

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 859**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2011 PCT/US2011/063172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12075455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11845725 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 2646003**

54 Título: **Gránulos de dispersión rápida, comprimidos de desintegración oral y métodos**

30 Prioridad:

02.12.2010 US 419114 P

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

25.03.2021

73 Titular/es:

**ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1200 Lenox Drive, Suite 100
Lawrenceville, NJ 08648, US**

72 Inventor/es:

**VENKATESH, GOPI M.;
SWAMINATHAN, VIJAYA;
LAI, JIN-WANG y
CLEVINGER, JAMES M.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 813 859 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

Gránulos de dispersión rápida, comprimidos de desintegración oral y métodos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención se relaciona con microgránulos de dispersión rápida que pueden incorporarse en un comprimido de desintegración oral (ODT) en la cavidad oral de un mamífero, sin la necesidad de ingerir agua u otros fluidos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El incumplimiento de los regímenes de dosificación constituye un problema médico importante en Estados Unidos que tiene un costo de miles de millones de dólares. Tomar un medicamento no siempre es fácil como tragar una píldora. Tomar medicamentos exactamente como se prescribe y seguir las recomendaciones para un estilo de vida adecuado son altamente beneficiosas y pueden reducir el impacto de efectos secundarios. El incumplimiento con la medicación (no adhesión), no ingerir fármacos en tiempo y forma en las dosis prescritas, es tan peligroso y costoso como muchas enfermedades. Los estudios han demostrado que el incumplimiento causa 125.000 muertes por año en los Estados Unidos, deriva en un 10 a 25% de hospitalizaciones, y se está convirtiendo en una epidemia internacional. Por otra parte, la adhesión o el cumplimiento por parte del paciente de los regímenes de dosificación se ha convertido en una preocupación principal que acarrea millones de dólares. Un régimen complicado (por ejemplo, muchos medicamentos, una dosificación demasiado frecuente), la dificultad física para cumplir (por ejemplo, abrir el envase de un medicamento, manejar comprimidos pequeños, las dificultades en la ingesta (por ejemplo, aproximadamente 30% de la población general), el acceso en tiempo y forma a bebidas), el rechazo voluntario que incluye "la verificación de la medicación" para su posterior descarte, efectos secundarios reales o percibidos y la falta de efectividad, las formulaciones poco atractivas (por ejemplo, mal gusto u olor) suelen ser nombrados como factores responsables del incumplimiento. Suele observarse que algunos pacientes con enfermedades como esquizofrenia o trastorno bipolar suelen ser desorganizados o tener problemas de memoria (disfunción cognitiva) y no toman sus medicamentos con frecuencia.

25 Existen varios tipos de formas de dosificación farmacéutica para comprimidos de administración oral: comprimidos, cápsulas, sobres, polvos para su reconstitución en suspensiones, jarabes, etc. Sin embargo, dichas formas de dosificación presentan varios problemas. En el caso de los comprimidos y las cápsulas, por ejemplo, puede ser difícil administrar el medicamento a personas mayores de edad o niños que no desean tragar o presentan dificultades para hacerlo debido a la disfagia. Las suspensiones, jarabes, sobres, etc., que contienen medicamentos suelen ser muy amargos para consumir por vía oral debido a su gusto desagradable. Asimismo, "la gente activa" debido a su estilo de vida o pacientes con migraña pueden no tener fácil acceso a agua u otras bebidas cuando lo necesitan.

30 Por otra parte, las composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden micropartículas del fármaco con gusto bien enmascarado y/o revestido con polímeros funcionales para dar propiedades de liberación pulsátil, sostenida, demorada o programada, que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal formando una suspensión suave (no granulosa), fácil de tragar con una textura en la boca que no es granulosa, y que, después de tragarlas sin necesitar agua ni experimentar ningún regusto exhiben perfiles de liberación del fármaco *in vitro* que son muy necesarios para proporcionar la comodidad de la administración oral y para mejorar la adhesión o cumplimiento de los regímenes de dosificación por el paciente.

35 La patente de los Estados Unidos 4.134.943 se relaciona con un proceso para producir comprimidos porosos que tienen una propiedad de desintegración excelente que comprende la mezcla de contenidos del comprimido con un disolvente inerte y de liofilización. La tecnología Zydis® (patentes de los Estados Unidos 4.305.502; 5.738.875), la tecnología Lyoc (patentes de los Estados Unidos No. 4.616.047 y 5.843.347) y la tecnología QuickSolv® (patentes de los Estados Unidos No. 5.215.756 y 5.298.261) permiten la remoción de agua de los blísters congelados mediante sublimación/liofilización a baja temperatura, lo que produce comprimidos/oblas de disolución rápida a base de azúcar, lactosa, maltodextrina liofilizadas y/o una matriz de gelatina. Las desventajas principales de la tecnología de liofilización incluyen su alto costo, el suministro de productos frágiles, la dificultad para utilizar partículas de fármacos con gusto enmascarado y una fea textura en la boca y estabilidad en condiciones de tensión.

40 Las patentes de los Estados Unidos No. 5.039.540 y 5.079.018 se relacionan con un método para producir comprimidos con suficiente resistencia, al permitir que los contenidos del comprimido entren en contacto con un líquido orgánico anhidro como etano anhidro a 0°C o menos hasta que todo el contenido de agua se haya eliminado de la composición. Cada uno de estos procesos de producción requiere etapas de producción complejas y equipamiento adicional como, liofilizador, equipos de envasado especializados y similares, lo que abarca altos costos de producción.

45 La patente de los Estados Unidos No. 5.720.974 se relaciona con métodos de producción de comprimidos de rápida disolución con estructura porosa donde los comprimidos que comprenden la granulación de un carbohidrato activo que incluye azúcar, almidón, lactosa o un alditol como manitol, que tiene una granulometría de entre 20 y 70 µm, granulado con 1 a 3% en peso de agua, se producen mediante compresión de una masa húmeda en los comprimidos con fuerzas de compresión bajas antes del secado, lo que requiere arreglos elaborados para manipular

los comprimidos individuales después de la compresión hasta su almacenamiento en bruto después del secado de los comprimidos húmedos.

La tecnología OroSolv® de Cima (patentes de los Estados Unidos No. 5.178.878; 6.155.423 y 6.311.462) la tecnología DuraSolv® (patente de los Estados Unidos No. 6.024.981), y la tecnología OraVescent® (patente de los Estados Unidos No. 6.200.604) se relacionan con la producción de comprimidos de rápida desintegración que comprenden partículas de fármaco con gusto enmascarado o no revestidas, y excipientes solubles en agua. OroSolv®, que comprende un efervescente es muy frágil y requiere un sistema de envasado de comprimidos integrado. DuraSolv®, que comprende al menos 60% en peso de excipiente/relleno polvoroso (compresión no directa) como manitol o azúcar compresible, son comprimidos duros que se envasan en blíster o botellas. Los comprimidos OraVescent®, que comprenden un componente efervescente facilitan la disolución del fármaco con un cambio transitorio en el pH al entrar en contacto con la saliva. Tanto la tecnología OroSolv® como la tecnología OraVescent® requieren sistemas de envasado y compresión integrados caros.

La patente de los Estados Unidos 5.464.632 se relaciona con un método para fabricar un comprimido oral que se desintegra en 60 segundos en la cavidad oral sin agua, que comprende una sustancia activa (microcristales o microgránulos revestidos y una mezcla de excipientes no efervescentes que incluyen un disgregante. Estos comprimidos suelen ser granulados. La tecnología WOWTAB® (patentes de los Estados Unidos No. 5.466.464 y 5.576.014) se relaciona con un método para producir comprimidos de disolución intrabucal donde un sacárido que tiene baja moldeabilidad, como lactosa o manitol se granula con un activo y un sacárido de alta moldeabilidad (por ejemplo, sorbitol o maltitol), y la granulación combinada se mezcla después del secado con un lubricante y se comprime en comprimidos de desintegración intrabucal. De manera alternativa, el ingrediente activo puede granularse de manera independiente con un sacárido de moldeabilidad baja y comprimirse posteriormente con una granulación de sacáridos con moldeabilidad alta y baja en comprimidos de desintegración intrabucal. La tecnología SaTab (patente de los Estados Unidos 6.316.026) utiliza un proceso de humectación y secado propio para producir formulaciones ODT altamente porosas que se desintegran/disuelven en aproximadamente 10 segundos compactando en comprimidos una mezcla en polvo que incluye un azúcar, un fármaco, y un aglutinante bajo presión de compresión baja y pasando los comprimidos a través de un equipo especialmente diseñado para la humectación y el secado.

De conformidad con la patente de los Estados Unidos 20030215500 A1, los comprimidos de desintegración oral que comprenden gránulos de un alditol de moldeabilidad baja como manitol o un sacárido como lactosa que tiene una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 60 μm y un súper disgregante como crospovidona (por ejemplo, Polidaspilona XL-10 de ISP) granulados con agua en presencia o ausencia de un ingrediente activo, exhiben una rápida desintegración en la cavidad bucal a la vez que tienen una resistencia mecánica pobre. Sin embargo, si un alditol o un sacárido que tiene una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 60 μm y un súper disgregante (por ejemplo, crospovidona) en presencia o ausencia de un ingrediente activo como domperidona, utilizando una solución de un aglutinante polimérico (por ejemplo, povidona K-30 o hidroxipropilcelulosa) o un alditol de moldeabilidad alta o un sacárido (por ejemplo, maltosa) como el fluido de granulación, los comprimidos ODT que pesan 200mg producidos no solo exhibieron una resistencia alta de comprimido sino que también se demostró que les lleva entre 101 y 350 segundos para desintegrarse en la cavidad oral, dependiendo del aglutinante utilizado. Por otro lado, si el alditol y/o sacárido que tiene una mediana del tamaño de partícula de no más de 35 μm y un súper disgregante se granulan con agua en presencia o ausencia de un ingrediente activo como domperidona de conformidad con las divulgaciones de la patente de los Estados Unidos 20030215500 A1, en un granulador de corte alto seguido del secado en un secador de lecho fluido y la compactación en comprimidos con lubricación interna o externa, los comprimidos de desintegración oral producidos exhiben resistencia mecánica alta, sin comprometer las propiedades de desintegración. En los casos en que un alditol (por ejemplo, manitol) o un sacárido (por ejemplo, lactosa) que tiene una mediana del tamaño de partícula de no más de 30 μm y un súper disgregante (por ejemplo, crospovidona) se granulan utilizando agua purificada, el ingrediente se mezcla con gránulos de manitol-crospovidona y se comprimen en comprimidos ODT.

La patente de los Estados Unidos No. 20030215500 A1 no se relaciona con un método de fármacos amargos con gusto enmascarado y/o el uso de fármacos amargos, especialmente en dosis altas (es decir, >30% en peso del comprimido) en comprimidos de desintegración oral. Un alto porcentaje de fármacos farmacológicamente activos son más amargos y requieren un gusto enmascarado así como también dosis altas para ser terapéuticamente efectivos.

De conformidad con la patente de los Estados Unidos No. 20040122106 A1, los comprimidos de desintegración oral que comprenden gránulos de un alditol de baja moldeabilidad como manitol con una mediana del tamaño de partícula no menor a 30 μm , un súper disgregante, por ejemplo, crospovidona, y un ingrediente activo que tiene una solubilidad acuosa de 1mg/mL o con mayor granulación con agua, exhiben una rápida desintegración en la cavidad bucal a la vez que tienen una resistencia mecánica alta. Muchos ingredientes activos solubles en agua son muy amargos para ser incorporados en ODT sin tener que revestir el gusto primero.

La patente de los Estados Unidos No. 20050232988 A1 se relaciona con un método para preparar comprimidos de desintegración oral sin cuestiones relacionadas con la compresión y/o flujo, que comprende microgránulos con gusto efectivamente enmascarado, comprendiendo el método la granulación de un fármaco amargo como HCl de

ranitidina o succinato de sumatriptán y el microencapsulado mediante coacervación del disolvente con etilcelulosa para formar microgránulos de dispersión rápida con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 160 μm . El método comprende además la preparación de una granulación de corte alto que comprende manitol con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 15 μm y crospovidona en un sistema de escala piloto GMX 25 – Glatt GPCG 5. Los comprimidos ODT producidos exhiben una desintegración rápida al entrar en contacto con la saliva pero no dejan una textura granulosa en la boca ni gusto.

En la operación a escala industrial (por ejemplo, tamaño de lote en un secador de bandeja – granulador de corte alto GMX 600 (150 – 160kg) o secador de lecho fluidizado GMX 600 (Glatt GPCG 200): 300-320kg), se necesitaron los siguientes cambios y/o se realizaron las siguientes observaciones:

10 • El uso de una mayor cantidad del fluido de granulación resultó en mayores aglomerados que necesitaron trituración extensiva de granulaciones húmedas antes y después del secado y la inclusión de un sistema de transferencia al vacío para cargar en el secador. Esto resultó en un aumento significativo en el tiempo de granulación y por ende, en el costo de los productos.

15 • A pesar de la trituración de los gránulos húmedos para reducir aglomerados sobredimensionados al momento del secado, el proceso resultó en cantidades significativas de aglomerados duros sobredimensionados.

• La trituración a seco de aglomerados duros sobredimensionados para alcanzar mayores rendimientos utilizables y un costo reducido de los productos resultó en gránulos de forma irregular con extremos filosos resultando en propiedades de pobre flujo y compresión.

20 • El uso de un horno para secado de bandeja convencional para secar granulaciones húmedas en lugar del sistema Glatt GPCG 200 que requiere las etapas de dispersión equitativa de granulaciones húmedas trituradas en húmedo en bandejas de aproximadamente 2 pulgadas de profundidad, la trituración de gránulos parcialmente secos seguido del secado para una pérdida por desecación (LOD) de < 1% en peso, resultó en un mayor costo de los productos.

25 • Sin embargo, después de la optimización extensiva, las propiedades de rendimiento de los microgránulos de dispersión rápida producidas a una fabricación a escala industrial (tamaño del lote: 160-320kg) se reflejan como similares a aquellas de las granulaciones a escala semi-industrial/piloto producidas de conformidad con la divulgación de la patente de los Estados Unidos No. 20030215500, cuando se fabrican en forma de comprimido o en combinación con micropartículas de acetaminofén microencapsuladas (es decir, en una carga de fármaco de 25% en peso de comprimido).

30 La fabricación de comprimidos ODT libre de fallas que comprenden micropartículas de fármacos microencapsulados y microgránulos de dispersión rápida a escala industrial se ha informado en otros lugares (ver comprimidos ODT que comprenden microcristales de lamotrigina microencapsulados (200mg por comprimido, de un peso de 800mg) en la patente de los Estados Unidos 20090092672 A1) y microcristales de acetaminofén microencapsulados (500mg por un comprimido de 1400mg); las micropartículas de difenhidramina HCl (DPH) microencapsuladas (25mg por comprimido de 650mg) obtenidas colocando DPH en un esferas de azúcar con 60-80 mallas (177-250 μm) se divulgan en la patente de los Estados Unidos 20090155360; y microcristales de HCl de ranitidina (168mg por comprimido de 1100 mg) con una membrana doble con gusto enmascarado se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 20090202630). Sin embargo, las formulaciones ODT que comprenden microcristales de HCl de ranitidina, microcristales de acetaminofén con gusto enmascarado y perlas con una capa de DPH con gusto enmascarado requirieron la incorporación de un auxiliar de compresión como celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101), respectivamente con 10%, 10% y 20% en peso del comprimido, para la fabricación de comprimidos sin problemas.

45 Asimismo, los comprimidos ODT (30 mg por comprimido de 500mg) que comprenden microgránulos de dispersión rápida a escala industrial y microgránulos de temazepam granulado de lecho fluidizado que comprenden D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 15 μm , temazepam micronizado, y crospovidona, requirieron un aglutinante polimérico a bajo nivel (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de viscosidad baja con 1-2% en peso para la fabricación de comprimidos libre de problemas a escala industrial (ver la patente de los Estados Unidos No. 20090169620)).

50 Sin embargo, los comprimidos ODT que comprenden microgránulos de dispersión rápida a escala industrial y micropartículas de acetaminofén microencapsuladas en combinación con micropartículas de bitartrato de hidrocodona – acetaminofén con gusto enmascarado requirieron no solo un potenciador de flujo (por ejemplo, manitol atomizado, Parateck® M 300 con 10% en peso) sino también un ácido de compresión como celulosa microcristalina para comprimidos.

55 Las referencias previamente mencionadas no se relacionan con microgránulos de dispersión rápida y circulación libre con una mediana del tamaño de partícula en el rango de aproximadamente 100 y aproximadamente 300 μm (por ejemplo, un rango entre aproximadamente 150 y aproximadamente 250 μm , o un rango entre aproximadamente 200 y aproximadamente 300 μm) que comprenden un alditol, un sacárido o una mezcla de estos, y un súper disgregante. Asimismo, las referencias no divulgan ni sugieren que los microgránulos de dispersión rápida serían

5 adecuados para mezclar con un agente farmacéuticamente activo con gusto enmascarado opcional y/o micropartículas de fármaco revestidas con un polímero funcional para proporcionar una composición farmacéutica. Asimismo, las referencias no divulgan o sugieren que dichos microgránulos de dispersión rápida serían útiles para comprimirse en comprimidos de desintegración oral que no solo posean una dureza de comprimido suficientemente
10 alta y baja friabilidad para mantener la integridad durante el envasado en botellas y/o blísters, almacenamiento, transporte para la distribución comercial y uso final, sino que también se desintegren rápidamente al entrar en contacto con saliva en la cavidad bucal formando una suspensión suave, fácil de tragar sin dejar una textura granulosa en la boca o se desintegren en 30 segundos cuando se prueban con el método USP <701> durante el tiempo de desintegración, como las Pautas de la FDA exigen a la Industria para comprimidos de desintegración oral.
15 Tampoco se divulgan en las referencias los microgránulos de dispersión rápida, de libre circulación producidos con un rendimiento de alta utilización. Por otra parte, las referencias no se relacionan con un método para la fabricación económica de microgránulos de dispersión rápida o composiciones farmacéuticas de estos. Las referencias no divulgan o sugieren un método de granulación para producir una composición farmacéutica como un ODT que comprende un ingrediente farmacéutico activo. Asimismo, las referencias no se relacionan con un método para fabricar de manera económica dichos microgránulos de dispersión rápida y libre circulación en un rendimiento de utilización alto o composiciones farmacéuticas de estos.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 La presente invención, en un aspecto, se refiere a microgránulos de dispersión rápida farmacéuticamente aceptables que tienen una mediana del tamaño medio en el rango de 100 a 300 μm y que comprenden al menos un alditol, sacárido o una mezcla de estos, al menos un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos, y almidón pregelatinizado en una cantidad de 0.5-3.0% en peso, donde los microgránulos de dispersión rápida no comprenden un agente farmacéuticamente activo.

25 En un segundo aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica, que es un comprimido de desintegración oral, que comprende: a) los microgránulos de dispersión rápida del primer aspecto de la invención; y b) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacéutico activo.

30 Los microgránulos de dispersión rápida farmacéuticamente aceptables del primer aspecto pueden ser, por lo tanto, para mezclar con micropartículas con gusto enmascarado que comprenden al menos un activo farmacéuticamente aceptable que ha de incorporarse en comprimidos de desintegración oral. En una realización, el comprimido se desintegra en aproximadamente 60 segundos, o en aproximadamente 50 segundos, o en aproximadamente 40 segundos, o en aproximadamente 30 segundos en la cavidad oral de una persona, sin que se necesite ingerir agua u otros fluidos. Los inventores de la presente desarrollaron microgránulos de dispersión rápida que no solo permiten la eliminación de una etapa de trituración en húmedo, sino que también evitan la etapa de trituración en seco extensiva. Asimismo, dichos microgránulos de dispersión rápida son adecuados para su mezcla con un agente
35 farmacéuticamente activo que tiene un gusto enmascarado opcional y/o micropartículas revestidas de liberación controlada para suministrar una composición farmacéutica donde el agente activo en cantidades terapéuticamente activas en una relación de entre 6:1 y 1:2 para compresión en comprimidos de desintegración oral sin requerir una tecnología de producción especial, equipamiento y/o excipientes potenciadores atomizados (por ejemplo, Parateck M 200/M 300 que mejora el flujo de mezclas de compresión de baja circulación durante su conversión en comprimidos). Dichos microgránulos de dispersión rápida de conformidad con la invención son de libre circulación y se producen con un rendimiento de utilización alto.

40 Los microgránulos de dispersión rápida del primero aspecto son adecuados para producir comprimidos de desintegración oral con rendimiento mecánico suficiente para resistir la abrasión o el astillado durante su envasado en PTP (envasado a presión) o blísters envueltos en papel anti-adhesivo y botellas de HDPE, almacenamiento, transporte, distribución comercial y uso final y a la vez que exhiban una rápida desintegración en la cavidad bucal, dentro de los 60 segundos dejando una textura suave, no granulosa, sin masticar o sin la necesidad de ingerir agua o fluidos. En el caso de formas de dosificación de liberación inmediata, se considera que las partículas de fármaco con gusto enmascarado exhiben perfiles de rápida disolución similares a los mencionados para el fármaco de referencia (RLD) por ser bio-equivalentes a RLD para evitar estudios de eficacia costosos.

50 En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para producir un comprimido de desintegración oral que comprende los siguientes pasos: (a) preparar micropartículas del ingrediente farmacéutico activo; (b) recubrir las micropartículas del fármaco con uno o más polímeros funcionales para conferir características de enmascaramiento del gusto y/o de liberación controlada; (c) preparar una mezcla en polvo que comprende las micropartículas de fármaco revestidas con polímero que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 400 μm de la etapa (b), microgránulos de dispersión rápida, de libre circulación, que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 300 μm del primer aspecto, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales seleccionados entre un saborizante, endulzante, colorante, auxiliar de compresión y disgregante adicional; (d) comprimir la mezcla en polvo en una prensa de compresión rotatoria utilizando lubricación interna o externa, donde el comprimido de desintegración oral se desintegra rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal para proporcionar una suspensión suave, no granulosa, fácil de tragar que contiene micropartículas de
60

fármaco revestidas con un polímero o micropartículas de fármaco con gusto enmascarado mediante la granulación con un alditol, súper disgregante y opcionalmente, un saborizante o endulzante.

5 En un cuarto aspecto, la invención proporciona un método para fabricar un comprimido de desintegración oral que comprende las siguientes etapas: (a) preparar micropartículas del ingrediente farmacéutico activo; (b) opcionalmente revestir las micropartículas de fármaco con uno o más polímeros funcionales para conferir características de enmascaramiento del gusto y/o de liberación controlada; (c) preparar una mezcla en polvo que comprende micropartículas de fármaco revestidas con un polímero que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 400 μm de la etapa (b), los microgránulos del primer aspecto y otros excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre un saborizante, endulzante, colorante, auxiliar de compresión y disgregante adicional; (d) comprimir la mezcla en polvo en una prensa de compresión rotatoria utilizando lubricación interna o 10 externa, donde el comprimido de desintegración oral se desintegra rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad bucal para proporcionar una suspensión suave, no granulosa, fácil de tragar que contiene micropartículas de fármaco revestidas con un polímero o micropartículas de fármaco con gusto enmascarado mediante la granulación con un alditol, súper disgregante y opcionalmente, un saborizante o endulzante.

15 En un quinto aspecto, la invención proporciona un comprimido obtenido mediante el método del tercer o cuarto aspecto, donde el comprimido se prepara mediante un método en el que la mezcla en polvo se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria sin la adición de un lubricante a la mezcla, y el método incluye un dispositivo de lubricación para lubricar el material que entra en contacto con las superficies de punzado y pared de la matriz de la prensa de comprimidos.

20 En un sexto aspecto, la invención proporciona un comprimido obtenido mediante el método del tercer o cuarto aspecto, donde el comprimido se prepara mediante un método en el que la mezcla en polvo se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria después de su mezcla con un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato sódico de estearilo, behenato de glicerilo.

25 Los comprimidos de desintegración oral de la invención pueden ser para la administración oral sin agua a personas mayores, personas con dificultad para tragar comprimidos y/o cápsulas convencionales debido a la disfagia, niños que no desean tragar cápsulas/comprimidos convencionales, "gente en movimiento", personas que sufren migraña, diabetes severa o trastornos cardíacos, que no tienen acceso inmediato a agua u otras bebidas.

30 El/los ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s) que puede(n) utilizarse en la presente invención es/son cualquier ingrediente activo que pertenece, a modo no taxativo, a la clase de agentes antipiréticos, agentes analgésicos, agentes anti inflamatorios, agentes antibióticos, agentes antihistamínicos, agentes contra la ansiedad, agentes contra la migraña, agentes antieméticos, relajantes esquelético musculares, relajantes del músculo blando, agentes antiplaquetarios, antidepresivos, agentes cardiovasculares (por ejemplo, antiarrítmicos, antihipertensivos, inhibidores ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, y 35 diuréticos), antihipnóticos/antiansiolíticos, opioides, agentes antipsicóticos, fármacos contra el Alzheimer, antialérgicos, fármacos recetados para tratar la diabetes, los trastornos gastrointestinales, la artritis reumatoide, que se recetan para la administración oral. El alditol puede seleccionarse del grupo que consiste en manitol, xilitol, maltitol, sorbitol y similares. El sacárido puede seleccionarse del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, fructosa y similares.

40 Cabe señalar que en esta divulgación y particularmente, en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos "comprende", "comprendido en", "que comprende" y similares pueden significar "incluye", "incluido en", "que incluye", y similares. Términos como "que consiste básicamente de" y "consiste fundamentalmente de" pueden permitir elementos no mencionados explícitamente, pero excluyen elementos que no se encuentran en la técnica anterior o que afectan una característica nueva básica de la invención.

45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La siguiente descripción detallada, incorporada a modo de ejemplo, pero no taxativo de la invención, únicamente de las realizaciones específicas descritas, puede entenderse junto con los dibujos que acompañan, donde:

50 La Figura 1 muestra las distribuciones de la granulometría de composiciones microgranulares de dispersión rápida, que comprenden hidroxipropilcelulosa como un aditivo multifunción en un contenido de 0.5; 1.0; 1.5 y 2.5% en peso del microgránulo, frente a microgránulos de dispersión rápida preparados de conformidad con las divulgaciones de la patente de los Estados Unidos 20050232988 A1.

55 La Figura 2 muestra las distribuciones de granulometría de composiciones microgranulares de dispersión rápida, que comprenden almidón pregelatinizado como aditivo multifunción en un contenido de 1.0; 1.5; 2.0; 2.5 y 3.0% en peso del microgránulo, preparados de conformidad con algunas realizaciones de la presente invención frente a microgránulos de dispersión rápida preparados de conformidad con las divulgaciones de la patente de los Estados Unidos No. 20050232988 A1.

La Figura 3 muestra el efecto del almidón pregelatinizado incorporado como aditivo multifunción en las composiciones microgranulares de dispersión rápida, preparadas de conformidad con algunas realizaciones de la presente invención, en friabilidad de comprimidos de desintegración oral de conformidad con la divulgación de la patente de los Estados Unidos No. 20050232988 A1.

- 5 La Figura 4 muestra el efecto del almidón pregelatinizado incorporado como aditivo multifunción en composiciones microgranulares de dispersión rápida, preparadas de conformidad con algunas realizaciones de la presente invención, en la dureza de comprimidos de desintegración oral preparados de conformidad con la divulgación de la patente de los Estados Unidos No. 20050232988 A1.

- 10 La Figura 5 muestra las distribuciones de granulometría de composiciones microgranulares de dispersión rápida que comprenden almidón pregelatinizado como aditivo multifunción en una cantidad de 2.0% en peso del microgránulo, preparado en Fluid Air FA 300.

La Figura 6 muestra las distribuciones de granulometría de microgránulos de dispersión rápida, que comprenden almidón pregelatinizado como aditivo multifunción en una cantidad de 2.0% (lotes A y D) y 2.5% (lote E) en peso del microgránulo, preparado en Glatt GPCG 120 comercial.

15 DESCRIPCIÓN DETALLA DE LA INVENCION

- Los microgránulos de dispersión rápida de la invención pueden incluir al menos un alditol, sacárido o mezcla de estos, al menos un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos y almidón pregelatinizado en una relación de 88-98 (alditol): 1-10 (disgregante): 1-3 (almidón pregelatinizado), por ejemplo, 88-96 (alditol): 1-10 (disgregante): 1-3 almidón pregelatinizado). Los microgránulos de dispersión rápida de la invención son adecuados para mezclarse con micropartículas revestidas con gusto enmascarado y/o de liberación controlada en cantidades terapéuticamente efectivas en una relación de entre 6:1 a 1:2 para la compresión en comprimidos de desintegración oral.

- 25 Los comprimidos de desintegración oral producidos de conformidad con una de las realizaciones de la presente invención exhiben desintegración rápida en la cavidad bucal de un mamífero sin necesidad de ingerir agua u otras bebidas, en 60 segundos, es decir, el comprimido se desintegra en la saliva en la cavidad bucal para facilitar la acción de tragar con la saliva. En otra realización, los comprimidos de desintegración oral producidos de conformidad con la invención se desintegran en la cavidad de un mamífero en 10 segundos, 20 segundos, 30 segundos, 40 segundos, 50 segundos o 60 segundos. La desintegración se produce sin necesidad de ingerir agua u otras bebidas.

- 30 Por lo tanto, los comprimidos de desintegración oral producidos de conformidad con una de las realizaciones de la presente invención cumplen con los criterios de tiempo de desintegración de no más de 30 segundos cuando se prueban con el método de prueba de desintegración <701> (ver Pautas para la industria). Asimismo, los comprimidos de desintegración oral que comprenden microgránulos de dispersión rápida producidos en base a una de las realizaciones de la presente invención suministran resistencia mecánica suficiente para resistir la abrasión/astillado durante su envasado en blísters y botellas, almacenamiento y transporte para la distribución comercial y uso final.

- 35 Generalmente, el término "partícula principal o primaria" se refiere a una partícula de alditol o sacárido obtenida mediante trituración/tamizado de materia prima. El término "partícula secundaria" se refiere a una partícula del material granulado, una granulación de la mezcla de un alditol o un sacárido, un disgregante, y un aditivo multifunción, con o sin un ingrediente activo. Por ejemplo, manitol cristalino está disponible para la venta con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 60 µm (como Pearlitol® 60 con una densidad bruta de 0.66 g/mL, una densidad aparente de 0.85 g/mL, y una compresibilidad de 22.4%), aproximadamente 35 µm (como Pearlitol® 35 con una densidad bruta de 0.55 g/mL, una densidad aparente de 0.78 g/mL, y una compresibilidad de 29.5%), y 15-25 µm (as Pearlitol® 25 con una densidad bruta de 0.49 g/mL, densidad aparente de 0.74 g/mL, y una compresibilidad de 33.8%). La hidroxipropilcelulosa poco sustituida, L-HPC (MS-0.2-0.4) se infla en agua y no es soluble. L-HPC se utiliza como un súper disgregante en medicamentos sólidos, aunque puede ser un aglutinante. L-HPC micronizado se encuentra disponible para la venta por Shin Etsu Chemical Co. Limited como L-HPC LH-31 (contenido de hidroxipropilo de 10.0-12.9 %) y L-HPC LH-32 (contenido de hidroxipropilo de 7.0-9.9 %).

- 50 El término "aditivo con multifunción" o "aditivo multifunción" se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene actividad multifunción. Por ejemplo, el almidón puede ser un aglutinante, un disgregante, un diluyente/relleno, un lubricante, etc. El almidón en una concentración de 5-25% en peso en granulaciones de comprimidos se utiliza ampliamente como un aglutinante. El almidón pregelatinizado es almidón que se ha procesado química y/o mecánicamente para que circule y se comprima directamente. La hidroxipropilcelulosa (HPC con MS=3) se utiliza como un aglutinante, espesante o potenciador de la viscosidad o un agente de revestimiento. HPC en concentraciones de 2-6% en peso se utiliza generalmente como un aglutinante en granulaciones húmedas y secas o procesos de formación de comprimidos de compresión directa.

El término "libre circulación" se relaciona con microgránulos de dispersión rápida, los cuales son capaces de progresar o moverse sustancialmente sin barreras sin formar grumos o agregados.

El término "rendimiento de alta utilización" se refiere al rendimiento mayor que aproximadamente 70% en peso, más particularmente mayor que aproximadamente 80% y aún más particularmente mayor que aproximadamente 90% o como se muestra en los ejemplos presentados en la presente.

Se divulga en la presente un método para producir microgránulos de dispersión rápida que tienen un diámetro de partícula promedio del rango de aproximadamente 100-300 μm (por ejemplo, mediante granulación de lecho fluido), que comprenden alditol (por ejemplo, manitol con una mediana del tamaño de partícula de 60 μm o menos, o 50 μm o menos, o 40 μm o menos, o 30 μm o menos) o un sacárido (por ejemplo, monohidrato de lactosa con una mediana del tamaño de partícula de 100 μm o menos, o 90 μm o menos u 80 μm o menos, o 70 μm o menos) en una cantidad de aproximadamente 88-98% en peso, un súper disgregante en la cantidad de aproximadamente 10-1% en peso, y un aditivo farmacéuticamente aceptable multifunción (por ejemplo, actúa como un disgregante, aglutinante, diluyente) en una cantidad de aproximadamente 1-3% en peso de microgránulos de dispersión rápida.

En los métodos para fabricar un comprimido de desintegración oral de la invención, la relación de microgránulos de dispersión rápida respecto a las micropartículas de sabor enmascarado y/o micropartículas revestidas con polímero funcional de al menos un ingrediente farmacéutico activo puede ser de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:2.

Los métodos para fabricar un comprimido de desintegración oral de la invención pueden comprender la compresión de una mezcla en polvo que comprende microgránulos de dispersión rápida, micropartículas de fármaco revestidas con un polímero funcional y/o gusto enmascarado, y opcionalmente un disgregante adicional, auxiliar de compresión, saborizante, endulzante y colorante utilizando una prensa de compresión rotatoria equipada con un sistema de lubricación externa para lubricar material en contacto con superficies de punzado y la pared de la matriz con un lubricante como estearato de magnesio previo a cada compresión.

Comprimidos de desintegración oral fabricados por los métodos de la invención pueden desintegrarse en 60 segundos al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal de un mamífero o en 30 segundos cuando se prueba el tiempo de desintegración según el método de la Farmacopea de los Estados Unidos <701>. Por ejemplo, el comprimido de desintegración oral fabricado por los métodos de la invención puede desintegrarse en la cavidad bucal de un mamífero en 10 segundos, en 20 segundos, en 30 segundos, en 40 segundos, en 50 segundos o en 60 segundos. La desintegración se produce sin la necesidad de ingerir agua u otras bebidas.

Los métodos para fabricar un comprimido de desintegración oral de la presente invención pueden comprender las etapas de:

1. granulación de una mezcla con agua que comprende alditol o un sacárido, cada uno de ellos (partícula principal), un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos, y almidón pregelatinizado en un granulador de lecho fluido, para producir microgránulos de dispersión rápida sin necesitar la trituración de granulaciones húmedas y la trituración extensiva de gránulos secos que tienen una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 150 y 300 μm como se mide utilizando un tamiz sónico o un analizador láser de partículas;

2. mezcla de microgránulos de dispersión rápida producidos con micropartículas de fármaco revestidas con un polímero funcional y/o gusto enmascarado, y excipientes opcionales (por ejemplo, un saborizante, un endulzante, un disgregante adicional, un auxiliar de compresión, y un lubricante como fumarato sódico de estearilo);

3. compresión de la mezcla de compresión en comprimidos de desintegración oral en una prensa de compresión rotatoria a una presión comparativamente baja de forma tal que los comprimidos producidos no solo tengan una resistencia mecánica adecuada para resistir la abrasión/astillado durante el envasado en PTP (envasado a presión) o blísters envueltos en papel anti-adhesivo y botellas, almacenamiento, transporte, distribución comercial y uso final sino que también se desintegren rápidamente en la cavidad bucal, por ejemplo, en 60 segundos sin masticar o sin la ayuda de agua u otra bebida. En otra realización, el comprimido producido de conformidad con la invención se desintegra en la cavidad bucal de un mamífero en 10 segundos, 20 segundos, 30 segundos, 40 segundos, 50 segundos o 60 segundos. La desintegración se produce sin la necesidad de ingerir agua u otra bebida.

De manera alternativa, una mezcla de compresión no lubricada como se ha descrito anteriormente puede comprimirse en comprimidos de desintegración oral en una prensa de compresión rotatoria mediante pulverización de un lubricante en material que entra en contacto con superficies de punzado y matriz de una máquina de formado de comprimidos para facilitar la compresión y expulsión del comprimido. Si el activo farmacéutico no es particularmente amargo, es decir, si el revestimiento del gusto con un polímero, un material céreo, o una resina de intercambio de iones no es necesario para revestir el gusto del fármaco, el cual contiene microgránulos, puede fabricarse a escala industrial mediante la granulación de una mezcla en polvo que comprende un alditol o un sacárido en la cantidad de aproximadamente 60%-96% en peso, un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos en la cantidad de aproximadamente 1%-10% en peso, un aditivo en la cantidad de

aproximadamente 1%-3% en peso y el fármaco en la cantidad de aproximadamente 0.1%-30% en peso del peso total de los microgránulos que contienen fármaco. Estos microgránulos contenedores del fármaco se mezclan opcionalmente con microgránulos de dispersión rápida y otros excipientes (por ejemplo, un saborizante, un endulzante, un colorante, una ayuda de compresión, un disgregante adicional y similar) en cantidades requeridas y se comprimen en comprimidos de desintegración oral con lubricación interna o externa.

Otras variaciones incluyen la granulación de una mezcla en polvo que comprende un alditol o un sacárido, un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos, almidón pregelatinizado y un ingrediente farmacéuticamente activo que no requiere un revestimiento para el gusto con un polímero, la mezcla de microgránulos de dispersión rápida con otros excipientes farmacéuticos (por ejemplo, un sabor, un endulzante, un colorante, un ayudante de compresión, un disgregante adicional y similares) y la compresión en comprimidos de desintegración oral con lubricación interna o externa.

Los ingredientes farmacéuticos activos que son adecuados para su uso en el comprimido de desintegración oral, incluyen a modo no taxativo las siguientes clases de ingredientes farmacológicamente activos aprobados o que se aprueben para la administración oral – fármacos para el sistema nervioso central (estimulantes como anfetaminas, metilfenidato); antidepresivos como citalpram, sertralina, fluoxetina; antieméticos como ondansetrón, palonosetrón; agentes cardiovasculares (antiarrítmicos como atenolol, pindolol, sotalol); agentes antihipertensivos como todrazina, nicardipina, guanfacina; inhibidores ECA como inalapril, captopril, antagonistas de los receptores de la angiotensina II como valsartán, eprosartán; beta bloqueadores como metoprolol, carvedilol; bloqueadores de los canales del calcio como amlodipina, nifedipina, verapamil; diuréticos como furosemida, hidroclorotiazida); antihipnóticos/antiansiolíticos (por ejemplo, valproato de sodio, nitrazepam, fenitoína); agentes sedativos (por ejemplo, clonazepam, temazepam, zolpidem, difenhidramina); agentes antilépticos (valproato de sodio, nitrazepam, fenitoína, lamotrigina); agentes analgésicos / antipiréticos (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, diclofenac sódico; meloxicam, indometacina); fármacos para tratar la artritis reumatoide; fármacos contra la migraña como sumatriptán, zolmitriptán; opioides como morfina, fentanilo, oxycodona; fármacos para la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, carbidopa – levodopa, amantadina, hiosciamina, pramipexol, selegelina, ropinirol); agentes anti-psicóticos (por ejemplo, clozapina, paliperidona, amitriptilina, tropisetron); fármacos antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, dipiridamol, cilostazol); relajantes esquelético musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, clonidina, baclofén, tiznidina, hiosciamina); fármacos contra el Alzheimer (por ejemplo, donezapil, galantamina); agentes antiespasmódicos (por ejemplo, dicyclomina); inhibidores de la bomba de protones/antagonistas de histamina H₂ (por ejemplo, pantoprazol, lansoprazol, famotidina); fármacos para tratar trastornos gastrointestinales (gastroparesis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable, constipación, diarrea como metoclopramida, cisaprida, domperidona, aminosalicilatos, tegaserod, metronidazol, corticosteroides); agentes antidiabéticos (por ejemplo, glimperida, glipizida, metformina, tolbutamida); antialérgicos (por ejemplo, cetirizina, loratidina); agentes antibióticos (por ejemplo, paramomicina, amoxicilina, claritromicina, azitromicina, cefalexina, minociclina).

Un alditol o un sacárido, cada uno (partícula principal) con un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 60 µm o menos, puede utilizarse en la preparación de microgránulos de dispersión rápida a una escala industrial/piloto, y la cantidad utilizada en la formulación puede variar de entre aproximadamente 88% y aproximadamente 98% en peso de los microgránulos de dispersión rápida. Si el diámetro de partícula es mayor, el alditol o sacárido puede triturarse utilizando molino de chorro o similar. El alditol en una realización se selecciona de manitol, xilitol, maltitol, sorbitol, isomatol, eritritol, lactitol y similares. El sacárido en una realización se selecciona de lactosa, sacarosa, dextrosa, fructosa, maltosa y similares.

Un disgregante adicional adecuado para la incorporación en el comprimido de rápida desintegración intrabucal incluye polivinilpirrolidona reticulada (denominada Poliplasdon o Cropsovidona), carboximetil celulosa de sodio reticulada (denominada croscarmelosa de sodio), glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y similares, que se utilizan ampliamente en la industria farmacológica y alimenticia. En una realización, la cantidad de súper disgregante a utilizar en microgránulos de dispersión rápida puede variar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de los microgránulos de dispersión rápida, por ejemplo, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8% en peso de microgránulos de dispersión rápida, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 7% en peso de microgránulos de dispersión rápida, o entre aproximadamente 4% y aproximadamente 6% en peso de microgránulos de dispersión rápida.

En comprimidos convencionales se utiliza un disgregante como crospovidona o almidón en un nivel de hasta aproximadamente 25% en peso del comprimido para alcanzar un tiempo de desintegración no mayor a 5 minutos cuando se prueba utilizando el método de la Farmacopea de los Estados Unidos <701>. Dichos comprimidos no suelen ser adecuados para su desintegración en la cavidad bucal.

En una realización, se utiliza un lubricante, como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, fumarato sódico de estearilo, behenato de glicerilo o similar para lubricar los gránulos o para aplicarlos externamente en material en contacto con superficies de la matriz y punzado de una prensa de compresión rotatoria utilizada para comprimirlos.

Los comprimidos ODT de conformidad con la presente invención pueden obtenerse comprimiéndolos después de granular una mezcla en polvo que comprende un alditol o un sacárido, almidón pregelatinizado, y un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos con agua, acetona, etanol, isopropanol, o mezclas de estos, mezcla con micropartículas de fármaco revestidas con uno o más polímeros funcionales, ceras hidrófobas, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, y mezclas de estos para lograr características de liberación controlada o gusto enmascarado y excipientes ODT opcionales (por ejemplo, un saborizante, un endulzante, un disgregante, un colorante, un auxiliar de compresión) y comprimidos utilizando una prensa de compresión rotatoria con un lubricante aplicado interna o externamente. De manera alternativa, los comprimidos ODT pueden fabricarse a una escala industrial granulando una mezcla en polvo que comprende un alditol o un sacárido, cada partícula principal tiene un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 60 µm o menos, un ingrediente farmacéuticamente activo que no requiere enmascarar el gusto con uno o más polímeros funcionales, ceras hidrófobas, ácidos grasos, ésteres de ácido graso y mezclas de estos y un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos utilizando una solución de almidón pregelatinizado y comprimiendo la mezcla en polvo que comprende microgránulos que contienen fármacos de dispersión rápida/disolución, excipientes ODT opcionales y microgránulos de dispersión rápida adicional en un comprimido ODT que se desintegra rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad bucal de un mamífero formando una suspensión suave, fácil de tragar, sin regusto o se desintegra en 30 segundos cuando se prueba utilizando el método de prueba del Tiempo de Desintegración USP <701>.

El método de granulación no es restrictivo. Sin embargo, se puede utilizar un método de granulación de lecho fluido que utiliza la solución del aditivo disuelto en agua purificada, etanol, isopropanol, acetona o mezclas de estos. La granulación puede realizarse pulverizando la solución aditiva en la mezcla en polvo en un granulador de lecho fluido por pulverización como Glatt GPCG 5, GPCG 120 o un granulador WSG o Fluid Air FA 0300, y secando la granulación en el mismo secador de lecho fluidizado. El material granulado seco producido se tamiza pasándolo a través de tamices adecuados para recolectar los microgránulos de dispersión rápida con una distribución deseada de granulometría descartando gránulos finos y sobredimensionados de trituración/tamizado opcional. La granulación en el lecho fluido de manitol e hidroxipropilcelulosa poco sustituida utilizando una solución acuosa de almidón pregelatinizado en un granulador de lecho fluido puede realizarse con etapas de trituración limitada para lograr un rendimiento total de microgránulos de dispersión rápida utilizables con una distribución de la granulometría no mayor que aproximadamente 400 µm de no menos de 90% en peso de las granulaciones totales. Asimismo, la cantidad de etapas de trituración que se necesita para producir microgránulos de dispersión rápida utilizables con una distribución de la granulometría no mayor que aproximadamente 400 µm, es decir, la trituración de granulaciones húmedas, trituración de granulaciones parcialmente secas, y gránulos sobredimensionados tamizados pueden reducirse a una falta de trituración, o lo que es peor, a una trituración única de los gránulos sobredimensionados tamizados, que suele ser menor que 5% en peso del tamaño de lote teórico total. Los microgránulos de dispersión rápida de la invención pueden mezclarse con micropartículas de fármaco revestidas (por ejemplo, revestidas con liberación controlada (CR) y/o con gusto efectivamente enmascarado, es decir, revestidos con uno o más polímeros funcionales para impartir propiedades de liberación del fármaco *in vitro/in vivo* deseadas) y opcionalmente un saborizante, un endulzante, un color, un disgregante adicional y un auxiliar de compresión y posteriormente, comprimidos en una forma predeterminada, un comprimido de desintegración oral que exhibe rápida desintegración en la cavidad bucal, por ejemplo, en 60 segundos.

Las micropartículas de fármaco revestidas con uno o más polímeros funcionales para impartir características de liberación controlada y/o gusto enmascarado pueden tener una mediana del tamaño de partícula en el rango de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 400 µm (por ejemplo, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 400 µm o de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 400 µm o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 350 µm). Se pueden seleccionar las partículas de modo que no menos del 90% de las micropartículas sea inferior a aproximadamente 600 µm. Esto permite un comprimido de desintegración oral que incorpora dichas micropartículas proporcione una textura en la boca suave y no granulosa cuando se coloca en la cavidad oral de un sujeto humano. Dichas micropartículas de fármaco revestidas CR y/o con gusto enmascarado pueden prepararse de conformidad con las divulgaciones en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.500.454 B1; 6.627.223 B1; 6.663.888 B1; 20050232988 A1; 20060078614 A1; 20060105039 A1; 20060105038 A1; 20070196491 A1; 20070190145 A1; 20080069878 A1; 20090092672 A1; 20090155360 A1, 20090169620 A1, 20090202630 A1; 20090232885 A1; 20090258066 A1; 20100025083 A1; 20100025067 A1; Solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie. 12/639.496; Solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie 12/688.493; Solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie 12/772.770; y/o Solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie 12/772.776.

Los comprimidos de desintegración oral de la presente invención pueden producirse mediante la utilización de un método de lubricación interna donde la mezcla de compresión se mezcla con un lubricante previo a la compresión o un método de lubricación externa donde no se incluye un lubricante en la formulación de comprimidos, pero se aplica externamente en el material que entra en contacto con las superficies de punzado y matriz de una prensa de compresión rotatoria.

La invención se describirá mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Los siguientes ejemplos proporcionan ilustraciones comparativas de microgránulos de dispersión rápida (RD) y comprimidos de desintegración oral que incluyen estos microgránulos, micropartículas de fármaco revestidos con CR y/o gusto enmascarado y opcionalmente otros excipientes producidos de conformidad con la presente invención en comparación con aquellos producidos de conformidad con las patentes de los Estados Unidos Nos. 20030215500 y/o 20050232988. También se proporcionan ilustraciones comparativas de microgránulos que contienen fármaco de dispersión rápida que comprenden alditol o un sacárido, cada partícula principal tiene una media del diámetro de partícula de aproximadamente 60 µm o menos, un ingrediente activo farmacéuticamente aceptable que no requiere enmascarar el gusto y un súper disgregante que utiliza una solución de un aditivo con multifunción y comprimidos de desintegración oral que comprenden estos microgránulos que contienen fármaco, microgránulos de dispersión rápida y otros excipientes ODT, en comparación con aquellos producidos de conformidad con las patentes de los Estados Unidos No. 20030215500 y/o 20050232988.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra mediante referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos Ejemplos, al igual que las realizaciones previamente descritas son ilustrativas y no deben interpretarse como restrictivas del alcance de la invención.

Ejemplo comparativo 1.A: Gránulos Solblet en Kogyo FS-200 - Sangyo FLO-120

Se coloca D-manitol (38 kg) con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 15 µm y crospovidona (2 kg) en un granulador Kogyo FS-200 después del tamizado en una pantalla de 30 mallas para desaglomerar, y granular con agua purificada en 20% en peso. Las granulaciones de los dos lotes realizadas en las mismas condiciones se secan en un secado de lecho fluido, Sangyo FLO-120 en una temperatura de entrada de 90°C bajo un volumen de aire de fluidización de 100 cfm para lograr LOD menor que 1% en peso. Los gránulos secos se tamizan para descartar los gránulos sobredimensionados, de haber.

Ejemplo comparativo 1.B: Microgránulos de dispersión rápida en GMX 600-Glatt 200

Se coloca por ejemplo D-manitol (152 kg de manitol 25 con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 15 µm de Roquette) y crospovidona (8 kg de Poliplasdon XL-10 de ISP) en un granulador de corte alto de Vector Corporation, GMX 600 después del tamizado en una pantalla de 30 mallas para desaglomerar, y se granula con agua purificada (38 kg). Las granulaciones de los dos lotes realizadas en condiciones similares se transfieren al vacío a un secador de lecho fluido, Glatt GPCG 200 mediante Comil® (trituration en húmedo) y se secan a una temperatura de entrada de 90°C bajo un volumen de aire de fluidización para alcanzar LOD de menos de 1% en peso. Los gránulos secos se tamizan pasándolos a través de una pantalla de 20 mallas en un tamizador Kason, gránulos sobredimensionados triturados utilizando Comil y tamizados para recolectar microgránulos con distribuciones de mediana del tamaño de partícula deseadas.

El cuadro 1 muestra los parámetros del proceso utilizados para fabricar microgránulos de dispersión rápida (RD) en Kyowa y Eurand de conformidad con las divulgaciones en las patentes de los Estados Unidos No. 20030215500 A1 y/o 20050232988 A1.

Ejemplo comparativo 1.C: Microgránulos de dispersión rápida en Glatt GPCG 5

Un Glatt GPCG 5 equipado con un recipiente granulador de pulverización, boquilla de 1.2 mm (punta de boquilla aún con tapón de aire), y un conjunto de bombas peristálticas para lograr agua purificada en 100mL/min, se carga con 6650g de D-manitol, cada partícula tiene un diámetro de partícula promedio de no más de 30 µm y 350 g de crospovidona (Poliplasdon XL-10) y está granulada con agua purificada en las siguientes condiciones:

Condiciones de precalentamiento: configuración de ajuste de aire de entrada – 50%; volumen de aire de entrada – 300 CFM; temperatura de aire de entrada - 100°C; temperatura definitiva de salida - 70°C. Condiciones de granulación: configuración de ajuste de aire de entrada – 37%; volumen de aire de entrada – 135-150 CFM; temperatura de aire de entrada - 60°C; temperatura del producto - 30±0.5°C; presión de aire de atomización – barra de 1.0; caudal de pulverización de la solución – 100 mL/min. Condiciones de secado: configuración de ajuste de aire de entrada – 38%; volumen de aire de entrada – 155 CFM; temperatura de aire de entrada - 100°C; temperatura definitiva de salida - 43°C.

La granulación se seca en el secador Glatt en LOD de 0.56% a 85°C como se mide utilizando un analizador de humedad Compu-Trac, y el rendimiento utilizable es muy bajo (<70% en peso). El análisis de tamiz se realiza utilizando un variador sónico ATM (muestra de 10g a una intensidad de 8 y tiempo: 4 minutos. Las mediciones de densidad bruta y aparente se realizan para calcular el porcentaje de compresibilidad siguiendo la metodología USP.

Ejemplo comparativo 1.D: RD Microgránulos en Glatt GPCG 120

Un Glatt GPCG 120 equipado con un recipiente granulador de pulverización y una pistola de pulverización con 3 cabezas (tres boquillas de 1.8mm) y 3 bombas peristálticas para generar agua purificada a 2000 mL/min a la pistola única con tres cabezas, se carga con 152kg de D-manitol (cada partícula tiene un diámetro de partícula promedio de

no más de 30 µm) y 8kg de crospovidona (poliplasdon XL-10) y se granula con agua purificada en las siguientes condiciones.

5 Las condiciones de precalentamiento: volumen de aire de entrada – 2500 CFM; temperatura de aire de entrada - 100°C; temperatura definitiva de salida - > 60°C. Condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 2000 CFM; temperatura de aire de entrada - 95°C; temperatura del producto 31.5±0.5°C; presión de aire de atomización – barra de 1.0; caudal de pulverización de la solución – 2000 mL/min. Condiciones de secado: volumen de aire de entrada – 1500 CFM; temperatura de aire de entrada - 100°C; temperatura definitiva de salida - > 45°C.

10 Se pasa la granulación seca por un tamiz de 20 mallas utilizando un tamizador Kason. Se registra mucha granulación pegada a la pared del recipiente del producto que se raspa y por ende, el rendimiento es muy bajo (<70% en peso). El análisis de tamizado se realiza utilizando un variador sónico ATM (ver Cuadro 1 para los resultados de la granulometría, la densidad bruta y densidad aparente).

Ejemplo comparativo 1.E: Microgránulos RD que contienen povidona en Glatt GPCG 120

15 Se agrega Povidona (K-30; 4.32 kg) lentamente al agua purificada en un contenedor de acero inoxidable mientras que se agita constantemente para disolverla. Se granula una mezcla de 150kg de D-manitol (mediana del tamaño de partícula: < 30 µm) y 8.65kg de Crospovidona (XL-10) en Glatt GPCG 120 en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 2000 CFM; temperatura de aire de entrada – 95°C; temperatura del producto - 32±0.5°C; presión del aire de atomización – 1.0 bar; caudal de pulverización de la solución – 2000mL/min. La pared interna del recipiente del producto está libre de granulación pegada en la pared y esto se refleja por alcanzar un % de rendimiento utilizable de >95% en peso.

20 Ejemplo 1.F: Microencapsulación de acetaminofén

25 Acetaminofén USP (grado granular; granulometría: 45-80 mallas o 177-350 µm) de Covidien tiene el gusto enmascarado con etilcelulosa (Ethocel Standard Premium 100 de Dow Chemicals) mediante coacervación del disolvente en un sistema a escala industrial de 500 galones o 1000 galones que utiliza una receta computarizada para el proceso. Al alcanzar un calentamiento controlado de 80°C para permitir la disolución de etilcelulosa y un enfriamiento controlado a < 30°C, el lecho de microcápsula se somete a filtración al vacío y se enjuaga con ciclohexano para lavar el polietileno residual. Las microcápsulas se transfirieron a un secador de lecho fluido, sujeto a un procedimiento de secado y se secó por un período de 4 a 6 horas para reducir el nivel de ciclohexano a no más que 1000 ppm.

Ejemplo 1.G: Comprimidos de desintegración oral

30 Se mezclan aspartamo (0.67 kg o 0.45% en peso del comprimido), sabor a uva S.D. (0.83 kg o 0.55%) y Crospovidona XL-10 (10.5 kg o 7%) durante 10 minutos en un mezclador V de 2 pies cúbicos y se pasan a través de Comil® equipado con una pantalla de 20 mallas a 1400rpm. Las cantidades requeridas de microcápsulas de acetaminofén (41.17kg o 27.45%), microgránulos de dispersión rápida (RD) (96.82kg o 64.55%) y la premezcla se mezclan en un mezclador de 10 pies cúbicos de conformidad con los procedimientos establecidos. Posteriormente, estas mezclas de compresión se comprimen en comprimidos ODT de 160mg que pesan aproximadamente 620mg utilizando un sistema Matsui-Exlub de prensa de compresión Hata a 25 rpm y con un flujo de estearato de magnesio promedio de 2.34 voltios (equivalente a un caudal de 5g por minuto). Los comprimidos de cada lote se producen durante aproximadamente 30 minutos con una fuerza de compresión de 14, 18, 20, 22, 25 y 30 kN. También se realiza una compresión más larga (hasta 4 horas con una fuerza compresión de 21-22kN) para evaluar las variaciones en el peso y la dureza del comprimido con el tiempo. Las propiedades de compresión se presentan en el Cuadro 2 a una fuerza de compresión comparable y con mayor detalle en el Cuadro 3. Los comprimidos ODT de placebo que comprenden microgránulos de dispersión rápida a escala piloto, escala semi-industrial y a escala industrial que se comprimen utilizando el sistema Matsui ExLub de prensa Hata exhiben características de compresión comparables.

45 **Cuadro 1: Condiciones de granulación/secado y procesamiento**

<u>Equipo</u>	<u>Kyowa (Ejemplo 1.B)</u>	<u>Eurand(Ejemplo 1.A)</u>
Granulador de corte alto	F. Kogyo FS-200	Vector GMX 600
- Capacidad – Volumen (L)	245	600
- Capacidad – Carga (kg)	40	160
- Agua para granulación (%)	20	23.15
- Caudal de pulverización (g/kg por min)	20	25

ES 2 813 859 T3

-	Tiempo de pulverización (min)	Aproximadamente 10	Aproximadamente 10
-	Presión de aire de atomización (PSI)	40	30
-	Velocidad del impulsor (RPM)	120	140
-	Velocidad del interruptor (RPM)	2000	2600
	Trituración en húmedo (velocidad: 1400 RPM)	No se requiere	Quadro Comil® (pantalla: 0.187")
	Transferencia al vacío	No se requiere	Se requiere
	Secador de lecho fluido	Sangyo FLO-120	Glatt 200
-	Carga	80 kg	320 kg
-	Temperatura de entrada (°C)	90-100	90-100
-	Volumen de aire de entrada (m³/hora)	3600	2500*
-	Altura del lecho (cm)	20-30	40-50
-	Tiempo de secado (min)	20 min	< 10*
-	Extremo del aire de salida – secado	50°C	45°C
	Tamizado	Tamizado (20 mallas)	Kason Siever (20 mallas)
	Trituración a seco	No se requiere	Fitzmill®
-	Tamaño de la pantalla	NA	0.62" circ.
-	Velocidad (RPM)	NA	1400

NA – No aplicable * - El secado parcial se produce durante la transferencia al vacío; por lo tanto se requiere un volumen de aire de fluidización menor y tiempo de secado

Cuadro 2: Comparación de Solblet y microgránulos RD y sus propiedades

Propiedad	Kyowa	GMX 600 / Glatt 200 (2x160) ¹	GMX 600 / Glatt 200 (2x160) ²	Lecho fluido (sin aglutinante) ³	Lecho fluido (aglutinante PVP) ⁴
<u>Gránulos RD lote#</u>	Ej. 1.B)	Ej. 1.A	Ej. 1.A	Ej. 1.D	Ej. 1.E
% de agua agregada	20	23.125	23.125	77	30
¿Triturado en húmedo?	No	Si	Sí	No	No
TT al vacío	NA	85 min	85 min	NA	NA
Tiempo de secado	<10 min	<10 min	<10 min	10 min	5 min
% LOD a 85°C	0.48	0.05	0.05	0.75	0.80
Rendimiento utilizable %	NA	70	70	72	93
% sobredimensionad	NA	21	21	2.6	5

ES 2 813 859 T3

o					
¿Sobredimensionado utilizado?	NA	No	Sí	No	No
Densidad bruta (g/mL)	0.55	0.56	0.56	0.52	0.47
Densidad aparente (g/mL)	0.71	0.67	0.67	0.69	0.58
Compresibilidad (%)	22.8	17.3	17.3	24.1	18.2
Distribución de la granulometría (%)					
>300 µm (50 mallas)	13.5	28.6	28.6	12.4	14.7
<300 µm ->106 µm (140 mallas)	44	43.8	43.8	36.1	49
<106 µm	41	27.7	27.7	51.5	36.4
Propiedades de compresión					
Compresión lote#	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Gránulos RD lote#	Ej. 1.A	Ej.1.B	Ej. 1.B	Ej. 1.D	Ej. 1.E
Fuerza de compresión (kN)	21	21	21	21	22
Peso (%RSD)	622 (0.6)	620 (0.55)	623 (0.88)	619 (0.35)	614 (0.75)
Dureza (N)	70 (7.9)	77 (5.2)	75 (7.0)	67 (7.1)	109 (6.0)
Friabilidad (%)	0.58	0.46	0.42	0.53	0.70
Tiempo de desintegración (seg.)	32	38	35	25	53-160

¹ Gránulos RD lote (proceso de secado Glatt con lotes de 2x160 kg GMX 600) que no contienen material sobredimensionado triturado

² Mismo lote de granulación que contiene el material sobredimensionado después de la trituración y el tamizado

5 ³ Lote de gránulos RD procesado con lecho fluido que contiene un aglutinante (tiempo de granulación/secado total ~ 60 min)

⁴ Lote de gránulos procesado con lecho fluido que contiene un aglutinante, Povidona a 2.7% en peso (tiempo de granulación/secado total ~ 60 min)

Cuadro 3: Propiedades de compresión de formulaciones ODT

Comprimido #	Gránulos RD #	Compresión y propiedades			
		Fuerza de compresión (KN)	Peso, (%RSD) mg	Dureza (N) (%RSD)	Friabilidad (%)
Formula 1	Ej. 1.A	14.5	615 (0.24)	40 (7.1)	1.39
		18.2	620 (0.47)	58 (7.4)	0.87
		19.5	626 (0.58)	69 (7.5)	0.58

ES 2 813 859 T3

		22.3	623 (0.25)	85 (5.0)	0.58
		25.3	623 (0.17)	94 (5.6)	0.42
		29.7	625 (0.24)	113 (5.9)	0.32
Formula 2	Ej. 1.B	14.1	613 (0.44)	38 (5.4)	1.30
		18.1	618 (0.26)	55 (5.0)	0.69
		21.2	621 (0.55)	75 (5.2)	0.51
		22.0	622 (0.74)	75 (7.4)	0.47
		25.2	618 (0.68)	94 (4.6)	0.29
		30.4	619 (0.41)	121 (6.0)	0.20
Formula 3	Ej. 1.B	14.2	617 (0.31)	37 (9.5)	1.40
		17.9	616 (0.52)	54 (7.4)	0.88
		21.1	626 (0.88)	72 (5.8)	0.48
		22.0	620 (0.47)	78 (8.7)	0.47
		25.4	618 (0.48)	93 (4.9)	0.36
		30.3	625 (0.52)	121 (6.4)	0.19
Formula 4	Ej. 1.D(Gránulos FB)	13.9	616 (0.21)	34 (5.2)	1.90
		18.3	616 (0.45)	51 (3.7)	0.80
		20.9	619 (0.29)	65 (5.1)	0.53
		22.3	618 (0.27)	69 (6.1)	0.58
		25.2	620 (0.37)	86 (7.9)	0.41
		30.2	620 (0.17)	106 (5.4)	0.32
Formula 5	Ej. 1.E (gránulos con un aglutinante)	15.6	609 (0.53)	62 (4.9)	0.71
		17.8	615 (0.49)	71 (6.7)	0.83
		22.0	618 (0.41)	109 (6.0)	0.63

Propiedades físicas y de compresión de microgránulos RD

- 5 Las distribuciones de granulometría varían ampliamente entre las granulaciones GMX-Glatt, las granulaciones de lecho fluido (FB) con y sin aglutinante y también entre granulaciones con GMX – Glatt 200 a escala industrial y Kyowa Solblet a escala semi industrial.
- Las densidad bruta y las formas de las granulaciones GMX- Glatt son similares a la granulación Kyowa Solblet.
- 10 A pesar de las diferencias en la forma de la partícula, la distribución de la granulometría y/o la compresión, no surgen cuestiones relacionadas con el flujo durante la compresión de ODT de acetaminofén (fórmulas 1 a 5) que requieran ajustes a los parámetros de compresión.
- Las variaciones en peso de relleno se ajustan con un RSD menor que 1%.
- Las variaciones en la dureza del comprimido se ajustan con un RSD menor que 10%.

- Las mezclas de compresión que contienen cualquiera de las granulaciones exhibieron propiedades de compresión similares, es decir, una variación en el peso, espesor y dureza del comprimido, independientemente de si es una granulación Kyowa Solblet o GMX-Glatt o si el material sobredimensionado, granulado se mezcla con gránulos tamizados o no.
- 5
- En el rango de la fuerza de compresión de 18 a 30 kN, los valores de friabilidad del comprimido no son diferentes estadísticamente (ver Cuadro 3).
- La granulación de lecho fluido (sin aglutinante) exhibe valores de dureza de comprimido marginalmente menores que los lotes GMX-Glatt. Sin embargo, el mayor defecto de los microgránulos de lecho fluido es la pérdida de material extensivo debido al pegado del polvo de manitol a la superficie del recipiente del producto, lo que resulta en un rendimiento de utilización total extremadamente bajo.
- 10
- Los comprimidos de compresiones largas muestran tiempos de desintegración similares (rango: 25-38 segundos) – 32 segundos para la fórmula 1 (gránulos Kyowa Solblet), 38 segundos para la fórmula 2, 32 segundos para la fórmula 3 y 25 segundos para la fórmula 4 (lecho fluido).
- La granulación de lecho fluido con el aglutinante exhibe valores de dureza de comprimido más altos que otros lotes que no contienen aglutinante en fuerzas de compresión comparables (ver tablas 2 y 3). Asimismo, la mayor desventaja de los microgránulos de lecho fluido que contienen un aglutinante es que los comprimidos ODT exhiben tiempos de desintegración significativamente y no inaceptablemente más largos. Por lo tanto, en virtud de las consideraciones regulatorias y/o financieras, ambos procesos de lecho fluido se consideran inadecuadas para la fabricación de microgránulos de dispersión rápida a escala industrial, lo que crea una necesidad insatisfecha.
- 15

20 Ejemplo comparativo 2.A – Lamotrigina ODT de 25, 50, 100, y 200 mg

La patente de los Estados Unidos No. 20090092672 A1 divulga un método para fabricar comprimidos de desintegración oral que comprenden microgránulos de dispersión rápida (Ejemplo, 1.F) y cristales de lamotrigina con gusto enmascarado a escala industrial. Un sistema de coacervación del disolvente de 500 galones (326 galones o 1234 L de ciclohexano) se carga con microcristales de lamotrigina (78.3kg), etilcelulosa (etocel 100 cps; 13.8kg), epoleno (9.2kg) y se enmascara el gusto de la lamotrigina mediante una coacervación de disolvente a la vez que se agita a 80±5 rpm. Se utiliza un ciclo de “calentamiento a 80°C y mantenimiento” controlado por computadora para alcanzar una temperatura de 80°C para disolver la etilcelulosa en el sistema de coacervación. Posteriormente, el sistema se somete a un ciclo de enfriamiento de < 30°C en un plazo no menor a 45 minutos mientras se agita constantemente para evitar la formación de aglomerados. Como la temperatura cae por debajo de aproximadamente 65°C, la etilcelulosa que ya no es soluble en ciclohexano, comienza a salir (ayudada por el inductor de fase, polietileno), encapsulando los microcristales de lamotrigina con un revestimiento blando para lograr el enmascarado del gusto. Las microcápsulas se filtran al vacío, se lavan con ciclohexano y se secan en un secador de lecho fluido utilizando una temperatura de 3 etapas (por ejemplo, 25°C, 35°C y 99°C) durante 4 a 6 horas para alcanzar un nivel de ciclohexano residual menor que 1000 ppm. Las microcápsulas se tamizan a través de un tamiz de 35 mallas para desechar los aglomerados, de haber.

25

30

35

La sucralosa (0.40% en peso) y la crospovidona XL-10 (5.0% en peso) se mezclan por adelantado pasando la mezcla a través de Comil® para lograr homogeneidad. De manera similar se pre mezcla un saborizante de cereza (1.0% en peso) con una pequeña cantidad de microgránulos de dispersión rápida (64.19% en peso) y las dos mezclas premezcladas se mezclan hasta alcanzar la homogeneidad. Las micropartículas con gusto enmascarado (29.41% en peso) y los microgránulos de dispersión rápida remanentes se mezclan y se unen posteriormente a las premezclas mencionadas para producir una mezcla con un tamaño de lote de 160kg a 550kg. Durante la fabricación a escala industrial de comprimidos ODT de 25mg (7mm x 100mg), 50mg (9mm x 200mg), 100mg (11mm x 400mg), y 200mg (14mm x 800mg) utilizando un sistema Matsui Exlub de prensa Hata, no se observa flujo de material o cuestiones de compresión de comprimidos.

40

45 Ejemplo comparativo 2.B – Acetaminofén ODT, 250 y 500 mg

La solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie 12/772.770 o la Solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie 12/772.776 refleja un método para fabricar comprimidos de desintegración oral que comprenden microgránulos de dispersión rápida y cristales de acetaminofén con gusto enmascarado a escala industrial. Se carga un sistema de coacervación de 500 galones (tanque único) con 326 galones de ciclohexano, 180kg de acetaminofén (grado semi-fino A137 de Covidien), 20-24.5kg de etilcelulosa (Ethocel Standard Premium 100 de Dow Chemicals Co.) y 4.0-4.9kg de polietileno a la vez que se agita a 60±5 rpm. El sistema se somete a un ciclo de “calentamiento y enfriamiento” controlado por computadora con un tiempo de espera a 80°C de aproximadamente 5 minutos para microencapsular las perlas con fármaco en un revestimiento de etilcelulosa como se divulga en el Ejemplo comparativo 2.A anterior.

50

55 Durante el desarrollo de factibilidad de los comprimidos ODT, 250mg y 500 mg con un peso de 700 y 1400mg, respectivamente, utilizando una prensa de compresión rotatoria equipada con un sistema de lubricación externa y una herramienta con un radio de cabeza plana, redonda de 13mm y 17mm con fuerzas de compresión diferentes y

velocidades de torreta, se ha descubierto que la mezcla de compresión que comprende acetaminofén con gusto enmascarado en más de 30% en peso, los microgránulos de dispersión rápida a escala industrial y crosprovidona con 5% en peso deberían incluir aproximadamente 10% en peso de celulosa microcristalina (Avicel PH101) para la fabricación de comprimidos a escala industrial libres de problemas de dichas formulaciones ODT. Por lo tanto, el Aspartamo (2.56kg), el sabor a fresa artificial (2.56kg), la celulosa microcristalina (16kg de Avicel PH101) y crosprovidona XL-10 (8kg) se pre mezclan en un mezclador V de 2 pies cúbicos durante 10 minutos para lograr homogeneidad después de pasar individualmente a través de Comil® para desaglomerar. Las micropartículas con gusto enmascarado (63.5kg), microgránulos de dispersión rápida premezclados (67.4kg del Ejemplo 1.F) se mezclan en un mezclador V de 10 pies cúbicos durante 15 minutos para fabricar una mezcla de compresión con un tamaño de lote de 160kg. Se comprimen los comprimidos ODT, 250 y 500mg que tienen una resistencia de tensión suficientemente alta y baja friabilidad para soportar el desgaste durante su envasado en botellas HDPE, su almacenamiento y envío para su comercialización en Europa. Estos comprimidos no sólo se desintegran en 30 segundos cuando se prueban con el método USP DT <701> sino que no se libera menos que el 85% en 15 minutos cuando se prueban utilizando el aparato USP 2 (paddles@ 75 rpm en un tampón de pH 5.8).

15 Ejemplo comparativo 2.C – Ranitidina HCl ODT, 75 y 150 mg

La patente de los Estados Unidos 20090202630 divulga el método para fabricar comprimidos de desintegración oral que comprenden microgránulos de dispersión rápida y cristales de HCl de ranitidina con gusto enmascarado a escala industrial. Se cargan microcristales de HCl de ranitidina (Forma II) en el sistema de 5 galones junto con Etocel 100 cps y Epoleno y se microencapsulan para un revestimiento de 15% en peso a la vez que se agita a la velocidad de 150 rpm de conformidad con las divulgaciones anteriores. Las micropartículas de ranitidina con gusto enmascarado reciben un revestimiento de sabor opcional para minimizar el impacto de la mordedura accidental en partículas de fármaco con gusto enmascarado por la población pediátrica mediante la pulverización de una suspensión homogeneizada que contiene un sabor de cereza o vainilla y menta (62%) y sucralosa (17%) y trietilcitrato (21%), un plastificante mientras se mantiene una temperatura de producto objetivo de aproximadamente 41°C. Después del revestimiento con sabor, se continúa con el revestimiento de lecho fluido mediante la pulverización con una solución de Etocel 10 cps/Eudragit E100/trietilcitrato a una temperatura de producto de 45°C, y las partículas de fármaco revestidas se secan en la unidad durante 10 minutos para descartar disolventes residuales.

La sucralosa (0.35% en peso), el sabor a cereza (1.3%), el colorante rojo/azul (0.5%) la celulosa microcristalina (10% de Avicel PH101) y crosprovidona XL-10 (5%) se pre mezclan con un mezclador V durante 10 minutos para alcanzar homogeneidad después de pasar individualmente a través de Comil® para desaglomerar. Las micropartículas con gusto enmascarado (~ 28%), la premezcla y los microgránulos de dispersión rápida (~ 55%) se mezclan en un mezclador V durante 15 minutos y se comprimen para fabricar comprimidos ODT, 150 y 75mg (como ranitidina libre) que tienen una resistencia de tensión suficientemente alta y baja friabilidad para resistir el desgaste durante el envasado en botellas HDPE o blísters, almacenamiento, transporte, distribución comercial y uso final, sin flujo de material o compresión relacionada.

30 Ejemplo comparativo 2.D – Difenhidramina HCl ODT, 25 mg

La patente de los Estados Unidos No. 20090155360 divulga el método para fabricar comprimidos de desintegración oral que comprenden microgránulos de dispersión rápida y cristales de difenhidramina HCl con gusto enmascarado a escala industrial. La hidroxipropilcelulosa (8.42 kg de Klucel-LF) se agrega lentamente a una mezcla de acetona/agua purificada (86.4kg/9.6kg) en un tanque de acero equipado con una cámara de calentamiento a 65°C mientras se agita a 750±25 rpm hasta que se disuelve. La difenhidramina HCl (76.5kg) se agrega lentamente a la mezcla de acetona /agua purificada (300kg/93kg) en otro tanque de acero inoxidable mientras que se agita a 850±25 rpm hasta que se disuelve. La solución de hidroxipropilcelulosa se agrega lentamente a una solución de fármaco mientras se agita para lograr su homogeneidad. Las esferas de azúcar (60-80 mallas o 170-250µm; 215 kg) se cargan en un revestidor de lecho fluido Glatt GPCG 120 precalentado con un suplemento Wurster de pulverización de 32". Una vez que las perlas se han fluidizado correctamente, es decir, se encuentran suspendidas correctamente en el aire, el fármaco se coloca en esferas de azúcar mediante la pulverización de la solución a un caudal de pulverización de aproximadamente 1500 g/min (rango: 300-2000 g/min) bajo condiciones de procesamiento por receta controlada por computadora– volumen de aire de proceso: 1500 CFM; presión de aire de atomización: 2.5 bar con un tamaño de boquilla de 1.3 mm (cuello H); temperatura del producto: 49-51°C – para garantizar que la estratificación del fármaco continúe hasta la terminación sin secado por pulverización o formación de aglomerados. Después de la terminación de la estratificación del fármaco, se aplica un revestimiento en sello de hidroxipropilcelulosa a un caudal de pulverización de 300 g/minuto para un aumento de 2% en peso y las perlas con fármaco se secan en la misma unidad para eliminar los disolventes residuales y tamizan a través de pantallas de 32 y 80 mallas para descartar partículas sobredimensionadas y finas.

Un sistema de coacervación de 200 galones se carga con 150 galones de ciclohexano, 65.1kg de perlas con fármaco estratificado, 6.5kg de etilcelulosa (Ethocel Standard Premium 100 de Dow Chemicals Co.) y 8.9kg de polietileno mientras se agita a 60±5 rpm. Se utiliza un ciclo de "calentamiento a 80°C y mantenimiento" controlado por computadora para alcanzar una temperatura de 80°C para disolver la etilcelulosa en el sistema de coacervación. Posteriormente, el sistema se somete a un ciclo de enfriamiento a < 30°C en un plazo no menor a 45 minutos

mientras se agita para evitar la formación de aglomerados. Como la temperatura cae por debajo de 65°C, la etilcelulosa que no es más soluble en el ciclohexano comienza a salir (ayudada por el inductor de fase, el polietileno), encapsulando los cristales de acetaminofén con un revestimiento blando de 6% en peso para lograr enmascarar el gusto. Las microcápsulas se filtran al vacío, se lavan con ciclohexano y se secan con un secador de lecho fluido utilizando una temperatura de 3 etapas (por ejemplo, 25°C, 35°C, 99°C) durante 4 a 6 horas para alcanzar un nivel residual de ciclohexano menor que 1000 ppm. Las microcápsulas se tamizan a través de un tamiz US de 35 mallas para desechar aglomerados de haber.

Durante el desarrollo de factibilidad de comprimidos ODT, 25mg que pesan 650mg utilizando una prensa de compresión rotatoria equipada con un sistema de lubricación externa y 11mm de herramientas de radio de cara plana y redonda en fuerzas de compresión diferentes y velocidades de torreta, se descubre que el uso de celulosa microcristalina (Avicel PH101) al menos entre 15 y 20% en peso sería altamente beneficioso para alcanzar una resistencia de tensión más alta sin afectar el tiempo de desintegración o las propiedades organolépticas de los comprimidos ODT.

Ejemplo comparativo 2.E – Acetaminofén/Hidrocodona Bitartrato ODT, 500-mg/5-mg y 300-mg/10-mg

La solicitud de patente de los Estados Unidos, No. de Serie 12/772.770 o la solicitud de patente de los Estados Unidos No. de Serie 12/772.776 divulgan el método para fabricar de comprimidos de desintegración oral que comprenden microgránulos de dispersión rápida y birtrato de hidrocodona con gusto enmascarado estratificado en microcápsulas de acetaminofén que son cristales de acetaminofén con gusto enmascarado gracias a la coacervación de disolventes a escala industrial. Un sistema de coacervación de disolventes de 200 galones (ciclohexano: 142 kg) se carga con acetaminofén (grado semi-fino A137; 75.5kg), Etilcelulosa (EC-100; 4.8 kg), Epoleno (2.1 kg) y se enmascara el gusto de acetaminofén con coacervación de disolvente en un sistema de 200 galones mientras que se agita a 80±5 RPM. Con el uso de una receta controlada por computadora, los microcristales de acetaminofén se revisten en 6% en peso como se divulga en el ejemplo comparativo 2.D anterior. Utilizando un procedimiento similar, también se enmascara el gusto de microcristales de acetaminofén (94.1 kg) en un 10% en peso con Etocel 100 cps (10.5 kg) y Epoleno (2.1 kg) como inductores de fase.

El bitartrato de hidrocodona (3.6kg) se estratifica en las microcápsulas de acetaminofén (en un revestimiento de 6%, 56kg) pulverizando una formulación con estratificación de fármaco (10% de sólidos) que comprende hidroxipropilcelulosa (0.4kg) en condiciones de procesamiento optimizadas en un revestidor de lecho fluido Fluid Air FA- 300 equipado con un pulverizador Wurster de 18". Después de la estratificación con fármaco, las micropartículas se revisten con hidroxipropilcelulosa (3.2kg) y fumarato estearil sódico (0.5kg) en la misma unidad, seguido de una solución de sucralosa con gusto enmascarado (3.3kg) que se reviste y seca durante 5 minutos para reducir la humedad residual y se tamiza a través de un tamiz de 30 y 80 mallas para desechar partículas sobredimensionadas y finas.

Durante el desarrollo de factibilidad de bitartrato de hidrocodona/acetaminofén ODT, 500-mg/5-mg y 300-mg/10-mg que pesan 1400mg y 1100 mg, respectivamente, utilizando una prensa de compresión rotatoria equipada con un sistema de lubricación externa y herramientas de radio de cara plana y redonda de 15mm y 17mm en fuerzas de compresión diferentes y velocidades de torreta, se descubre que la mezcla de compresión que comprende microcristales de acetaminofén con gusto enmascarado (10% en peso), micropartículas de acetaminofén/hidrocodona con gusto enmascarado, los microgránulos de dispersión rápida a escala industrial y crospovidona con 5% en peso, deberían incluir un auxiliar de compresión, celulosa microcristalina (Avicel PH101) y un potenciador de flujo de material, manitol secado por pulverización (Parteck M 300), ambos con 10% en peso para la fabricación de comprimidos a escala industrial libre de problemas de formulaciones ODT de bitartrato para hidrocodona/acetaminofén. Por lo tanto, la sucralosa (2.25kg), el sabor cereza artificial (2.55kg), la celulosa microcristalina (15kg de Avicel PH101), manitol secado por pulverización (15kg de Parteck M300) y croscarmelosa de sodio (1.5 kg de Ac-Di-Sol) se pre mezclan en un mezclador V de 2 pies cúbicos durante 5 minutos para lograr homogeneidad seguido del paso de la premezcla a través de un espaciador /pantalla Comil® a 1446 rpm para desaglomerar. Las micropartículas de acetaminofén /hidrocodona con gusto enmascarado (9.98 kg para 500-mg/5-mg ODT o 25.39 kg para 300-mg/10-mg ODT), microcristales de acetaminofén con gusto enmascarado (50.81 kg para 500-mg/5-mg ODT o 23.29 kg para 300-mg/10-mg ODT), la pre mezcla ,y los microgránulos de dispersión rápida (51.41 kg para 500-mg/5-mg ODT o 63.52 kg para 300-mg/10-mg ODT)) se mezclan en un mezclador V de 10 pies cúbicos durante 20 minutos seguido de una mezcla con fumarato sódico de estearilo preevaluado (1.5kg) durante 5 minutos. Los comprimidos ODT, 500-mg/5-mg y 300-mg/10-mg que tienen una resistencia de tensión suficientemente alta y baja friabilidad para soportar el desgaste durante su envasado en botellas HDPE o blísters, almacenamiento y distribución comercial y uso final, se fabrican mediante compresión (cada mezcla de 150kg). Estos comprimidos no sólo se desintegran en 30 segundos cuando se prueban con el método USP DT <701> sino que liberan no menos que el 80% de ambos activos (Q) en 30 minutos cuando se prueban utilizando el aparato USP 2 (paddles@ 50 rpm en un tampón de pH 5.8).

Ejemplo comparativo 2.F - Temazepam ODT, 7.5, 15, 22.5, y 30 mg

La patente de los Estados Unidos No. 20090169620 divulga el método para fabricar comprimidos de desintegración oral (ODT) que comprenden microgránulos de dispersión rápida y microgránulos de temazepam a escala industrial.

Los microgránulos de temazepam se preparan granulando en un granulador de lecho fluido Glatt GPCG 5 microcristales de temazepam, manitol y crospovidona utilizando agua purificada como el fluido de granulación (tamaño del lote de 6kg). Varias de las composiciones ODT que se preparan pre mezclando sucralosa, sabor cereza o menta, crospovidona XL-10 y celulosa microcristalina, posteriormente mezclando esta solución con microgránulos de dispersión rápida y microgránulos de temazepam se evalúan para determinar la dureza de las formulaciones.

El manitol 25 con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 15 μm (122.4 kg) y crospovidona XL-10 (8.0kg) se trituran pasando la mezcla a través de un triturador Comil[®]. Manitol, crospovidona, celulosa microcristalina (Avicel PH 101; 8 kg), y microcristales de temazepam (Covidien, 19.2 kg) se granulan en un granulador de lecho fluido Fluid Air FA 300 mediante la pulverización de una solución de hidroxipropilcelulosa (Klucel LF, 2.4 kg) en 3 circuitos con volúmenes de flujo de aire diferentes y tiempos de agitación de la bolsa de filtrado para minimizar la cantidad de partículas en la granulación resultante. Después de la pulverización, los gránulos húmedos se secan para un LOD de < 2.0%. Los gránulos secos se pasan a través de una pantalla de grado con 20 mallas utilizando un variador de Kason 30 para desechar los agregados sobredimensionados, de haber. El proceso genera microgránulos de temazepam con distribuciones de granulometría muy uniformes y rendimientos muy altos (por ejemplo, entre 96% y 99%).

Estos resultados muestran niveles reducidos de adhesión y partículas, y no se observa clasificación en ninguno de los comprimidos mezclados con celulosa microcristalina.

Ejemplo comparativo 1A: RD Microgránulos que comprenden crospovidona y Klucel:

Hidroxipropilcelulosa, Klucel LF (90g) se incorpora lentamente a agua purificada en un contenedor de acero inoxidable mientras se agita permanentemente para disolver. Se instala Glatt GPCG5 con un recipiente de producto pulverizador, una pistola pulverizadora y una bomba peristáltica. Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de < 20 μm (5610 g) y crospovidona (300g) mediante la pulverización de la solución de Klucel en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 70 scfm; temperatura de aire de entrada – 95°C; temperatura del producto - 41 \pm 1°C; presión de aire de atomización – 1.5 bar; caudal de pulverización de la solución – 80 mL/min. La pared interna del recipiente del producto está bastante limpia con adhesión de granulación a la pared y se refleja al alcanzar un % de rendimiento utilizable de > 95% en peso. El material seco (Fórmula A) con un LOD de 0.3% se pasa a través de una pantalla de 20 mallas para alcanzar un rendimiento total de > 95%. También se realizan granulaciones en distintos contenidos de Klucel (por ejemplo, 2.5%, 0.5% y 1.0% en peso de la granulación, ver Cuadro 4 para las composiciones reales). Las distribuciones de granulometría que se obtienen en cada una de las cuatro granulaciones se miden utilizando un variador sónico mientras que se determinan los valores de la densidad bruta y aparente. A partir de estos valores, los valores de compresibilidad se calculan. El cuadro 4 y la Figura 1 presentan los datos de distribución de granulometría para los 4 lotes de microgránulo RD que comprenden manitol/crospovidona Klucel LF (a 0.5; 1.0; 1.5; o 2.5%) en comparación con el lote PE375 (manitol/crospovidona, sin aditivo multifunción) fabricado a escala industrial de conformidad con la patente de los Estados Unidos No. 20050232988.

Ejemplo comparativo 1B: Comprimidos de desintegración oral

Se mezclan crospovidona, celulosa microcristalina (Avicel PH101), sucralosa y sabor a fresa en una bolsa de polietileno y se pasa a través de 40 mallas. El material evaluado se mezcla con las cantidades necesarias de microcápsulas de acetaminofén (lote#-1198 – JMC-106), gránulos de dispersión rápida que comprenden hidroxipropilcelulosa (Klucel LF) como el aglutinante (Fórmula K (1.0%), Fórmula K (1.5%), o Formula K (2.5%)) y/o gránulos de dispersión rápida sin un aglutinante (del Ejemplo 1.F) en un mezclador V de 0.25 pies cúbicos durante 10 minutos (ver Cuadro 5 para 250mg de composiciones ODT de acetaminofén y propiedades de compresión).

Ejemplo 2: Microgránulos RD (Crospovidona y almidón 1500):

Se agrega lentamente almidón pregelatinizado (Almidón 1500[®] de Colorcon en 2% en peso o 120 g) en agua purificada en un contenedor de acero inoxidable mientras que se agita permanentemente para disolver. Se coloca Glatt GPCG 5 con un recipiente de producto pulverizador, una pistola pulverizadora y una bomba peristáltica para producir a 85mL/min. Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de < 20 μm (5580 g) y Crospovidona (300g) mediante pulverización de la solución de almidón en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 70 scfm; temperatura de aire de entrada – 95°C; temperatura del producto – 37 \pm 1°C; presión de aire de atomización – 1.0 bar; caudal de pulverización – 80-90 mL/min. La pared interna del recipiente del producto está bastante limpia con adhesión de granulación a la pared. Los materiales secos (CS – 2%) pasan a través de 20 mallas para alcanzar un rendimiento de utilización de 91.3% y 3.8% de gránulos sobredimensionados.

Cuadro 4: Microgránulos RD - Composiciones y propiedades de gránulo

Ingredientes		Composición (g/lote)							
		Formula (0.5)	K	Formula (1.0%)	K	Formula (1.5%)	K	Formula (2.5%)	K
D-Manitol		5670		5640		5610		5550	
Crospovidona		300		300		300		300	
Klucel LF		30		60		90		150	
Agua purificada		2100		2900		2900		5000	
LOD (%)		0.34		ND		0.42		0.39	
Sobredimensión		NA		NA		NA		4.5 g	
Rendimiento utilizable (%)		95		99		97		91.6	
Tamaño de la pantalla del variador sónico									
(malla)	(micrones)	Retenido en el tamiz (%)							
25	710	0.41		0.00		0.00		0.41	
40	420	6.85		1.01		1.22		4.45	
60	250	3.94		3.46		20.33		48.79	
80	180	8.92		26.42		38.00		25.91	
140	150	33.82		34.15		24.60		13.56	
200	75	14.11		10.77		8.33		3.04	
Pan	< 75	31.95		24.19		7.52		3.84	
Densidad bruta (g/cc)		0.44		0.39		0.42		0.44	
Densidad aparente (g/cc)		0.54		0.48		0.52		0.53	
Compresibilidad (%)		20.00		18.89		18.89		16.67	

Cuadro 5: Composiciones y propiedades de compresión de Acetaminofén ODT

Ingrediente	Composición (mg/comprimido)			
	Formula 6	Formula 7	Formula 8	Formula 9
Lote de comprimido #				
Microcápsulas de acetaminofén (6% de revestimiento EC-100)	274.7	274.7	274.7	274.7
Microgránulos RD	313.3	156.6	156.6	156.6
Microgránulos RD (Fórmula K (1%))	0.0	156.6	156.6	156.6
Avicel PH101	70.0	70.0	70.0	70.0
Crospovidona	35.0	35.0	35.0	35.0
Sucralosa	2.8	2.8	2.8	2.8

Sabor a fresa	4.2	4.2	4.2	4.2
Estearato de magnesio	Rastro	Rastro	Rastro	Rastro
Peso del comprimido (mg)	700.0	700.0	700.0	700.0
Fuerza de compresión (kN)		11	11	11
Peso (%RSD)		2.9	2.7	3.0
Dureza (N)		34	36	38
Friabilidad (%)		0.3	0.2	0.2
Tiempo de desintegración (seg.)		54	40	50

Ejemplo comparativo 3: Microgránulos RD que contienen L-HPC

5 Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de < 20 µm (4750 g) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (250 g of L-HPC de Shin Etsu Chemical Co., Limited) en el (90°C) Glatt 5 precalentado pulverizando agua purificada en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 75 scfm; temperatura de aire de entrada - 90°C; temperatura del producto – 39±2°C; presión de aire de atomización – 1.0 bar; caudal de pulverización de la solución – 85-95 mL/min.

Ejemplo comparativo 3.A: Microgránulos RD que contienen L-HPC y Klucel LF

10 Se agrega Klucel LF (90G) lentamente en agua purificada dentro de un contenedor de acero inoxidable mientras se agita permanentemente para disolver. Se coloca Glatt GPCG 5 con un recipiente de producto pulverizador, pistola pulverizadora y bomba peristáltica para alcanzar 85mL/min. Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de < 20 µm (5610 g) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (300 g LS-HPC) en Glatt 5 precalentado (90°C) mediante la pulverización de la solución de Klucel en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 72-75 scfm; temperatura de aire de entrada - 85°C; temperatura del producto – 39±1°C; presión del aire de atomización – 1.0 bar; caudal de pulverización de la solución – 85-94 mL/min. La pared interna del recipiente del producto está limpia y no hay adhesión de granulación en la pared. El material seco (Formula LK (1.5%)) pasa a través de 20 mallas para alcanzar un rendimiento de utilización de 96.3%.

Ejemplo 3.B: Microgránulos RD que contienen L-HPC y almidón 1500:

20 Se agrega almidón pregelatinizado de National Starch Corp (120g) lentamente para calentar agua a 50°C en un contenedor de acero inoxidable mientras se agita permanentemente para disolver. Se coloca Glatt GPCG 5 con un recipiente de producto pulverizador, una pistola pulverizadora, y una bomba peristáltica para alcanzar 80 mL/min. Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de < 20 µm (5580 g) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (300 g) en Glatt 5 precalentado (90°C) mediante la pulverización de la solución de almidón en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 70 scfm; temperatura de aire de entrada - 90°C; temperatura del producto – 39±2°C; presión de aire de atomización – 1.0 bar; caudal de pulverización de la solución – 80-100 mL/min. La pared interna del recipiente del producto está limpia sin adhesión de granulación en la pared. El material seco (Formula LS (2%)) pasa a través de 20 mallas hasta alcanzar un rendimiento de utilización de > 96.4% y gránulos sobredimensionados de 39 g. Las granulaciones también se realizan en dos contenidos de almidón (1.0% y 3.0% en peso de la granulación).

Ejemplo 4.A: Microgránulos RD que contienen L-HPC/Almidón 1500

30 Se coloca almidón pregelatinizado con la marca Starch™ 1500 de Colorcon, Inc. lentamente como aditivo de granulación (120g equivalente a 2% en base al peso del microgránulo) en agua purificada dentro de un contenedor de acero inoxidable mientras se agita permanentemente para disolver. Se coloca Glatt GPCG 5 con un recipiente de producto pulverizador, una pistola pulverizadora, y una bomba peristáltica para alcanzar 85 mL/min. Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de < 20 µm (5580 g) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (300 g) mediante la pulverización de la solución de almidón en las siguientes condiciones: condiciones de granulación: volumen de aire de entrada – 75 scfm; temperatura de aire de entrada - 95°C; temperatura del producto – 37±1°C; presión de aire de atomización – 1.0 bar; caudal de pulverización de la solución – 85-100 mL/min. La pared interna del recipiente del producto está bastante limpia con adhesión de granulación en la pared. El material seco (Formula LS (2%)) pasa a través de 20 mallas hasta alcanzar un rendimiento de utilización de 95.2% y gránulos sobredimensionados de 1.3%. También se realizan microgránulos de dispersión rápida que comprenden almidón

1500 (en 1.0% de Fórmula LS - 1%; en 1.5%: Fórmula LS -1.5%; en 2.5%: Fórmula LS – 2.5%; en 3.0%: Formula LS - 3%).

Las distribuciones de granulometría que se obtienen en cada una de las seis granulaciones que contienen almidón pregelatinizado (almidón PG) se miden utilizando un variador sónico mientras se determinan los valores de densidad bruta y neta. A partir de estos valores se calculan los valores en porcentaje de la compresibilidad. El cuadro 6 y la Figura 2 presentan los datos de distribución de la granulometría para los 6 lotes de microgránulos RD [5 lotes de manitol/L-HPC/almidón 1500 (en 1.0; 1.5; 2.0; 2.5; o 3.0%) y un lote de manitol/crospovidona/almidón 1500 (2.5%)] en comparación con el de microgránulos RD, PE375 (manitol/crospovidona; sin aditivo multifunción; almidón pregelatinizado 1500), fabricado a escala industrial de conformidad con la patente de los Estados Unidos No. 20050232988.

Cuadro 6: Microgránulos RD – Propiedades de gránulo

Lote de microgránulos# (Disgregante)	% de almidón PG	Densidad bruta (g/cc)	Densidad aparente (g/cc)	% de compresión
PE375 (Crospovidona)	ninguno	0.58	0.77	24.68
Formula LS - 1%	1.0	0.46	0.55	16.36
Formula LS - 1.5%	1.5	0.42	0.53	20.75
Formula LS - 2%	2.0	0.40	0.50	20.00
Formula LS - 2.5%	2.5	0.42	0.52	19.23
Formula LS - 3%	3.0	0.41	0.50	18.00
Formula CS - 2%	2.0	0.42	0.53	20.75

Ejemplo 4.B: comprimidos de desintegración oral

Se mezclan HPC de baja sustitución (5% en peso), celulosa microcristalina (Avicel PH101 en 10%), sucralosa (0.4%) y sabor a fresa (0.6%) en una bolsa de polietileno y se pasa a través de 40 mallas. El material evaluado se mezcla con las cantidades necesarias de microcápsulas de acetaminofén (38% en peso de un lote con 10% de revestimiento EC-100), gránulos de dispersión rápida de 46% en peso que comprenden almidón pregelatinizado como aditivo de granulación (Fórmula LS 1.0%, Fórmula LS 1.5%, Formula LS 2.0%, Formula LS – 2.5%, Formula LS – 3.0%), y/o gránulos de dispersión rápida sin un aditivo multifunción (PE375) en un mezclador V de 0.25 pies cúbicos durante 10 minutos y se comprime en 250mg de acetaminofén ODT de un peso de 700mg utilizando la prensa de compresión Hata – sistema Matsui Exlub y una herramienta de radio plano y redondo de 13mm en una fuerza de compresión de 12 a 18 kN. Toda la compresión es suave sin cuestiones relacionadas con el flujo del material. Los valores de dureza y friabilidad que se observan en fuerzas de compresión comparable para distintas formulaciones ODT se encuentran dentro de rangos angostos (ver Figura 3 y Figura 4 para las distintas formulaciones ODT).

Ejemplo 5.A: Microgránulos RD que contienen L-HPC/almidón en Fluid Air FA 300

Se trituran manitol 25 con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 15 µm (148.8 kg) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (8.0 kg de L-HPC) pasando la mezcla a través de un triturador Quadro Comil® (0.032" = pantalla de ~ 104 µm y espaciador de 0.275") rotando a 60 Hz o 1.446 rpm. Se agrega lentamente Almidón 1500® (3.2 kg de almidón pregelatinizado de Colorcon) multifunción a 156.8kg de agua purificada USP dentro de un contenedor de acero inoxidable, con una agitación de 750±25 rpm, hasta su disolución. Un granulador Fluid Air FA 300 equipado con un recipiente granulador de pulverización equipado con una pantalla de acero inoxidable de 200 mallas para el raspado del producto y una pistola pulverizadora con 3 cabezas (3 boquillas de 2.16mm) y 3 bombas peristálticas se precalienta mientras se vacía para reducir la cantidad de material adherido a las paredes de la unidad, de haber. La mezcla precombinada de manitol y L-HPC se carga en el recipiente del producto precalentado. La solución acuosa de almidón 1500 descrita anteriormente se pulveriza en la mezcla y se granula en virtud de los siguientes parámetros de procesamiento: - temperatura de aire de entrada: 100°C; volumen del aire: 700-900 scfm; caudal de pulverización: 550 g/min (aumentado a 775 (Formula 2) o 1000 (Formula 3) g/min); presión de atomización: 4.0 bar; temperatura del producto: 30-32°C. Después de la pulverización, los gránulos húmedos se secan para reducir la humedad en la granulación a un porcentaje menor a 2.0% en la temperatura de entrada: 100°C; volumen de aire de entrada: 700 scfm; y temperatura del producto terminado: 48°C. Los gránulos secos pasan a través de una pantalla de grado de 20 mallas utilizando un variador Kason de 30" en tambores de fibra de doble

línea con una bolsa de polietileno interna antiestática. El rendimiento de utilización varía de 83% a 98% del tamaño teórico del lote. Densidad bruta de 0.47 g/cc y densidad aparente: 0.63 g/cc. Tres lotes de réplica (cada uno de 160kg) de microgránulos RD también se preparan en el mismo contenido de Almidón 1500, pero utilizando cantidades variables de agua, como se describió anteriormente. Los gránulos sobredimensionados pueden triturarse si tienen > 2% en peso. El proceso produce microgránulos RD con distribuciones de granulometría muy uniformes y rendimientos muy altos que oscilan entre 95% y 99% con menos de 1% de material sobredimensionado.

Ejemplo 5.B: Microgránulos RD que contienen L-HPC/almidón en Glatt GPCG 120

Se disuelve almidón 1500® (3.2 kg) lentamente en 100 kg de agua purificada USP en un contenedor de acero inoxidable como se describe en el Ejemplo 5 A anterior. La mezcla de manitol 25 (148.8 kg) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (8.0kg de L-HPC) se tritura pasando la mezcla por una pantalla/espaciador Comil® y se granula en Glatt GPCG 120 precalentado pulverizando la solución de almidón 1500 acuosa como se divulga en el Ejemplo 5.A anterior con los siguientes parámetros de procesamiento – temperatura de aire de entrada: 100°C; volumen de aire: 2500 scfm; caudal de pulverización:2000 g/min; presión de atomización: 3.0 bar; temperatura del producto: 30-32°C. Después de la pulverización, los gránulos húmedos se secan para reducir la humedad en la granulación a un porcentaje menor que 2.0% en la temperatura de entrada: 100°C; volumen de aire de entrada: 1.500 scfm; y temperatura del producto final: 48°C. Cuatro lotes de réplica (cada uno de 160kg) de microgránulos RD en el mismo contenido de Almidón 1500 y un lote (Fórmula E) en contenido de almidón 1500 de 2.5% también se preparan como se describió anteriormente. El rendimiento de utilización varía de 91 a 96% del tamaño teórico del lote. Las mediciones de granulometría y de densidad bruta/aparente se realizan para determinar una mediana del tamaño de partícula y la compresibilidad para los lotes de microgránulos RD del Ejemplo 5.A y 5.B y se presentan en las Figuras 5 y 6 respectivamente.

Ejemplo 5.C: Acetaminofén ODT que contiene microgránulos de Manitol/L-HPC/almidón

Se mezclan HPC de baja sustitución (5% en peso), celulosa microcristalina (Avicel PH101 en 10%), sucralosa (0.4%) y sabor a fresa (0.6%) en un mezclador V de 0.5 pies cúbicos durante 10 minutos y se pasa a través de una pantalla con 40 mallas. El material evaluado se mezcla con las cantidades necesarias de microcápsulas de acetaminofén (38% en peso de lote con 10% de revestimiento EC-100), 46% en peso de gránulos de dispersión rápida que comprenden almidón pregelatinizado como aditivo de granulación – Ejemplo 5.B a 2% o 2.5% o microgránulos de dispersión rápida sin un aglutinante (PE375, manitol/crospovidona; sin aditivo multifunción) en un mezclador V de 2 pies cúbicos durante 10 minutos y se comprime en 250mg de acetaminofén ODT que pesa 700 mg utilizando la prensa de compresión Hata – sistema Matsui Exlub y una herramienta con un radio plano, redondo de 13mm con una fuerza compresión de 12 a 18 kN.

Los lotes de mezcla de compresión se comprimen en una Prensa de Compresión Hata equipada con un sistema lubricante externo, Sistema Matsui Exlub. Los parámetros operativos de inicio varían a medida que se necesita mantener el peso, la dureza, el espesor y la friabilidad del comprimido dentro de las tolerancias comerciales. El rango de peso para los comprimidos suele mantenerse en $\pm 4\%$ del peso objetivo del comprimido. El sistema ExLub se inicia para garantizar que el lubricante se pulverice adecuadamente cuando la prensa de compresión se encuentra en funcionamiento. Los parámetros de compresión, como por ejemplo la profundidad de relleno (mm), la posición precompresión (mm o kN) y la posición de compresión principal (mm o kN) se ajustan en la prensa para producir comprimidos de 250mg que cumplan con las especificaciones anticipadas. Después de la puesta en marcha exitosa, la prensa comienza a funcionar en "Modo automático" hasta terminar con la compresión. Durante el funcionamiento, los comprimidos se someten a muestreo periódicamente para garantizar que los comprimidos producidos cumplan con las especificaciones. El peso, la dureza y el espesor del comprimido se miden en una muestra de cinco comprimidos cada 30 minutos. Cada 60 minutos se toma una muestra suficiente para el ensayo de friabilidad. Se espera que toda la compresión sea suave sin necesitar ajustes en los parámetros operativos con el objeto de mantener los atributos del comprimido dentro de las especificaciones. No se observan problemas de procesamiento relacionados con el flujo como tampoco scoring durante la compresión. Asimismo, el aditivo multifunción agregado no ha aumentado el tiempo de desintegración oral o *in vitro* en comparación con ODT preparados sin el aditivo de granulación.

Ejemplo 5.D: Acetaminofén/Hidrocodona ODT que contienen Manitol/L-HPC/Almidón

Se pre mezclan sucralosa (1.0%), sabor a cereza artificial (1.15%), celulosa microcristalina (10% de Avicel PH101) y croscarmelosa de sodio (3% de Ac-Di-Sol) en un mezclador V durante 5 minutos para alcanzar una homogeneidad seguida del paso de la premezcla a través de una pantalla/espaciador Comil® a 1446 rpm para desaglomerar. Las micropartículas de acetaminofén/hidrocodona con gusto enmascarado (18.6%) del Ejemplo comparativo 2.E anterior, los microcristales de acetaminofén con gusto enmascarado (17.1%) del Ejemplo comparativo 2.E, la premezcla, y los microgránulos de dispersión rápida (48.2%) se mezclan en un mezclador V durante 20 minutos seguido de una mezcla con fumarato sódico de estearilo preevaluado (1.0%) durante 5 minutos. Los comprimidos ODT, 300mg/10-mg que tienen resistencia de tensión suficientemente alta y baja friabilidad para soportar el desgaste durante el envasado en botellas HDPE, almacenamiento y transporte se fabrican comprimiendo la mezcla de compresión. Se ha descubierto que estos comprimidos se desintegran en 30 segundos cuando se someten al método de Tiempo de desintegración USP <701>.

Ejemplo 6.A: Microgránulos RD que comprenden Pearlitol 60/L-HPC / almidón o Klucel LF

Se incorpora almidón 1500 pregelatinizado (120g equivalente a 2% en base al peso del microgránulo) lentamente en agua purificada dentro de un contenedor de acero inoxidable mientras se agita permanentemente para disolver. Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 60 μm (5580 g de Pearlitol 60) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (300g) mediante pulverización de la solución de almidón en Glatt GPCG 5 como se divulga en el Ejemplo 4.A anterior. Microgránulos de dispersión rápida que comprenden hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (90g de Klucel LF) como el aditivo de granulación se incorpora lentamente en agua purificada a 60°C en un contenedor de acero inoxidable equipado con una cámara de calentamiento mientras se agita permanentemente para disolver. D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 60 μm (5610 g de Pearlitol 60) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (300g) se granulan mediante pulverización de la solución de Klucel en Glatt GPCG 5 como se divulga en el Ejemplo 4.A anterior.

Ejemplo 6.B: Microgránulos RD que comprenden Pearlitol 35/L-HPC/almidón

Se granula D-manitol con una mediana del tamaño de partícula de aproximadamente 35 μm (5580g de Pearlitol 35) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (300g) mediante pulverización de la solución de almidón (120g de almidón pregelatinizado 1500) en Glatt GPCG 5 como se divulga en el Ejemplo 4.A anterior.

Ejemplo comparativo 6.C: Micropartícula de melperona CR

Se preparan comprimidos de clorhidrato de melperona ODT CR siguiendo las divulgaciones de la Solicitud de patente de los Estados Unidos no. de Serie 12/639.496. El clorhidrato de melperona (15.0kg) se agrega lentamente a una mezcla 50/50 de acetona y agua (50kg cada uno) mientras se agita hasta que se disuelve. La solución de melperona mencionada se pulveriza en esferas de azúcar con 45-60 mallas (43.8kg) en Glatt GPCG120 equipado con una columna Wurster de 18" pulverizadora con un fondo de 18", un puerto de boquilla de 3.0mm con un cuello HS y una placa de distribución externa "C" e interna "G" en el fondo a una temperatura de producto de 32°C (rango: 29-36°C). Después de la estratificación del fármaco, se aplica un revestimiento de sello de Klucel® LF a 2% en peso, se seca en la unidad Glatt durante 5 minutos para eliminar los disolventes residuales (incluso humedad) y se tamiza a través de una pantalla de 35 mallas (500 μm) para eliminar dobles, de haber. El fosfato de sodio dibásico (6.2kg) se incorpora lentamente a 124kg de agua purificada mientras se agita. Las perlas IR de clorhidrato de melperona (52.6kg) se revisten con una solución tampón alcalina acuosa a una temperatura de producto de 53°C (rango 49-60°C). Después de la estratificación del tampón, se coloca un revestimiento en sello protector de Opadry Clear para aumentar el peso en aproximadamente 2% a una temperatura del producto de 50°C.

Se incorpora etilcelulosa (13.9kg) lentamente en una mezcla de acetona/agua de 85/15, con agitación hasta su disolución. Posteriormente, se incorpora dibutil sebacato (1.1kg) lentamente a la solución de polímero y se agita durante 30 minutos. Las perlas IR de melperona revestidas con tampón (34.0kg) se revisten con la solución de revestimiento SR mencionada (7% en sólidos) en el Glatt a una temperatura de producto de 33°C (rango: 29-40°C). Después del enjuagado con acetona, las perlas revestidas con SR se pulverizan con una solución de revestimiento en sello (Klucel® LF; 7.5% de sólidos), se seca con la unidad de Glatt durante 5 minutos para eliminar los disolventes residuales (incluso la humedad) y se tamiza para eliminar las partículas sobredimensionadas y finas, si hubiera.

Ejemplo 6.D: Melperona ODT CR que contiene micropartículas de manitol/L-HPC/almidón

Se mezclan crospovidona (5% en peso), celulosa microcristalina (Avicel PHP101 al 10%), sucralosa (0.4%), y sabor a menta (1.0%) en un mezclador V de 0.5 pies cúbicos durante 10 minutos y se pasa a través de una pantalla de 40 mallas. El material evaluado se mezcla con las cantidades necesarias de perlas SR de melperona (36% en peso) de la etapa 6B, 47.4% en peso de gránulos de dispersión rápida del ejemplo 6 en un mezclador V durante 10 minutos y se comprime en 50mg de comprimidos de melperona HCl ODT CR que pesan 1000 mg con una fuerza de compresión de entre 12 y 18 kN.

REIVINDICACIONES

1. Microgránulos de dispersión rápida, farmacéuticamente aceptables, que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 µm a 300 µm y que comprenden al menos un alditol, sacárido o una mezcla de estos, al menos un súper disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estos, y almidón pregelatinizado en una cantidad de 0.5-3.0% en peso, donde los microgránulos de dispersión rápida no comprenden un agente farmacéuticamente activo.
2. Los microgránulos de dispersión rápida de la reivindicación 1 donde el al menos un alditol, sacárido o una mezcla de estos, al menos un súper disgregante y almidón pregelatinizado se encuentran presentes en una relación de aproximadamente 88-96 (alditol): 1-10 (disgregante): 1-3 (almidón pregelatinizado).
3. Los microgránulos de dispersión rápida de la reivindicación 1 donde el alditol se selecciona del grupo que consiste en manitol, xilitol y mezclas de estos, y/o el sacárido se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, fructosa y mezclas de estos.
4. Los microgránulos de dispersión rápida de la reivindicación 1 donde el alditol es manitol que tiene una mediana del tamaño de partícula de 60 µm, y/o dicho disgregante es hidroxipropilcelulosa poco sustituida.
5. Los microgránulos de dispersión rápida de la reivindicación 1 donde el alditol es manitol que tiene una mediana del tamaño de partícula de 15 a 30 µm, y/o dicho súper disgregante es hidroxipropilcelulosa poco sustituida.
6. Una forma de dosificación farmacéutica, que es un comprimido de desintegración oral, que comprende:
 - a) los microgránulos de dispersión rápida de la reivindicación 1; y
 - b) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un ingrediente farmacéutico activo.
7. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 6 donde el ingrediente farmacéutico activo comprende además uno o más revestimientos de uno o más polímeros funcionales para conferir características de gusto enmascarado, liberación controlada o una combinación de estas y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 7 donde el ingrediente farmacéutico activo está en forma de micropartículas con gusto enmascarado que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 400 µm y la forma de dosificación del comprimido de desintegración oral se desintegra rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal de un mamífero, lo que crea una suspensión suave, no granulosa y fácil de tragar que contiene las micropartículas de fármaco con gusto enmascarado, que proporcionan un perfil de disolución similar a los del fármaco de referencia indicado para ser bioequivalentes.
9. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 7 donde el ingrediente farmacéutico activo está en la forma de micropartículas a las que se confieren características de gusto enmascarado, liberación controlada o una combinación de estas, y tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 400 µm y la forma de dosificación del comprimido de desintegración oral se desintegra rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal de un mamífero lo que crea una suspensión suave, no granulosa y fácil de tragar de las micropartículas de fármaco con características de gusto enmascarado, liberación controlada o una combinación de estas que proporciona un perfil de concentración plasmática-tiempo adecuado para un régimen de dosificación de una vez o dos veces por día.
10. La forma de dosificación farmacéutica de las reivindicaciones 6 o 7 donde la forma de dosificación del comprimido de desintegración oral se forma comprimiendo los ingredientes de la composición de comprimidos de desintegración oral en una prensa de compresión rotatoria para alcanzar una dureza de comprimido suficientemente alta y una baja friabilidad para soportar el desgaste durante el envasado en blísters o botellas, para almacenamiento, transporte para la distribución comercial y uso final, donde la forma de dosificación del comprimido de desintegración oral se comprime en una prensa de compresión rotatoria equipada con un dispositivo de lubricación externa para lubricar el material que entra en contacto con las superficies de punzado y pared de la matriz antes de cada compresión utilizando un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato sódico de estearilo y behenato de glicerilo, o los ingredientes de la forma de dosificación del comprimido de desintegración oral se comprimen después de la lubricación interna de los ingredientes con un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato sódico de estearilo y behenato de glicerilo.
11. La forma de dosificación farmacéutica de las reivindicaciones 6 o 7 donde la forma de dosificación del comprimido de desintegración oral se desintegra en 30 segundos cuando se prueba el tiempo de desintegración según el método de la Farmacopea de los Estados Unidos <701>.

12. La forma de dosificación farmacéutica de las reivindicaciones 6 o 7 donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en fármacos para el sistema nervioso central, agentes antidepresivos, agentes antieméticos, agentes cardiovasculares, agentes antihipnóticos/antiansiolíticos, sedantes, agentes antiepilépticos, analgésicos/antipiréticos, artritis reumatoide, fármacos contra la migraña, opioides, fármacos para la enfermedad de Parkinson, agentes antipsicóticos, fármacos antiplaquetarios, relajantes esquelético musculares, fármacos contra el Alzheimer, agentes antiespasmódicos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de histamina H₂, trastornos gastrointestinales, aminosalicilatos, metronidazol, agentes corticosteroides, antidiabéticos, antialérgicos y antibióticos.
13. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un saborizante, un endulzante, un colorante, un auxiliar de compresión, o un disgregante adicional y donde la composición se comprime en un comprimido de desintegración oral utilizando una prensa de compresión rotatoria con una lubricación externa o interna y el comprimido se desintegra en 30 segundos cuando se prueba el tiempo de desintegración mediante el método de la Farmacopea de los Estados Unidos <701>.
14. Un método para fabricar un comprimido de desintegración oral que comprende las siguientes etapas:
- la preparación de micropartículas de ingrediente farmacéutico activo;
 - el revestimiento de las micropartículas de fármaco con uno o más polímeros funcionales para impartir características de gusto enmascarado y/o liberación controlada;
 - la preparación de una mezcla en polvo que comprende micropartículas de fármaco revestidas con polímero que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 400 µm de la etapa (b), microgránulos de dispersión rápida y libre circulación que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 300 µm de las reivindicaciones 1 o 2 y otros excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales seleccionados de un saborizante, endulzante, colorante, auxiliar de compresión y disgregante adicional;
 - la compresión de la mezcla en polvo en una prensa de compresión rotatoria utilizando lubricación externa o interna;
- donde el comprimido de desintegración oral se desintegra rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal en una suspensión suave, no granulosa, fácil de tragar que contiene micropartículas de fármaco revestidas con un polímero o micropartículas de fármaco con gusto enmascarado mediante la granulación de un alditol, súper disgregante y opcionalmente, un saborizante o endulzante.
15. Un método para fabricar de un comprimido de desintegración oral que comprende las siguientes etapas:
- la preparación de micropartículas de ingrediente farmacéutico activo,
 - el revestimiento opcional de las micropartículas de fármaco, con uno o más polímeros funcionales para impartir características de gusto enmascarado y/o liberación controlada,
 - la preparación de una mezcla en polvo que comprende micropartículas de fármaco revestidas con polímero que tienen una mediana del tamaño de partícula en el rango de 100 a 400 µm del paso (b), los microgránulos de las reivindicaciones 1 o 2 y otros excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales seleccionados de un saborizante, un endulzante, un colorante, un auxiliar de compresión y un disgregante adicional,
 - la compresión de la mezcla en polvo en una prensa de compresión rotatoria que utiliza lubricación interna o externa,
- donde el comprimido de desintegración oral se desintegra rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal en una suspensión suave, no granulosa y fácil de tragar que contiene micropartículas de fármaco revestidas con polímero o micropartículas de fármaco con gusto enmascarado mediante la granulación con un alditol, un súper disgregante y opcionalmente, un saborizante o endulzante.
16. Un comprimido obtenido mediante el método de las reivindicaciones 14 o 15 donde el comprimido se prepara mediante un método donde la mezcla en polvo se comprime en una prensa de compresión rotatoria sin la incorporación de un lubricante en la mezcla, y el método incluye un dispositivo de lubricación para lubricar el material que entra en contacto con las superficies de punzado y la pared de la matriz de la prensa de compresión.
17. Un comprimido obtenido mediante el método de las reivindicaciones 14 o 15 donde el comprimido se prepara mediante un método donde la mezcla en polvo se comprime en una prensa de compresión rotatoria después de mezclar con un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato sódico de estearilo, behenato de glicerilo.

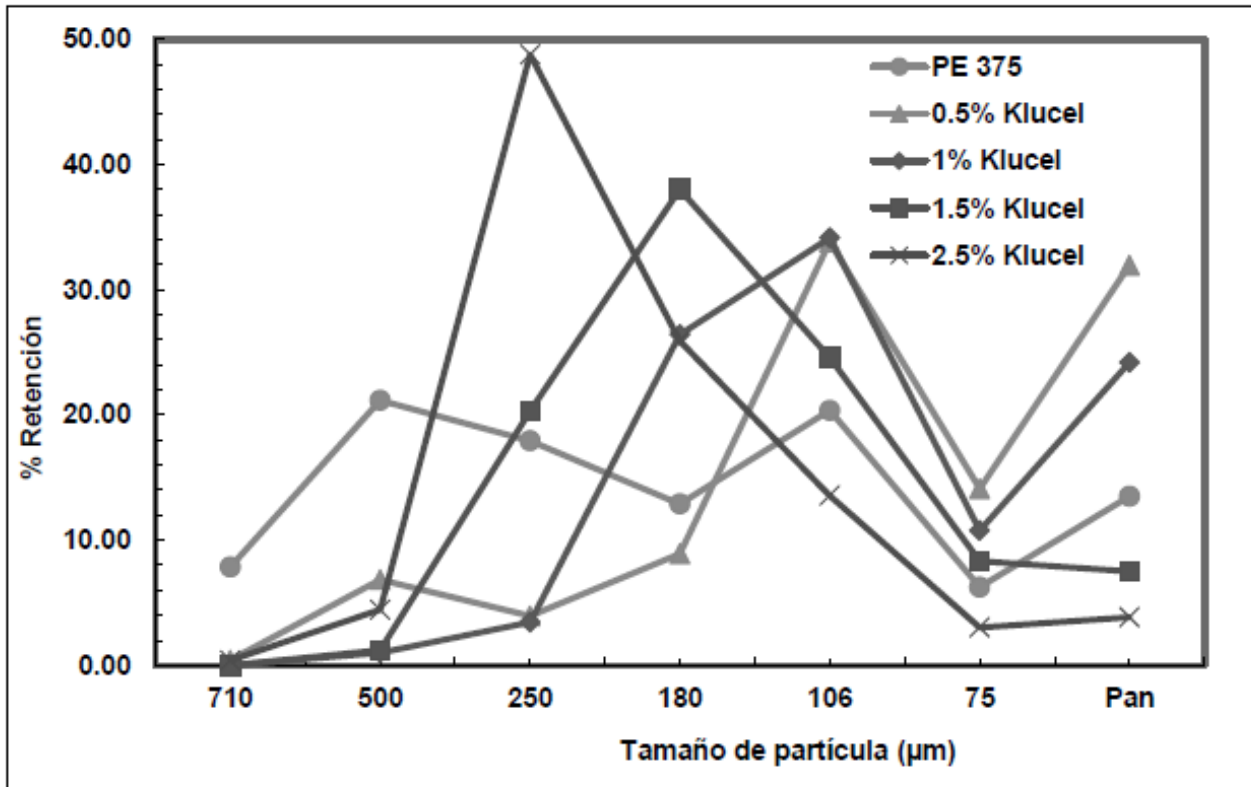


FIG. 1

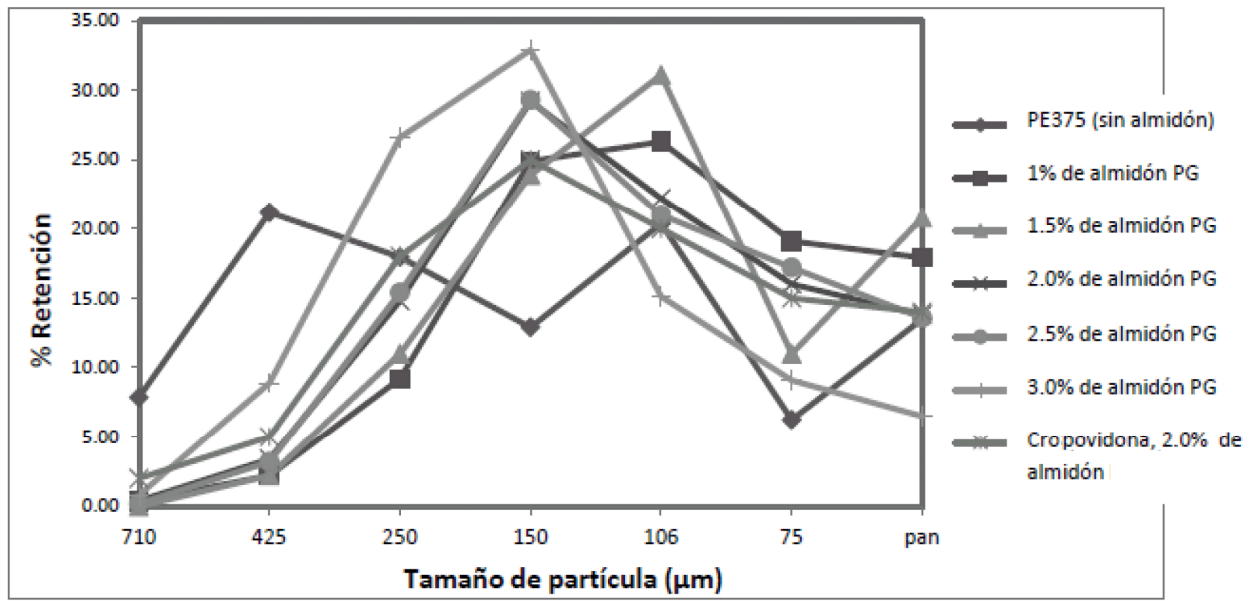


FIG. 2

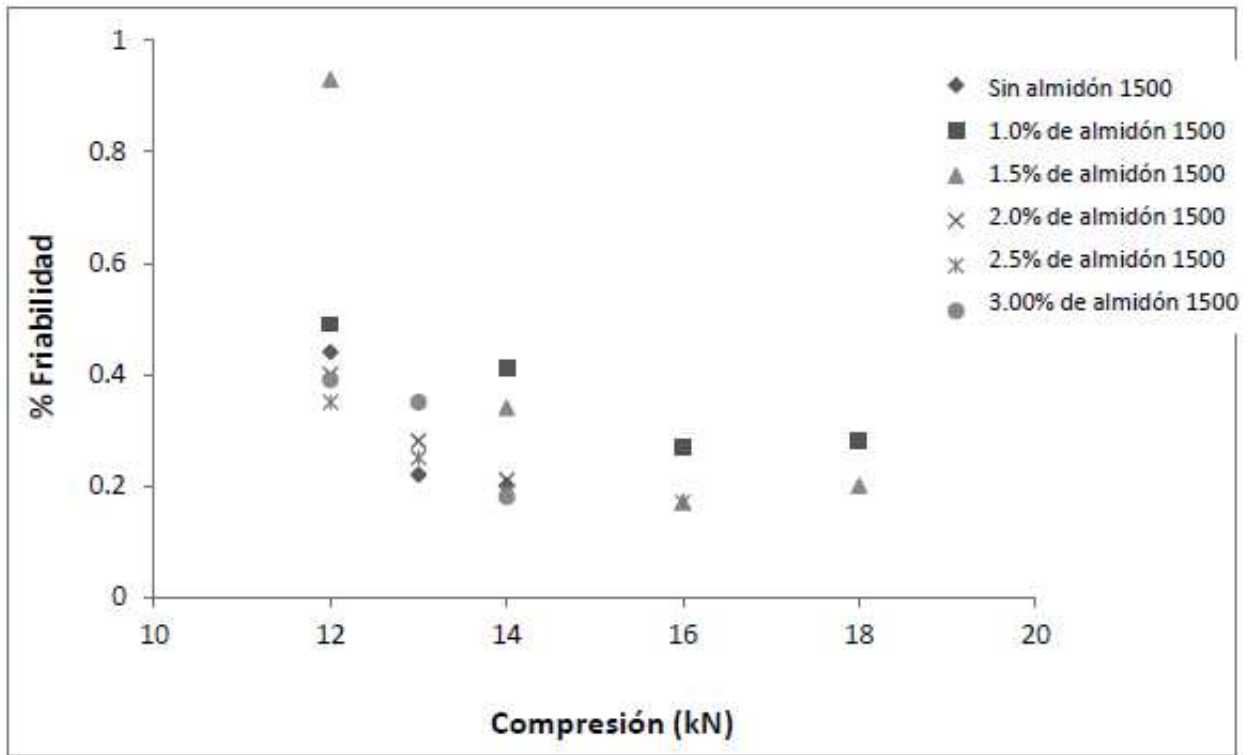


FIG. 3

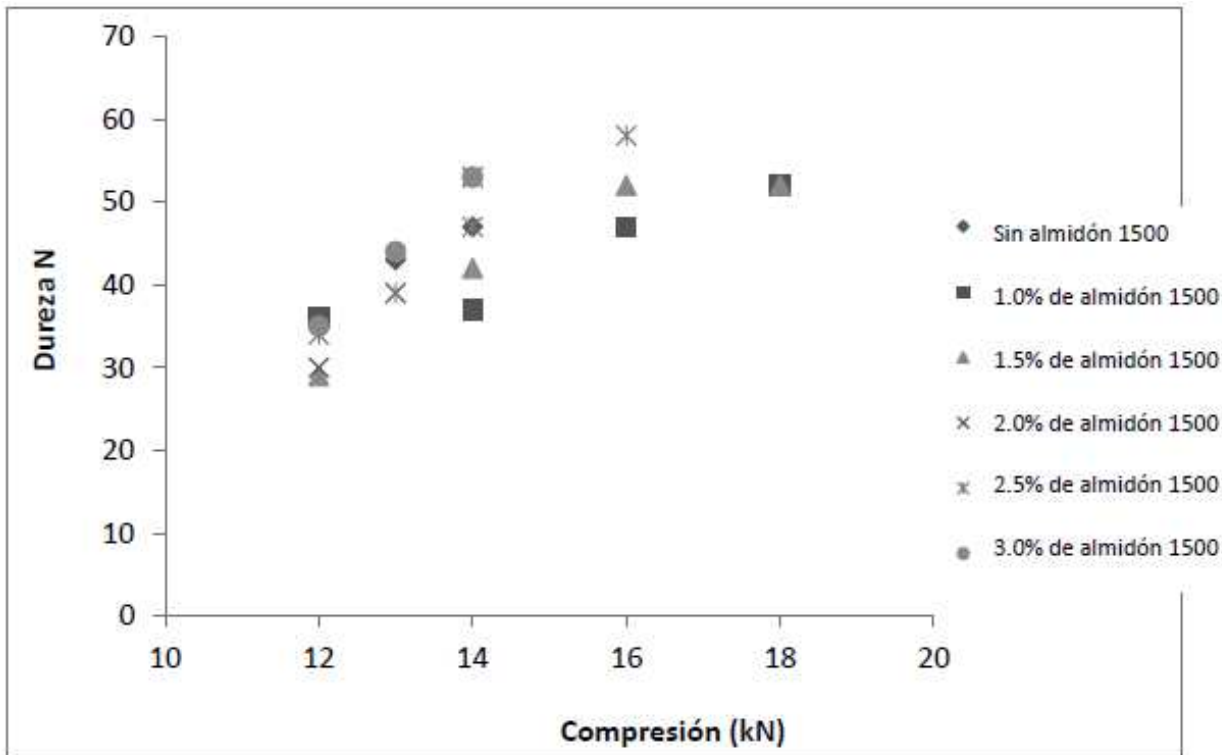


FIG. 4

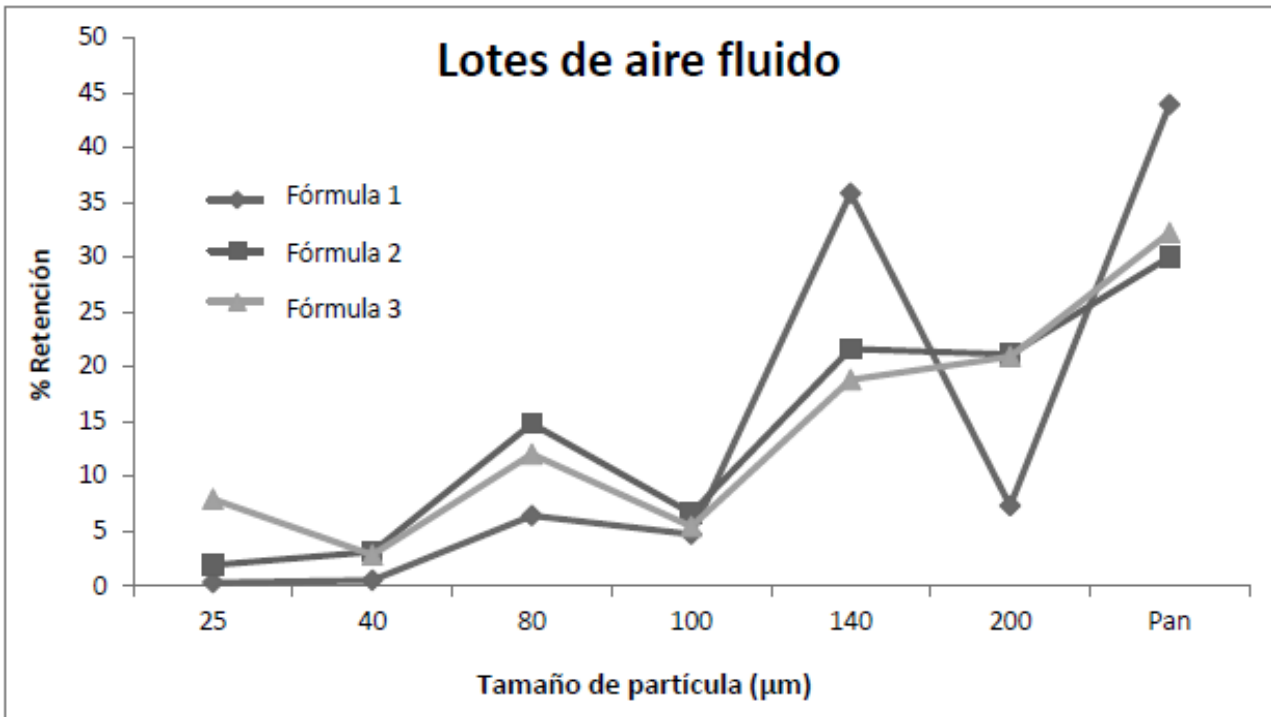


FIG. 5

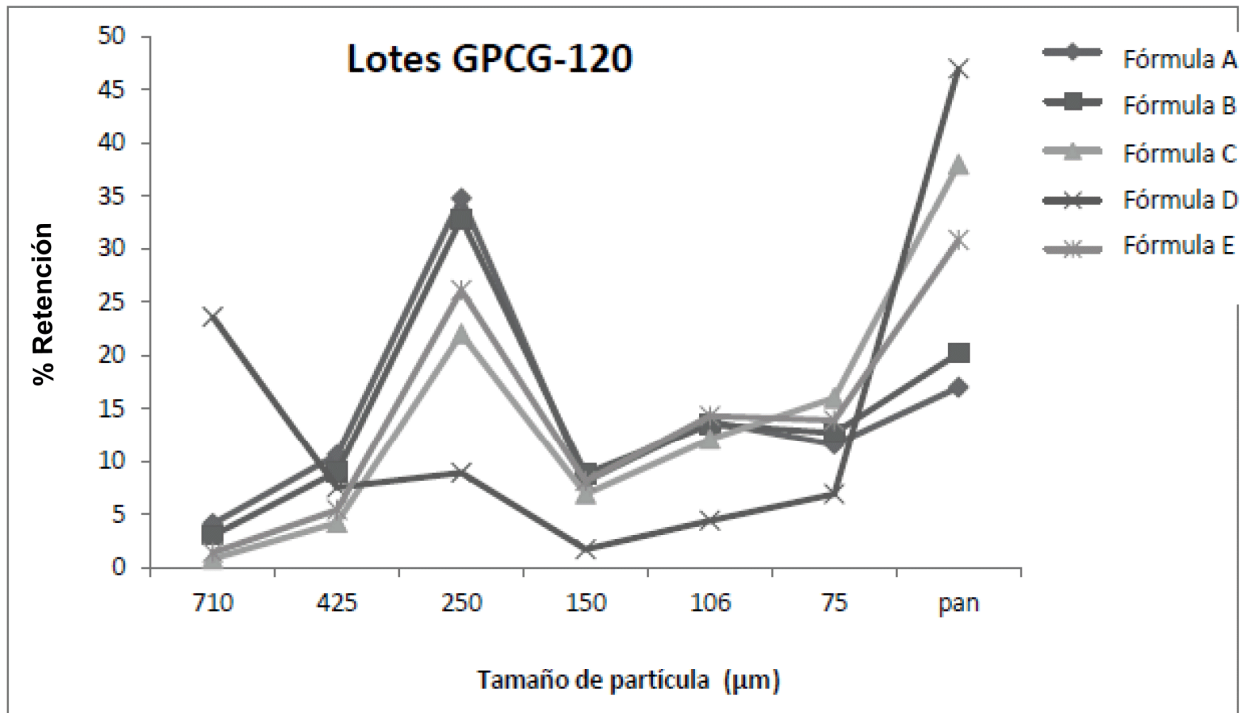


FIG. 6