, medida por pérdida por secado.
5. Los gránulos se secaron más a porcentaje de humedad como se registra en la Tabla 11.

**[0128]** Ejemplos 8A-D: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando una ganancia de peso de 1,0% de hidroxietilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron con APAP recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofén de 80, 160 o 325 mg (ver Tabla 11).

Tabla 11

Material/Productos	Ejemplo 8	Ejemplo 8A	Ejemplo 8B	Ejemplo 8C	Ejemplo 8D
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con Partículas APAP			
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HEC	HEC	HEC	HEC	HEC
Concentración de activador (%p/p)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	75	75	75	75	75
Farmacéuticamente activo	Ninguno	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	80	80	160	160
% Partículas en mezcla de polvo	N/A	20	30	30	40

(Continúa)

Material/Productos	Ejemplo 8	Ejemplo 8A	Ejemplo 8B	Ejemplo 8C	Ejemplo 8D
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con APAP Partículas			
% Humedad al final de pulverización	2,7	N/A	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de la sinterización	1,3	0,8	0,6	0,6	0,4
e'	1,8065	1,7854	1,7741	1,7741	1,7743
e"	0,0275	0,0197	0,0159	0,0159	0,0130
Valor Q	66	91	112	112	136
Diámetro de comprimido (mm)	N/A	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	N/A	444	296	593	444
Espesor de comprimido (mm)	N/A	4,07	2,86	4,74	4,05
Densidad de comprimido (g/cc)	N/A	0,9	0,8	0,9	0,9
Tiempo de sinterización (seg)	N/A	0,5	0,5	0,5	1,5
Tiempo de desintegración oral (seg)	N/A	9	5	8	9
Dureza	N/A	0,36	0,61	0,30	0,85
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	0,51	1,2	0,9	2,9
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Ejemplos 9: Producción de partículas recubiertas con pérdida utilizando hidroxietilcelulosa al 1% como activador

**[0129]** Un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol recubiertas con pérdida se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 12. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 9A-D (Tabla 12).

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0130]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 120 g de hidroxietilcelulosa (disponible comercialmente como Natrosol 250L de Ashland Specialty Ingredients), como el activador, con agitación suave para hacer una concentración de 4% de sólidos en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxietilcelulosa:

**[0131]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización media aproximada de 111 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida del 1,0% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en la Tabla 12.
5. Los gránulos se secaron luego hasta el porcentaje de humedad como se registra en la Tabla 12.

**[0132]** Ejemplos 9A-D: las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 9, utilizando un 0,5% de aumento de peso de hidroxietilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron

con APAP recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofeno de 80, 160 o 325 mg (ver Tabla 12).

Tabla 12

Material/Productos	Ejemplo 9	Ejemplo 9A	Ejemplo 9B	Ejemplo 9C	Ejemplo 9D
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con APAP Partículas			
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HEC	HEC	HEC	HEC	HEC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de polímero (x1000 Daltons)	75	75	75	75	75
Farmacéuticamente activo	Ninguno	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	80	80	160	160
% partículas en mezcla de polvo	N/A	20	30	30	40
% Humedad al final de pulverización	2,2	N/A	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de la sinterización	1,3	0,7	0,6	0,6	0,5
e'	1,7532	1,7411	1,7444	1,7444	1,7495
e"	0,0378	0,0277	0,0250	0,0250	0,0202
Valor Q	46	63	70	70	87
Diámetro de comprimido (mm)	N/A	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	N/A	444	296	593	444
Espesor de comprimido (mm)	N/A	4,13	2,68	5,23	4,13
Densidad de comprimido (g/cc)	N/A	0,8	0,9	0,9	0,8
Tiempo de sinterización (seg)	N/A	0,5	0,5	0,5	1,0
Tiempo de desintegración oral (seg)	N/A	19	8	19	8
Dureza	N/A	0,43	0,67	0,52	0,60
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	2,3	0,9	2,5	2,7
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Ejemplos 10: Producción de partículas recubiertas con pérdida usando hidroxipropilcelulosa al 2% como activador

**[0133]** Un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol recubierto con pérdida se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 13. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 10A-D (Tabla 13).

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0134]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 120 g de hidroxipropilcelulosa (disponible comercialmente como Klucel® EF de Ashland

Specialty Ingredients), como un activador, con agitación suave para hacer una concentración de 4% de sólidos en solución.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxietilcelulosa:

**[0135]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el manitol a una velocidad de pulverización media aproximada de 1 10 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida del 2% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en la Tabla 13 como se midió por pérdida por secado.
5. Los gránulos se secaron luego al porcentaje de humedad como se registra en la Tabla 13.

**[0136]** Ejemplos 10A-F: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 10, utilizando una ganancia de peso de 1,0% de hidroxietilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron con APAP recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofeno de 80, 160 o 325 mg (ver Tablas 13).

Tabla 13

Material/Productos	Ejemplo 10	Ejemplo 10A	Ejemplo 10B	Ejemplo 10C	Ejemplo 10D	Ejemplo 10E	Ejemplo 10F
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclas con partículas APAP	Mezclado con partículas APAP				
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HPC	HPC	HPC	HPC	HPC	HPC	HPC
Concentración de activador (%p/p)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	80	80	80	80	80	80	80
Farmacéuticamente activo	Ninguno	APAP	APAP	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	N/A	80	80	160	160	325	160
% Partículas en mezcla de polvo	N/A	20	30	30	40	40	50
% Humedad al final de pulverización	3,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
% Humedad de partículas antes de la sinterización	1,5	1,1	0,9	0,7	0,7	0,7	0,6
e'	1,8140	1,7847	1,7792	1,7792	1,7554	1,7554	1,7601
e"	0,0214	0,0129	0,0099	0,0099	0,0084	0,0084	0,0066
Valor Q	85	138	180	180	209	209	267
Diámetro de comprimido (mm)	N/A	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	N/A	444	296	593	444	1000	356
Espesor de comprimido (mm)	N/A	3,49	2,67	4,74	3,77	8,17	3,25

(Continúa)

Material/Productos	Ejemplo 10	Ejemplo 10A	Ejemplo 10B	Ejemplo 10C	Ejemplo 10D	Ejemplo 10E	Ejemplo 10F
Comentario	Partículas recubiertas con pérdida solo	Mezclado con partículas APAP					
Densidad de comprimido (g/cc)	N/A	1,0	0,87	0,99	0,93	0,97	0,86
Tiempo de sinterización (seg)	N/A	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tiempo de desintegración oral (seg)	N/A	10	8	11	14	18	8
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	0,50	0,60	0,60	0,53	2,24	1,21
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	1,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Ejemplos 11: Producción de partículas recubiertas con pérdida usando 0-1% de hidroxietilcelulosa como activador; combinado con citrato de sodio y/o glicerina como adyuvantes

**[0137]** Un lote de 6,1 kg de partículas de maltitol recubierto con pérdida se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 14. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 11A-E (Tablas 14A-14B). Las muestras 11F y 11G se prepararon como mezclas de comparación con maltitol no recubierto para demostrar muestras de tabletas sin partículas recubiertas. Estas mezclas de comparación no se sinterizaron para formar tabletas.

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0138]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 120 g de hidroxietilcelulosa (disponible comercialmente como Natrosol® 250L), como un activador, con agitación suave para hacer una concentración de 2,5-4% de sólidos en solución (aproximadamente 25 kg).

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de hidroxietilcelulosa:

**[0139]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el Maltitol a una velocidad de pulverización media aproximada de 1 10 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida del 2% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en las Tablas 14A-14B medido por la pérdida por secado.
5. Los gránulos se secaron luego al porcentaje de humedad como se registra en las Tablas 14A-14B.

**[0140]** Ejemplos 11, 11A-E: las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 11, utilizando un aumento de peso de 1,0% de hidroxietilcelulosa. Las partículas recubiertas con pérdida se mezclaron con APAP recubierto (potencia del 90%) a una concentración del 20%, 30%, 40% o 50% para hacer tabletas de dosis de acetaminofeno de 80, 160 o 325 mg (ver Tablas 14A y 14B).

Tabla 14A

Material/Productos	Ejemplo 11	Ejemplo 11A	Ejemplo 11B	Ejemplo 11C
Comentario	1% HEC en Maltitol	1% HEC con 1% Glicerina en Maltitol	1% HEC con 1% Glicerina y 1% citrato sódico en Maltitol	1% HEC con 2% Glicerina y 0,5% citrato sódico en Maltitol
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HEC	HEC	HEC	HEC
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	80	80	80	80
Farmacéuticamente Activo	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg
% Partículas en mezcla de polvo	71,45	71,45	71,45	71,45
% Humedad al final de pulverización	3,00	1,89	1,78	1,79
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de la sinterización	0,88	0,78	1,14	0,77
e'	0,8093	1,8385	1,7756	--
e''	0,0408	0,0312	0,0756	--
Valor Q	44	59	23	--
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	600	600	600	600
Espesor de comprimido (mm)	5,25	5,25	5,44	5,44
Densidad de comprimido (g/cc)	0,644	0,644	0,668	0,668
Tiempo de sinterización (seg)	1	1	1	1
Tiempo de desintegración oral (seg)	11	14,7	10,7	11,5
Friabilidad % (15 gotas)	N/A	0,50	0,60	0,60
Friabilidad % (100 gotas)	N/A	N/A	N/A	N/A
HEC: Hidroxietilcelulosa				

Tabla 14B

Material/Productos	Ejemplo 11D	Ejemplo 11E	Ejemplo 11F	Ejemplo 11G
Comentario	1% HEC con 3% Glicerina en Maltitol	1% HEC con 3% Glicerina y 1% Citrato sódico en Maltitol	0% HEC con 1% Glicerina en Maltitol	0% HEC con 3% Glicerina en Maltitol
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	HEC	HEC	Ninguno	None
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	0,0	0,0
Peso molecular medio de Polímero (x1000 Daltons)	80	80	N/A	N/A
Farmacéuticamente activo	APAP	APAP	APAP	APAP
Dosis activa por tableta	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg

(Continúa)

	Material/Productos	Ejemplo 11D	Ejemplo 11E	Ejemplo 11F	Ejemplo 11G
5	% Partículas en mezcla de polvo	71,45	71,45	71,45a	71,45a
	% Humedad al final de pulverización	1,75	2,03	1,54	1,87
10	% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de la sinterización	0,78	1,12	0,53	0,81
	e'	1,8463	1,8320	--	--
	e"	0,0333	0,0914	--	--
15	Valor Q	55	20	--	--
	Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
	Peso de comprimido (mg)	600	600	600	600
	Espesor de comprimido (mm)	5,25	5,25	5,25	5,25
20	Densidad de comprimido (g/cc)	0,644	0,644	0,644	0,644
	Tiempo de sinterización (seg)	1	1	1	1
	Tiempo de desintegración oral (seg)	18,5	9,3	N/Ab	N/Ab
	Friabilidad % (15 gotas)	0,53	2,24	Fallado <sup>b</sup>	Fallado <sup>b</sup>
25	Friabilidad % (100 gotas)	N/A	N/A	N/A	N/A
30	HEC: Hidroxietilcelulosa a: Partículas sin HEC b: no podía ensayarse ya que estos polvos no se sinterizaron para formar una tableta e' y e" ensayados en la partícula recubierta				

Ejemplos 12: Producción de partículas recubiertas con pérdida utilizando diversos polímeros como activadores

[0141] Se prepararon lotes de 6,1 kg de partículas de maltitol recubiertas con pérdida de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en las Tablas 15A y 15B. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 12 y 12A-12H (Tablas 15A y 15B)

Solución de recubrimiento con pérdida:

[0142]

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 120 g de un polímero (como se muestra en la Tabla 15 a continuación) como un activador, con agitación suave para hacer una concentración de 2-5% de sólidos en solución, dependiendo del polímero que se evalúa (aproximadamente 25 kg).

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de polímero:

[0143]

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el Maltitol a una velocidad de pulverización promedio aproximada de aproximadamente 100-1 10 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida del 1% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indica en las Tablas 15A y 15B medidos por la pérdida por secado.
5. Los gránulos se secaron a continuación.

[0144] Ejemplos 12, 12A-H: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 12, utilizando un aumento de peso del 1,0% de un polímero.

Tabla 15A

Material/ Productos	Ejemplo 12	Ejemplo 12A	Ejemplo 12B	Ejemplo 12C	Ejemplo 12D
Comentario	1% Alcohol polivinílico <sup>o1</sup> en Maltitol	1% Alcohol polivinílico-co-Polímero de injerto de polietilenglicol "IR" <sup>2</sup> en Maltitol	1% Alcohol polivinílico-co-Polímero de injerto de polietilenglicol <sup>3</sup> en Maltitol	1% Alcohol polivinílico-co-Polímero de injerto de polietilenglicol <sup>3</sup> en Maltitol	1% Acetato Polivinílico <sup>o4</sup> en Maltitol
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	Alcohol polivinílico	Kollicoat® IR	Kollicoat® Protect	Kollicoat® Protect	Kollicoat® SR30
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Farmacéuticamente activo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Dosis activa por tableta	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
% Partículas en mezcla de polvo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
% Humedad de partículas antes de la sinterización	0,76	1,33	1,03	1,03	1,46
e'	1,7203	1,8520	1,7746	1,7746	1,8796
e"	0,1071	0,0189	0,0414	0,0414	0,0938
Valor Q	16	98	43	43	20
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	600	600	600	600	600
Tiempo de sinterización (seg)	1	1	1	1	1
Tiempo de desintegración oral (seg)	4-5	5-9	3-5	n/a	9-13
Friabilidad % (15 gotas)	0,83-2,73	0,28-2,78	2,0-3,9	Demasiado blando para ensayo	0,51-1,91
e' y e" ensayados en recubiertas con pérdida 1: Disponible como Emprove® de EMD Millipore Corporation 2: Disponible como Kollicoat IR® de la BASF Corporation 3: Disponible como Kollicoat Protect® de la BASF Corporation 4: Disponible como Kollicoat SR30® de la BASF Corporation					

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 15B

Material/ Productos	Ejemplo 12E	Ejemplo 12F	Ejemplo 12G	Ejemplo 12H
Comentario	1% CoPolímero de etilacrilato, metilmetacrilato <sup>5</sup> en Maltitol	1% Povidona <sup>6</sup> (Plasdone) en Maltitol	1% Caprolactam polivinílico - acetato polivinílico - co-polímero de injerto de polietilenglicol <sup>7</sup> Maltitol	1 % CoPolímero de N-vinilo-2-pirrolidona y acetato vinílico <sup>8</sup> en Maltitol
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	Eudragit®RS30D	Plasdone®K12	SoluPlus®	Plasdone® S630
Concentración de activador (%p/p)	1,0	1,0	1,0	1,0
Farmacéuticamente activo	N/A	N/A	N/A	N/A
Dosis activa por tableta	N/A	N/A	N/A	N/A
% Partículas en mezcla de polvo	100,0	100,0	100,0	100,0
% Humedad de partículas recubiertas con pérdida antes de la sinterización	1,14	1,13	1,27	1,36
e'	1,6016	--	1,7686	1,8605
e"	0,1133	--	0,0731	0,0332
Valor Q	14	--	24	56
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	600	600	600	600
Tiempo de sinterización (seg)	1	1	1	1
Tiempo de desintegración oral Tiempo (seg)	13-22	4-5	5-11	2-3
Friabilidad % (15 gotas)	0,71-2,00	3,7	0,7-4,7	1,5-3,7
e' y e" ensayados en partículas recubiertas 5: Disponible como Eudragit® RS30D de la Evonik Corporation 6: Disponible como Plasdone® K12 de la Ashly Corporation 7: Disponible como Soluplus® de la BASF Corporation 8: Disponible como Plasdone® S630 de la Ashly Corporation				

Ejemplo 13: Preparación de partículas recubiertas con Eudragit RD30D mezcladas con acetaminofén encapsulado

**[0145]** El lote del Ejemplo 12D anterior fue también mezclar con acetaminofeno recubierto 29% y sinterizar con energía de radiofrecuencia para producir comprimidos, como se indica en el Ejemplo 12. Varios parámetros para tales partículas se exponen a continuación.

Tabla 16

Muestra	LOD <sup>1</sup>	e'	e''	Q	Friabilidad (%) 15 gotas	Tiempo dedesintegración oral (seg)
Eudragit RS30D recubiertas con pérdida con APAP encapsulado	0,726	1,6219	0,1243	13	0,39-0,77	5-10
1: Pérdida en secado (% agua por peso)						

Ejemplo 14: Producción de partículas recubiertas con pérdida usando diversos polímeros con activadores con plastificantes

**[0146]** Los lotes de 6,1 kg de partículas de maltitol recubiertas con pérdida se prepararon según el procedimiento siguiente. Las partículas recubiertas con pérdida se caracterizaron dieléctricamente usando el método de línea ranurada y se informaron en la Tabla 17A. Estas partículas recubiertas con pérdida se usaron luego para producir las tabletas de desintegración oral en los Ejemplos 14A-H (Tablas 17A-17B).

Solución de recubrimiento con pérdida:

**[0147]**

1. Agua purificada USP añadida a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado.
2. Se agregaron 120 g de un polímero (como se muestra en la Tabla a continuación) como activador y 47 g de plastificante (proporción de 72:24 de activador: plastificante) con agitación suave para obtener una concentración de 2-5% de sólidos en solución. dependiendo del polímero que se evalúa.

Recubrimiento de partículas de sustrato con solución de recubrimiento de polímero:

**[0148]**

3. Se añadieron 6000 g de maltitol a un lecho fluido, granulador de pulverización superior.
4. La solución de recubrimiento con pérdida se pulverizó sobre el Maltitol a una velocidad de pulverización promedio aproximada de aproximadamente 100-1 10 g/minuto para hacer una partícula recubierta con pérdida de 1-2% (p/p) en un extremo diana del porcentaje de humedad por pulverización como se indicó en las Tablas 17A-17B, medida por la pérdida por secado.
5. Los gránulos se secaron a continuación.

**[0149]** Ejemplos 14, 14A-H: Las partículas recubiertas con pérdida se prepararon utilizando el procedimiento del Ejemplo 14, utilizando 1,0% de ganancia de peso de polímero (dependiendo del tipo en Tablas 17A-17B).

Tabla 17A

Material/ Productos	Ejemplo 14	Ejemplo 14A	Ejemplo 14B	Ejemplo 14C	Ejemplo 14D
Comentario	2% Eudragit RL30D <sup>1</sup> con DBS <sup>a</sup> en Maltitol	1% Eudragit RL30D con DBS <sup>a</sup> en Maltitol	2% Eudragit RL30D <sup>2</sup> con DBS <sup>a</sup> en Maltitol	2% Eudragit RL30D <sup>2</sup> con DBS <sup>a</sup> en Maltitol	1% Eudragit RL30D <sup>2</sup> con DBS <sup>a</sup> en Maltitol
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	Eudragit ®RL30D	Eudragit ®RL30D	Eudragit ®RS30D	Eudragit ®RS30D	Eudragit ®RS30D
Activador Concentración (%p/p)	2,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Farmacéuticamente Activo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Dosis activa por tableta	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
% Partículas en Mezcla de polvo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

(Continúa)

	Material/ Productos	Ejemplo 14	Ejemplo 14A	Ejemplo 14B	Ejemplo 14C	Ejemplo 14D
5	% Humedad de partículas antes de la sinterización	0,089	0,119	0,026	0,026	0,019
	e'	1,6623	1,7003	1,6604	1,6604	1,6467
10	e"	0,0256	0,0665	0,0179	0,0179	0,0437
	Valor Q	65	n/a	93	93	38
	Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
15	Peso de comprimido (mg)	600	600	600	600	600
	Tiempo de sinterización (seg)	1	1	1	1	1
20	Tiempo de desintegración oral (seg)	NR	NR	NR	NR	NR
25	Friabilidad % (15 gotas)	5,2	No podía hacer tabletas	Fallado a 7 gotas	4,1-4,5	No podía hacer tabletas
30	e' y e" ensayados en partículas recubiertas a: DBS: Sebecato de dibutil (plasticizante) b: PG: Propilenglicol (plasticizante) NR – no registrado 1: Eudragit® RL30D de la Evonik Corporation es copolímero de etilacrilato, metilmetacrilato y un bajo contenido de éster de ácido metacrílico con grupos de amoníaco cuaternario 2: Eudragit® RS30D de la Evonik Corporation es un copolímero de etilacrilato, metilmetacrilato y un bajo contenido de éster de ácido metacrílico con grupo de amoníaco cuaternario					
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 17B

Material/Productos	Ejemplo 14E	Ejemplo 14F	Ejemplo 14G	Ejemplo 14H
Comentario	2% Alcohol polivinílico co-polímero <sup>3</sup> de injerto polietilenglicol y PG <sup>b</sup> o en Maltitol	1% Alcohol polivinílico co-polímero <sup>3</sup> de injerto polietilenglicol y PG <sup>b</sup> o en Maltitol	2% Alcohol polivinílico co-polímero de injerto polietilenglicol "IR" <sup>4</sup> y PG <sup>b</sup> en Maltitol	2% Eudragit RL30D <sup>1</sup> con PG <sup>b</sup> en Maltitol
Sustrato	Maltitol	Maltitol	Maltitol	Maltitol
Activador	Kollicoat ® Protect	Kollicoat ® Protect	Kollicoat ® IR	Eudragit ®RL30D
Concentración de activador (%p/p)	2,0	1,0	2,0	2,0
Farmacéuticamente activo	N/A	N/A	N/A	N/A
Dosis activa por tableta	N/A	N/A	N/A	N/A
% Partículas en mezcla de polvo	100,0	100,0	100,0	100,0
% Humedad de partículas antes de la sinterización	0,825	0,610	0,819	0,866
e'	1,6708	1,6301	1,6225	1,6786
e''	0,0217	0,0623	0,0703	0,0731
Valor Q	77	26	56	23
Diámetro de comprimido (mm)	12,5	12,5	12,5	12,5
Peso de comprimido (mg)	600	600	600	600
Tiempo de sinterización (seg)	1	1	1	1
Tiempo de desintegración oral (seg)	7-10	NR	10	>30
Friabilidad % (15 gotas)	1,9-2,8	3,9-5,8	2,6-6,9	2,9-3,8
e' y e'' ensayados en partículas recubiertas a: DBS: Sebecato de dibutil (plasticizante) b: PG: Propilenglicol (plasticizante) NR – no registrado 3: Disponible como Kollicoat Protect® de la BASF Corporation 4: Disponible como Kollicoat IR® de la BASF Corporation				

Ejemplo 15: Evaluación de los excipientes de tabletas para evitar que se peguen a las herramientas durante la sinterización, incluida la adición de almidón de maíz y sílice mesoporosa

**[0150]** La adición de almidón de maíz y sílice mesoporosa permite propiedades de adherencia y el control de la humedad dentro de la mezcla de tabletas ODT sinterizadas, evitando que la tableta se adhiera a las herramientas durante la sinterización con energía de radiofrecuencia.

Parte A: Formulación de tabletas usando partículas recubiertas de hidroxietilcelulosa con acetaminofeno encapsulado:

**[0151]** Las tabletas se produjeron con un peso de 600 mg, de acuerdo con la fórmula de la Tabla 18. El maltitol recubierto se revistió en una unidad de recubrimiento de lecho fluido usando una solución acuosa de hidroxietilcelulosa (Ejemplo 11B) con hidroxietilcelulosa al 1%, glicerina al 1% y citrato de sodio al 1%.

**[0152]** La mezcla se prepara a continuación, utilizando la formulación en la Tabla 18. Acetaminofén encapsulado, agentes de sucralosa y aromatizantes se mezclaron manualmente en una bolsa de plástico con sucralosa y el sabor de uva hasta homogeneidad. Esta mezcla se transfirió a un mezclador Turbula y se mezcló con almidón de maíz, siloide y maltitol recubierto durante 5 minutos.

**[0153]** Para producir las tabletas, la mezcla se llenó en troqueles redondos de 12,5 mm y se sinterizó a una frecuencia de radio de 27 MHz durante aproximadamente 0,8 segundos para formar una tableta de desintegración oral. Los niveles óptimos de almidón de maíz y syloid se determinaron mediante un modelo de diseño experimental, utilizando rangos de 0,625% a 2,5% de almidón de maíz y 0,25% a 1,0% de syloid en cantidades variables. El tiempo de desintegración medido por USP 24 fue menor a 30 segundos y la friabilidad de las tabletas fue de 1,68, que era inferior a la cantidad objetivo del 3 por ciento (15 gotas de 3 tabletas).

Tabla 18

<b>Mezcla de granulación</b>	<b>%p/p</b>	<b>Mg/Tableta</b>
Partículas de Maltitol recubiertas	70,08	420,48
Acetaminofén encapsulado <sup>1</sup> (90% potencia)	27,90	167,40
Sabor a uvas	0,50	3,00
Sucralosa	0,15	0,90
Almidón de maíz B830 <sup>2</sup>	0,625	3,75
Syloid® 63FP	0,75	4,50
TOTAL	100,0	600,0
1: Disponible de la Aptalis Corporation como Acetaminophen Microcaps®		
2: Disponible de la Grain Processing Corporation		
3: Disponible como sílice mesoporosa de la W.R. Grace Corporation		

**[0154]** Se entiende que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, que la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un proceso para hacer una tableta que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo, comprendiendo dicho método el paso de aplicar energía de radiofrecuencia a frecuencias de 1 MHz a 100 MHz a una mezcla de polvo para sinterizar dicha mezcla de polvo en dicha tableta, en donde dicha mezcla de polvo comprende partículas recubiertas con pérdida y dicho al menos un agente farmacéuticamente activo, en donde dichas partículas recubiertas con pérdida comprenden un sustrato que está recubierto al menos parcialmente con un recubrimiento con pérdida que comprende al menos un activador, en donde dicho sustrato tiene un valor Q superior a 100 y dicho activador tiene un valor Q de menos de 75;
- 10 en donde dicho valor Q es la relación de la constante dieléctrica ( $\epsilon'$ ) sobre la pérdida dieléctrica ( $\epsilon''$ ) a 27 MHz; en donde dicho valor Q se mide usando una línea ranurada HP 805C como soporte de muestra conectado a PNA-L Agilent N5230C a puertos A y B, en los que el soporte de la muestra y los cables coaxiales con conectores de tipo N se calibran a temperatura ambiente utilizando 8592-60008 E-cal.
- 15 **2.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dicho activador tiene un valor Q de menos de 50.
- 3.** Un proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho sustrato tiene un valor Q superior a 200.
- 20 **4.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dichas partículas recubiertas con pérdida tienen un valor Q mayor de 100.
- 5.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de polvo tiene un valor Q mayor de 100.
- 25 **6.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de polvo comprende al menos 20%, en peso, de dichas partículas recubiertas con pérdida.
- 7.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dichas partículas recubiertas con pérdida comprenden de 0,1 a 2%, en peso, de dicho al menos un activador.
- 30 **8.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dichas partículas recubiertas con pérdida comprenden de 0,1% a 3%, en peso, de agua.
- 9.** Un proceso de la reivindicación 1, en el que dicha tableta se desintegra en la boca cuando se coloca en la lengua en menos de 30 segundos.
- 35 **10.** El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha energía de radiofrecuencia tiene una frecuencia de 13 MHz a 40 MHz.
- 40 **11.** Un proceso de la reivindicación 1, en el que dichas tabletas se forman dentro de una matriz de tableta.
- 12.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dicho activador es un polímero seleccionado del grupo que consiste en celulosas, hidrocoloides, polimetacrilatos, polivinilos, proteínas, polisacáridos y copolímeros de los mismos; por ejemplo, en el que dicho activador es hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa.
- 45 **13.** Un proceso de la reivindicación 1, en el que dicho sustrato comprende un almidón, un alcohol de azúcar o un azúcar; por ejemplo, donde dicho sustrato comprende maltitol o manitol.
- 14.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dicho sustrato comprende dicho agente farmacéuticamente activo.
- 50 **15.** Un proceso de la reivindicación 1, en el que la friabilidad de la tableta es inferior al 5%.
- 16.** Un proceso de la reivindicación 1, en el que dicha tableta comprende además un depurador de agua.
- 55 **17.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde dicha tableta comprende además un plastificante.
- 18.** Un proceso de la reivindicación 1, en donde el valor Q del activador es menos de la mitad del valor Q del sustrato.