



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 566**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05803087 .5**
96 Fecha de presentación : **27.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1804764**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Fabricación de una presentación rápidamente desintegrable, a partir de un sólido en polvo, y una etapa de liofilización.**

30 Prioridad: **28.10.2004 EP 04105381**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Pantec AG.**
Bremenstallstrasse 1
4313 Möhlin, CH

72 Inventor/es: **Bauer, Kurt Heinz**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 308 566 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

Fabricación de una presentación rápidamente desintegrable, a partir de un sólido en polvo, y una etapa de liofilización.

Sector de la invención

La presente invención, se refiere a un procedimiento económico de fabricación de formas de dosificación sólidas, altamente porosas, rápidamente desintegrables, mediante liofilización parcial y a las formas de dosificación obtenidas.

Antecedentes y trasfondo de la invención

El arte de la técnica correspondiente a la fabricación de tabletas, involucra la fabricación de una composición que contiene un ingrediente activo, es cual tenaz para el envasado y la manipulación, y desintegrable, de una forma predecible.

Las tabletas de disolución rápida, y de desintegración rápida, son de una especial importancia, en el sector de los fármacos de ingestión oral. Muchas personas, no están dispuestas y/o son incapaces de tragar tabletas, cápsulas, u otras formas sólidas de dosificación, tradicionales. Éste es especialmente el caso de los productos farmacéuticos para uso pediátrico o geriátrico.

Un método apropiado para estas personas, es la utilización de tabletas o gránulos efervescentes. No obstante, el uso de tabletas efervescentes, requiere unas etapas preparativas antes de la administración del fármaco, y la presencia de agua y un recipiente de mezcla apropiado. Adicionalmente, además, la fabricación y la estabilidad de tabletas efervescentes, es a menudo problemática. Otra posibilidad, es el uso de una goma de mascar o de una tableta de mascar, que contenga un fármaco capaz de ser absorbido a través de la cavidad bucal (patente estadounidense U.S. nº 5.225.197). Las desventajas substanciales inherentes en tal tipo de sistema de suministro, residen en el hecho de que, muchos ingredientes activos de fármacos, no son apropiados para la absorción bucal, y que, muchas personas, no son capaces de masticar las gomas o tabletas de mascar, debido, a prótesis dentales, procesos dentales, y por el estilo. adicionalmente, además, las gomas de mascar, son a veces difíciles de preparar.

En la actualidad, se utilizan dos tecnologías principales, con objeto de obtener formas de dosificación farmacéuticas, para la desintegración rápida con el contacto de la saliva, en la cavidad bucal. Estos procedimientos, se resumen en el trabajo de M. Sugimoto, K. Matsubara, Y. Koida y M. Kobayshi, publicado en Pharm. Dev. Technol. 6 (4), 487 - 493 (2001):

(1) El ingrediente activo, se mezcla con diluyentes solubles en agua, y se comprimen en un máquina de producción de tabletas por prensado, a una fuerza reducida o media de compresión. Éste es el procedimiento más convencional y, muy a menudo, no proporciona tabletas con la requerida resistencia a la tracción y un tiempo razonable de desintegración. Un método más reciente, es el de la tecnología OraSolv[®], la cual involucra la incorporación de ingredientes de fármacos microencapsulados, en el interior de una tableta, obtenida por compresión (patente estadounidense U.S. nº 5.178.878). Las tabletas, tienen que envasarse en tiras de envases de ampollas, de apertura mediante pelado, de un tipo especial, debido al hecho de que, su resistencia mecánica, es insuficiente, en las tiras de envases de ampollas normales. Se han producido tabletas de disolución rápida, utilizando apropiadas estructuras cristalinas de azúcar, mediante una condiciones de curado adaptadas (patente estadounidense U.S. nº 5.866.163). Otras formas de dosificación comprimidas, rápidamente disolubles, especiales, las cuales incluyen un ingrediente activo y una matriz compuesta de una carga o material de relleno, de compresión no directa, y un lubricante, son las que se dan a conocer en la patente estadounidense U.S. nº 6.221.392.

(2) Se prepara una suspensión, con el ingrediente activo y excipientes apropiados. La suspensión, se dispensa en el interior de envases de tiras de ampollas envasadoras, y se seca mediante congelación (se liofilizan) (patente estadounidense U.S. nº 4.371.516). Este método, proporciona usualmente tabletas con una estructura porosa, una resistencia a la tracción y un tiempo de desintegración razonables, pero requiere mucho tiempo, y requiere un costoso proceso de liofilización. Un procedimiento correspondientemente en concordancia, es el que se comercializa en el mercado bajo la denominación Zydis[®] Technology, y que se encuentra protegido por la patente estadounidense U.S. nº 4.642.903 y por la patente europea EP 205 242. Formas particulares de esta tecnología, están protegidas, por ejemplo, en las patentes estadounidenses U.S. nº 5.976.577; U.S. nº 6.156.359; U.S. nº 6.413.549; U.S. nº 6.423.342; U.S. nº 6.509.040; y U.S. nº 6.709.669.

Se dan a conocer composiciones y procedimientos adicionales, para la fabricación de formas sólidas de dosificación, de rápida desintegración, las cuales se caracterizan en la preparación de una solución o de una suspensión, a partir de materiales portadores y un agente activo, la adición de agua, y la subsiguiente congelación, seguida de la sublimación de agua a alto vacío, en los moldes o cavidades de envases de tiras de ampollas envasadoras (patentes estadounidenses U.S. nº 4.371.561; U.S. nº 6.509.040; U.S. nº 5.976.577; U.S. nº 2001/055.611; U.S. nº 2005/0.036.977).

La efectividad de un procedimiento de secado mediante congelación (procedimiento de liofilización), depende siempre de los parámetros físico-químicos de las sustancias químicas utilizadas. La sustitución de la etapa de secado

mediante congelación, por el secado convencional, a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, y también secado con radiación de microondas, se da a conocer en el documento de solicitud de patente internacional WO 97/38 679, pero es, también, costosa en cuanto consumo de tiempo y de energía, y se encuentra también limitada a sustancias activas las cuales sobreviven bajo tales tipos de condiciones. Un procedimiento conveniente para superar estos inconvenientes, es el que se encuentra descrito en la solicitud de patente europea EP 03405901.4.

Resumen de la invención

La presente invención, se refiere a un procedimiento de fabricación de formas sólidas de dosificación, de desintegración rápida, caracterizado por el hecho de que se procede a dosificar uno o más componentes de construcción de la estructura, en forma de mezcla sólida en polvo, al interior de las cavidades de envases de tiras de ampollas envasadoras, o moldes, se dosifican y se añaden los componentes restantes, disueltos en agua, a la mezcla sólida en polvo, para formar una masa humedecida, plastificada, se congelada a una temperatura por debajo de un nivel de -20°C , y el agua, se sublima a alto vacío. Así, de esta manera, se obtienen formas sólidas de dosificación, con una estructura porosa similar a la que usualmente resulta de los procedimientos de secado por congelación, pero, el procedimiento, requiere mucha menos agua, lo cual significa un tiempo y una energía considerablemente inferiores. La invención, se refiere adicionalmente a las formas de dosificación, obtenidas en tal tipo de procedimiento. De una forma particular, la invención, se refiere a formas de dosificación de fármacos, de rápida desintegración, para el uso oral.

Descripción detallada de la invención

Como contraste a los procedimientos de liofilización standard utilizados en la preparación de formas sólidas de dosificación de rápida desintegración, los cuales son laboriosos, caros, e intensivos en cuanto al gasto de energía, la presente invención, utiliza un procedimiento altamente económico y una nueva tecnología racionalizada de liofilización, para la fabricación de formas de dosificación sólidas, de desintegración rápida.

En el procedimiento de la invención, se aplican componentes de construcción de la estructura, en forma de sólidos en polvo. Los componentes de construcción de la estructura, los cuales comprenden opcionalmente cargas de tableta, y otros excipientes, son compuestos que proporcionan la forma y resistencia a la tracción requeridas del producto, tal y como se describirá, en mayor detalle, más abajo, a continuación, en la parte que sigue de este documento. El ingrediente activo, puede también proporcionarse, totalmente, o parcialmente, en forma sólida, en polvo. Los restantes componentes, a ser disueltos en agua, comprenden ligantes, tal y como se describirá, posteriormente, más abajo, a continuación, y opcionalmente, otros excipientes, de una forma particular, aquéllos que deben encontrarse presentes en forma molecularmente dispersada. Así, por ejemplo, el ingrediente activo, puede disolverse en agua.

La etapa de congelación, se realiza de una forma convencional. Las temperaturas, se encuentran a un nivel por debajo de -20°C , por ejemplo, a un nivel comprendido dentro de unos márgenes situados entre -20°C y -50°C , por ejemplo, a una temperatura de alrededor de -30°C . El agua, se sublima, a una presión reducida, por ejemplo, a una presión por debajo de 6,11 mbar ($6,11 \times 10^{-8}$ Pa), por ejemplo, a alto vacío, por ejemplo, a una presión comprendida dentro de unos márgenes que van de aproximadamente 1 mbar 0,01 mbar (1×10^{-8} Pa a 1×10^{10} Pa).

Las etapas opcionales adicionales, en procedimiento de la presente invención, comprenden el sellado de los envases consistentes en tiras de ampollas envasadoras, o la transferencia de los productos resultantes, desde los moldes, al interior de envases apropiados.

Una aplicación particular, es en el sector de los productos farmacéuticos, en donde, el procedimiento, se aplicará para formas de dosificación oral, de desintegración rápida. En este procedimiento, sólo se liofilizarán el ingrediente activo o los componentes particulares que deben incorporarse en forma molecularmente dispersada. Las nuevas formas de dosificación oral obtenidas, son objetos provistos de formas, altamente porosos, como los discos u hojas semejantes a tabletas, o tabletas de otras formas, de productos farmacéuticos, los cuales incorporan rápidamente agua, cuando se colocan en el interior de la boca, se descomponen rápidamente y, así, por lo tanto, se digieren fácilmente.

Puede también aplicarse el mismo procedimiento, para otras formas de dosificación, para su uso en medicina veterinaria, productos alimenticios, o aplicaciones técnicas. Las formas de dosificación de desintegración rápida, son importantes, en un amplio número de sectores de aplicación. Así, por ejemplo, éstas pueden utilizarse para el lavado textil o en los lavavajillas, y comprenden detergentes y aditivos apropiados. Otras aplicaciones son, por ejemplo, tabletas de blanqueado, tabletas para sanitarios, tabletas de tratamiento de aguas, tabletas de lavado de dentaduras, y para la descalcificación de aparatos que funcionan con agua caliente, como por ejemplo, las máquinas de café, ollas o pucheros de agua caliente, y toberas en las duchas, por ejemplo.

Otra aplicación particular, es la de las formas de dosificación de desintegración rápida, en el sector de las primeras materias alimenticias, como por ejemplo, café, té, cacao o leche en polvo, salsas, sopas, u otras bebidas, en donde, la tableta, debe disolverse en agua fría o caliente, para reconstituir la primera materia alimenticia original, o en tabletas de fuentes de energía comestibles, para ser tomadas introduciéndose directamente en la boca, sin agua, como por ejemplo, suministradores rápidos de energía, a ser tomados y digeridos durante períodos de actividad continua, tal como en los deportes de correr o ciclismo, y deportes similares.

ES 2 308 566 T3

El nuevo procedimiento de fabricación, utiliza un procedimiento de liofilización reducido, parcial, objetivizado como diana, el cual requiere una reducida cantidad de agua, y permanece sin inconvenientes biofarmacéuticos o tecnológicos, si se compara con la liofilización standard. Así, por ejemplo, mientras que, en un procedimiento de liofilización standard, la solución o suspensión a ser secada mediante congelación, contiene usualmente alrededor de un 10% (peso/peso) de sólidos y un 90% de agua, o en casos extremos, un porcentaje de hasta un 20% de sólidos y un 80% de agua, los presentes procedimientos, utilizan, realmente, menos de un 80% (peso/peso) de agua, por ejemplo, unos porcentajes de agua comprendidos dentro de unos márgenes situados entre un 20% y un 70%, de una forma preferible, entre un 30% y un 40% de agua. Como consecuencia de ello, este procedimiento, ahorra una cantidad substancial de energía y de tiempo. En un procedimiento de liofilización standard, por ejemplo, en el que se describe en la patente estadounidense U.S. n° 4.371.516, la totalidad de los componentes, se suministran como una solución o dispersión en agua y, a continuación, el agua, se sublima. La presente invención, no obstante, utiliza mucho menos agua, puesto que, los componentes de construcción de la estructura y, opcionalmente, el ingrediente activo, se aplican en forma sólida, en polvo, es decir, ni como una solución ni como una dispersión en agua.

Para aplicaciones farmacéuticas, los productos resultantes, son preferiblemente en forma de pequeños discos, barras u hojas, pero pueden también denominarse como tabletas, si bien, estos productos, no representan tabletas, en sentido usual, obtenibles mediante compresión. En la aplicación oral a través de la cavidad bucal, por ejemplo, cuando se colocan en la lengua húmeda, éstos absorben rápidamente agua de la saliva, se apaciguan, se desintegran rápidamente, o se mastican o se aplastan rápidamente con la lengua. Para los pacientes que tienen problemas en ingerir las formas standard de dosificación oral, de una forma particular, los niños pequeños y los pacientes de avanzada edad, es una simplificación que resulta bienvenida, cuando el compuesto farmacéutico se disuelve inmediatamente en la ingestión, sin líquido adicional. Si éste no se disuelve completamente, habrá una masa pastosa fácilmente tragable. En este respecto, los productos de la presente invención, no difieren principalmente de las formas farmacéuticas de dosificación oral, preparadas con la tecnología bien conocida consistente en la “Zydis® technology”, o procedimientos relacionados con ésta.

Los nuevos procedimientos de fabricación, dependen ampliamente de los conocidos procedimientos clásicos de liofilización. Como un aspecto característico de la nueva tecnología, la cantidad total de masa a ser formada en la forma de dosificación requerida, se distribuye en dos partes, una parte líquida, y una parte sólida, las cuales se dosifican separadamente. De una forma más detallada, el procedimiento, consiste en las siguientes etapas: En primer lugar, se seleccionan los componentes de la formulación, los cuales no tienen que ser disueltos y liofilizados, por razones biofarmacéuticas o tecnológicas, sino que éstos pueden introducirse en una forma sólida semejante a una forma en polvo. Estos componentes, se mezclan íntimamente. Para formas farmacéuticas de dosificación oral, los componentes apropiados para una manipulación como sólidos son, de una forma particular, componentes estructurales, como por ejemplo, alcoholes de azúcares, tales como el manitol y el xilitol, azúcares, tales como la sacarosa, la glucosa, la lactosa, la fructosa, y por el estilo. Puede también ser conveniente, el incorporar otros componentes utilizados como cargas o excipientes, como por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones, por ejemplo, glicina, almidones, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, compuestos aromáticos, primeras materias colorantes y pigmentos, tampones sólidos, y compuestos similares. Las cargas, son capaces de construir estructuras porosas, soportar una rápida desintegración y, de una forma preferible, no tienen un carácter no higroscópico. Esta mezcla de sólidos en polvo, puede contener el ingrediente activo, si éste no es completamente soluble en la fase acuosa, o si no es aconsejable, por razones biofarmacéuticas, el incorporarlo en una forma disuelta, por ejemplo, si se desea una actividad prolongada del ingrediente activo.

La parte líquida, consiste en una solución acuosa, la cual comprende el ingrediente activo y agentes ligantes, como los componentes principales. Los agentes ligantes apropiados seleccionados para los objetivos propuestos, se seleccionan de entre los agentes ligantes para tabletas, los cuales muestran unas buenas propiedades ligantes y que, también, soportan la estabilidad estructural del liofilizado, por ejemplo, gelatina hidrolizada o no hidrolizada, polivinilpirrolidona (Kollidon®), éter de celulosa, almidón pre-gelatinado, y por el estilo. Pueden también encontrarse disueltas, pequeñas cantidades de otros excipientes, como por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones, si es que ello tiene algún sentido, desde el punto de vista biofarmacéutico o tecnológico, de una forma particular, agentes humectantes tensioactivos. La cantidad optimizada, reducida, de agua, que se requiere, se determina para cada caso, en tests de ensayo preliminares. Para este propósito, se tomará un experimento que utiliza la parte sólida de la formulación, y se añadirán, a éste, partes incrementantes de la parte líquida, para determinar la cantidad máxima de líquido resultante en una masa moldeable, homogéneamente plastificada, y minuciosamente humectada.

Para aplicaciones no farmacéuticas, la elección de componentes estructurales, ligantes y otros excipientes, se adapta, por supuesto, al uso pretendido, pero sigue los mismos principios, es decir, limitar la cantidad de componentes a ser aportados o suministrados en forma disuelta, de tal forma que se minimice la cantidad total de agua.

En el procedimiento de la presente invención, la parte sólida, comprende un porcentaje de por lo menos un 30% del peso total de los componentes de la forma de dosificación sólida (incluyendo el agua a ser sublimada en el proceso), de una forma preferible, un porcentaje de más de un 50% de una forma preferible, un porcentaje de más de un 75%. Cuanto menor es la cantidad de agua requerida, mayores son los ahorros en el tiempo de sublimación y en el consumo de energía, en la última etapa de proceso.

La forma de dosificación sólida, altamente porosa, de desintegración rápida, obtenida en el proceso correspondiente al procedimiento de la presente invención, se encuentra esquemáticamente ilustrado en la Figura 1. Los círculos (blancos) abiertos, representan las partículas originales de los compuestos en polvo (parte sólida), lo cuales se encuentran unidos, conjuntamente, mediante los componentes aplicados en forma líquida (parte líquida), mostrados como áreas punteadas, entre los círculos. Al añadir la parte líquida, con los componentes disueltos, al sólido en polvo dosificado, el líquido, penetra en los espacios abiertos restantes de los sólidos, y se distribuye uniformemente. Al enfriar y evaporar, el secado por congelación, únicamente tiene lugar en estos espacios (punteados), mientras que, las partes sólidas, no disueltas (blancas), no se encuentran directamente involucradas, pero se empastan conjuntamente, en el proceso de liofilización. Se forma una matriz, en donde, los componentes sólidos, en polvo, pueden considerarse como “ladrillos”, los cuales se encuentran empastados conjuntamente con “mortero”, para proporcionar una “estructura de ladrillos” sólida, correspondiente a una estructura de red semejante a un aerogel, recubierta de película, en donde, los “ladrillos”, tienen un diámetro correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,025 mm y 2 mm, de una forma particular, entre 0,1 y 1,5 mm. En la aplicación de esta forma de dosificación sólida, por ejemplo, como una forma de dosificación oral farmacéutica, que se toma colocándola sobre la lengua húmeda, penetra agua (saliva) al interior de los espacios huecos de la estructura de la red secada por congelación (liofilizada), y ésta disuelve los componentes de la parte líquida original, casi instantáneamente. Como consecuencia de ello, los componentes de la parte del sólido en polvo original de la matriz, se liberan y, la “estructura de ladrillos”, se colapsa. Las partículas en polvo, se disolverán, entonces, con una velocidad de disolución correspondiente a su solubilidad standard.

La figura 2, muestra imágenes microscópicas de loperamida liofilizada, en donde, una unidad representa 0,01562 mm, cada décima encontrándose numerada (es decir, diez unidades, representan 0,1562 mm); en la imagen superior, se encuentra la loperamida producida con la tecnología correspondiente a la “Zydis® technology”, descrita en la patente europea EP 295 242, que da lugar a sólidos uniformemente dispersados; en la imagen inferior, se encuentra la loperamida producida con el procedimiento de la presente invención, Ejemplo 1, demostrando grumos o protuberancias (“ladrillos”) de material sólido, correspondientes a la representación esquemática de la Figura 1.

En un aparato apropiado para el llenado, dosificación, y envasado, por ejemplo, en envases de tiras de ampollas envasadoras, el folio inferior, se prepara para contener cavidades y, en estas cavidades, (la parte inferior del envase de tira de ampollas envasadoras), se añade y se combina una cantidad exactamente medida de cada una de las partes, la parte sólida y la parte líquida. Esto puede llevarse a cabo directamente en las cavidades de los folios del envase de tira de ampollas envasadoras, o en otro equipo de moldeo apropiado. Las dosis individuales de las masa plastificada y humedecida de este modo formadas, se introducen, a continuación, en un aparato de liofilización standard, por ejemplo, un aparato que se utiliza para la tecnología standard del tipo “Zydis® technology”, y se congelan a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de -20°C a -50°C. Los intermediarios congelados, se transportan, adicionalmente, al interior de la parte de alto vacío del aparato, en donde, el agua residual, se elimina completamente, o casi completamente, mediante sublimación.

Este nuevo procedimiento de liofilización parcial, únicamente requiere la liofilización de aquella parte de la masa total, para la cual, existe una razón biofarmacéutica o tecnológica, para introducirla en forma líquida. Los otros componentes de la formulación, los cuales, como norma, representan la parte principal, se introducirán únicamente en forma de sólidos en polvo. Este es un procedimiento más racionalizado, para la fabricación de formas de dosificación tenaces, altamente porosas, apropiadas, las cuales se desintegran ya en presencia de reducidas cantidades de agua y, por lo tanto, éstas pueden ingerirse y tragarse fácilmente, si están previstas para un consumo inmediato, o disolverse rápidamente en agua. El procedimiento, puede también denominarse proceso de confinamiento, puesto que, éste, permite la fabricación de una forma de dosificación en una etapa, utilizando un aparato, desde el principio hasta al final, que proporcione el envasado final, listo para la distribución.

Los ingredientes activos son, especialmente, productos farmacéuticos, pero éstos pueden también ser, por ejemplo, vitaminas, minerales o suplementos dietéticos. Los productos farmacéuticos, pueden incluir, sin limitación, antiácidos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antibióticos, laxantes, anoréxicos, antiasmáticos, diuréticos, agentes antimigraña, agentes antiarrítmicos, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, tranquilizantes, anti-histamínicos, descongestionantes, beta-bloqueantes, vasodilatadores coronarios, broncodilatadores, relajantes musculares, anticoagulantes, agentes antilépticos, antieméticos, hipotensores, agentes simpatomiméticos, expectorantes, agentes antidiabéticos orales, hormonas, y combinaciones de éstos.

Los ingredientes farmacéuticos activos para este nuevo procedimiento, pueden disolverse, disolverse parcialmente, o mezclarse en el estado sólido, en forma pura, o en una forma pre-tratada, especial. Los ingredientes activos, pueden encontrarse presentes como isómeros ópticos, diferentes modificadores del cristal, tamaños de partícula particulares, o formas particulares. Los ingredientes activos pretratados son, por ejemplo, ingredientes activos recubiertos, tales como micro- ó nano-encapsulados, o embebidos, para cumplir con funciones particulares, como por ejemplo, con recubrimientos entéricos para compuestos ácidos lábiles, o como formas retardadas, para controlar la biodisponibilidad durante un amplio período de tiempo.

Los excipientes utilizados con la nueva tecnología, son aquellos que son también conocidos a raíz de la preparación tradicional de formas de dosificación oral, por ejemplo, para tabletas comprimidas, tales como cargas y componentes estructurales, como por ejemplo, alcoholes de azúcares, azúcares, celulosa en polvo, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, y por el estilo, y también ligantes con una apropiada capacidad de enlace o unión y propie-

ES 2 308 566 T3

5 dades que soportan la formación de una estructura tenaz del liofilizado, como por ejemplo, gelatina, povidona, éter de celulosa soluble, y por el estilo. El agente ligante, se utiliza, principalmente, para proporcionar una suficiente consistencia a la formulación, con objeto de evitar la rotura del artículo, cuando éste se retira de las ampollas envasadoras, y durante la manipulación. Excipientes adicionales que se consideran, son también los agentes desintegrantes, tales como por ejemplo los almidones y los superdesintegrantes, hidrofizantes, solubilizantes, compuestos aromáticos y edulcorantes.

10 La expresión “tabletas”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, no se limita a un tamaño o forma particular de al forma de dosificación oral. Las tabletas, pueden tener diferentes apariencias, tales como las formas clásicas de discos, pero también, otras formas esféricas o elipsoides, barras, gránulos, bloques, cubos con bordes redondeados, o formas particulares como las que se obtienen con un molde apropiado. El tamaño, puede variar desde aproximadamente 1,5 mm de diámetro ó 1,5 mm de extensión, en la dirección más larga, en las denominadas micro-tabletas o perdigones (gránulos), hasta aproximadamente 20 mm, de una forma preferible, en una gama comprendida dentro unos márgenes que van de 2 a 10 cm. Para usos no farmacéuticos, por ejemplo, como “tabletas”, que comprenden una materia alimenticia a ser disuelta en agua, para usos veterinarios, o como “tabletas” que contienen productos químicos para su uso en procesos técnicos, el tamaño, puede ser considerablemente mayor, como por ejemplo, de hasta el tamaño de una pelota de golf.

20 Tal y como se entenderá fácilmente, a raíz de la descripción del procedimiento de la invención, el proceso correspondiente a este procedimiento, requiere un menor empleo de tiempo y un menor consumo de energía, que los correspondientes a los procesos estándar de liofilización, en donde, la cantidad de agua a ser eliminada, mediante el secado por congelación, es considerablemente mayor. Por otro lado, las formas de dosificación oral semejantes a tabletas, se obtienen con una estructura porosa similar, a la que normalmente resulta de los procesos standard de secado por congelación.

25 Las formas de dosificación farmacéuticas de este modo producidas, pueden envasarse inmediatamente, en recipientes apropiados, para su transporte y uso, por ejemplo, envases regulares o de apertura mediante pelado, del tipo de tiras de ampollas envasadoras, en dependencia de las propiedades de los componentes de la tableta y de su resistencia a la tracción.

30 Como resultado del procedimiento particular de apertura utilizado, la forma de dosificación de la invención, tiene normalmente una densidad de 100 - 1000 mg/ml, de una forma preferible, de 300 - 900 mg/ml, de una forma más preferible, de 600 - 900 mg/ml, o de 400 - 800 mg/ml. Esto es una densidad, la cual es mucho menor que la de las formas de dosificación comprimidas, como las tabletas normales (las cuales tienen unas densidades correspondiente a un valor por encima de 1000 mg/ml). Como resultado de su inusual reducida densidad, la forma de dosificación de la invención, se desintegra más rápidamente que el que sería el caso, si la mezcla de sus componentes se sometieran a una fuerza de compresión.

40 Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran la invención, pero, en ningún caso, limitan el ámbito de ésta.

Ejemplo 1

Tabletas de loperamida, de desintegración rápida, ingrediente activo estándar

45 Se procede a mezclar hidrógenocarbonato sódico (1,0 kg) y esencia de menta en polvo (0,01 kg), hasta su homogeneidad, poción por porción, con manitol (244,38 kg), en un mezclador, mediante la aplicación de agitación, para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a disolver gelatina (6,0 kg) en agua (50 kg), mediante un ligero calentamiento. A la solución, se le añade aspartamo (0,01 kg), seguido de clorhidrato de loperamida (4,0 kg), para proporcionar la parte II, como una solución.

50 En un aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, apropiado para liofilización, se procede a dosificar porciones exactamente medidas de materia en polvo (parte I), al interior de las cavidades del envase de tiras de ampollas envasadoras, del folio inferior de dicho envase de tiras de ampollas envasadoras. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se transporta al interior de la parte de congelación del aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, y se congela a temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes situados entre -20°C y -50°C. Después de la congelación, el agua, se evapora (se sublima), en alto vacío. El peso de la porciones individuales de las tabletas secas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, es de 125 mg. Al final, los envases de tiras de ampollas envasadoras, se sellan con folio de recubrimiento, y se envasan adicionalmente, en el interior de un envase apropiado, utilizando procedimientos standard.

Ejemplo 2

Tabletas de ibuprofeno, de desintegración rápida, ingrediente activo escasamente soluble

65 Se procede a mezclar ibuprofeno (20,0 kg) y esencia de naranja en polvo (0,3 kg), hasta su homogeneidad, poción por porción, con manitol (171,6 kg), en un mezclador, mediante la aplicación de agitación, para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a disolver gelatina hidrolizada (3,0 kg), aspartamo (0,1 kg) y manitol (5,0 kg), en agua (50 kg), mediante un ligero calentamiento, para proporcionar la parte II, como una solución.

ES 2 308 566 T3

En un aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, apropiado para liofilización, se procede a dosificar porciones exactamente medidas de materia en polvo (parte I), al interior de las cavidades del envase de tiras de ampollas envasadoras, del folio inferior de dicho envase de tiras de ampollas envasadoras. En una segunda etapa, se añaden porciones exactamente medidas de la solución (parte II). Se obtiene una masa plastificada húmeda, que contiene las cantidades precisas de los componentes de cada tableta. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se trata adicionalmente de la forma que se describe en el ejemplo 1, para proporcionar porciones individuales de tabletas secadas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, y de un peso de 200 mg.

10 Ejemplo 3

Tabletas de ácido acetilsalicílico, de desintegración rápida, ingrediente activo estabilizado y recubierto

Se procede a estabilizar ácido acetilsalicílico (300,0 kg), procediendo a mezclarlo, con una solución etanólica de ácido cítrico anhidro (30,0 kg) en etanol, y se evapora hasta el secado. Los cristales de ácido acetilsalicílico estabilizado, se recubren, a continuación, con etilcelulosa etanólica, acuosa (8%, 125,0 kg), en concordancia con procedimientos standard, en un reactor de lecho fluidificado, y se secan, dando como resultado aproximadamente 340 kg de producto. Este producto, se mezcla íntimamente con manitol (537,9 kg), sacarina sódica (edulcorante, 1,0 kg), y harina de frambuesa en polvo, en un mezclador, mediante la aplicación de agitación, para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a disolver polivinilpirrolidona (8,0 kg) y manitol (10,0 kg), en agua desionizada (180 kg), mediante un ligero calentamiento, para proporcionar la parte II, como una solución.

En un aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, apropiado para liofilización, se procede a dosificar porciones exactamente medidas de materia en polvo (parte I), al interior de las cavidades del envase de tiras de ampollas envasadoras, del folio inferior de dicho envase de tiras de ampollas envasadoras. En una segunda etapa, se añaden porciones exactamente medidas de la solución (parte II). Se obtiene una masa plastificada húmeda, que contiene las cantidades precisas de los componentes de cada tableta. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se trata adicionalmente de la forma que se describe en el ejemplo 1, para proporcionar porciones individuales de tabletas secadas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, y que tiene un peso de 300 mg.

Ejemplo 4

Tabletas de ácido 5-aminosalicílico, de desintegración rápida, perdigones preformados con ingrediente activo

Se procede a mezclar íntimamente sacarosa en polvo (75 kg), almidón de maíz (8 kg) y almidón de carboximetilcelulosa sódica (Vivistar P®, 2,5 kg), hasta su homogeneidad. Se procede a distribuir homogéneamente perdigones (gránulos) pre-recubiertos de ácido 5-aminosalicílico (100 kg), en la materia en polvo mezclada, para proporcionar la parte sólida I. Se procede a disolver gelatina (3 kg), manitol (11 kg) y saborizante (aroma) de caramelo (0,5 kg), en agua (aproximadamente 3 kg), y se procede a calentar ligeramente, para proporcionar la parte II, como una solución.

En un aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, apropiado para liofilización, se procede a dosificar porciones exactamente medidas de materia en polvo (parte I, 1,855 g), al interior de las cavidades del envase de tiras de ampollas envasadoras, del folio inferior de dicho envase de tiras de ampollas envasadoras. En una segunda etapa, se añaden porciones exactamente medidas de la solución (parte II, 0,745 g). El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, que contienen la masa completamente mojada, a fondo, se congela a una temperatura de -30°C. En la siguiente etapa, el agua, se sublima en alto vacío y, los envases de tiras de ampollas envasadoras, se sellan, con un folio de recubrimiento. Las porciones individuales de tabletas secadas (deshidratadas), son de una suficiente resistencia a la tracción, y contienen 2,0 g de producto.

50 Ejemplo 5

Agente de descalcificación

Se procede a mezclar exametafosfato sódico (980 g), pirofosfato tetrasódico (6,0 g), ácido poliacrílico (0,5 g) y metafosfato sódico (3,5 g), hasta su homogeneidad, en un agitador, para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a disolver carbonato sódico (10,0 g), en agua (100 g), para proporcionar la parte II. Se procede, en primer lugar, a medir e introducir el sólido en polvo (parte I), en el interior de las cavidades de un folio del envase de tiras de ampollas envasadoras. A continuación, cada dosis de la parte I en polvo, se humedece minuciosamente, a fondo, con la dosis medida de la parte líquida II. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se trata, adicionalmente, de la forma que se describe en el ejemplo 1, para proporcionar porciones individuales de tabletas secadas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, y de un peso de 1 g, apropiadas para su disolución rápida, en agua, para la descalcificación.

65

ES 2 308 566 T3

Ejemplo 6

Agente de descalcificación

5 Se procede a mezclar extracto de menta estandarizado (1,5 kg) y metano (1,5 kg), con un agitador, hasta su homogeneidad, para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a disolver sacarosa (0,3 g), como un ligante, en agua (0,6 kg), para proporcionar la parte II. Se procede a dosificar el sólido en polvo (parte I), introduciéndolo en el interior de las cavidades de un folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, y se humedece minuciosamente, a fondo, con la dosis medida de la parte II. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se trata, adicionalmente, de la forma que se describe en el ejemplo 1, para proporcionar porciones individuales de tabletas secadas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, y de un peso de 3 g, apropiadas para su disolución rápida, en agua caliente, para la preparación de té de menta.

Ejemplo 7

Furosemida

15 Se procede a mezclar homogéneamente ácido cítrico (30,0 kg) con manitol (100,0 kg) y sílice coloidal (0,5 kg), para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a suspender y disolver furosemida sódica (50,0 kg), en la intensidad que sea posible, conjuntamente con povidona 30 (1,5 kg), aspartamo (0,05) y manitol (17,95 kg), en agua (aproximadamente 70,0 - 80,0 kg), para proporcionar la parte II. En un aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, apropiado para liofilización, se procede a dosificar porciones exactamente medidas de materia en polvo (parte I), al interior de las cavidades del envase de tiras de ampollas envasadoras, del folio inferior de dicho envase de tiras de ampollas envasadoras. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se transporta al interior de la parte de congelación del aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, y se congela a temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes situados entre -20°C y -50°C. Después de la congelación, el agua, se evapora (se sublima), en alto vacío. El peso de la porciones individuales de las tabletas secas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, es de 100 mg. Una dosis individual del fármaco furosemida sódica, es la correspondiente a 25 mg por tableta. Al final, los envases de tiras de ampollas envasadoras, se sellan con folio de recubrimiento, y se envasan adicionalmente, en el interior de un envase apropiado, utilizando procedimientos standard.

Ejemplo 8

Flurbiprofeno

35 Se procede a mezclar homogéneamente carbonato sódico (30,0 kg) con manitol (50,0 kg) y sílice coloidal (0,3 kg), para proporcionar la parte I, como una materia en polvo. Se procede a suspender y disolver ácido flurbiprofénico (10,0 kg), en una solución de gelatina hidrolizada (1,5 kg), sacarina sódica (0,05) y manitol (28,15 kg), en agua (aproximadamente 40,0 kg), para proporcionar la parte II. En un aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, apropiado para liofilización, se procede a dosificar porciones exactamente medidas de materia en polvo (parte I), al interior de las cavidades del envase de tiras de ampollas envasadoras, del folio inferior de dicho envase de tiras de ampollas envasadoras. El folio del envase de tiras de ampollas envasadoras, con las cavidades llenadas, se transporta al interior de la parte de congelación del aparato de envasado de tiras de ampollas envasadoras, y se congela a temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes situados entre -20°C y -50°C. Después de la congelación, el agua, se evapora (se sublima), en alto vacío. El peso de la porciones individuales de las tabletas secas (deshidratadas), de una suficiente resistencia a la tracción, es de 100 mg. Una dosis individual del fármaco consistente en ácido flurbiprofénico, es la correspondiente a 5 mg por tableta. Al final, los envases de tiras de ampollas envasadoras, se sellan con folio de recubrimiento, y se envasan adicionalmente, en el interior de un envase apropiado, utilizando procedimientos standard.

55

60

65

ES 2 308 566 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de fabricación de formas sólidas de dosificación, de desintegración rápida, **caracterizado** por el hecho de que se procede a dosificar uno o más componentes de construcción de la estructura, en forma de mezcla sólida en polvo, al interior de las cavidades de envases de tiras de ampollas envasadoras, o moldes, se dosifican y se añaden los componentes restantes, disueltos en agua, a la mezcla sólida en polvo, para formar una masa humedecida, plastificada, se congelada a una temperatura por debajo de un nivel de -20°C, y el agua, se sublima a alto vacío.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, para la fabricación de formas de dosificación oral, que comprenden un ingrediente farmacéuticamente activo.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, para la fabricación de formas de dosificación oral, que comprenden una primera materia alimenticia.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 2, para la fabricación de formas de dosificación oral, que comprenden alcoholes de azúcares, o azúcares.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 4, para la fabricación de formas de dosificación oral, que comprenden cargas u otros excipientes.
6. El procedimiento de la reivindicación 2, 4 ó 5, para la fabricación de formas de dosificación oral, que comprenden un agente ligante.
- 25 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en donde, el agente ligante, es gelatina hidrolizada o no hidrolizada, polivinilpirrolidona, éter de celulosa, o almidón de gelatina pre-gelatinizado.
- 30 8. El procedimiento de la reivindicación 2, 4, 5, 6 ó 7, en donde, el ingrediente activo, se selecciona entre antiácidos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antibióticos, laxantes, anoréxicos, antiasmáticos, diuréticos, agentes antimigraña, agentes antiarrítmicos, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, tranquilizantes, anti-histamínicos, descongestionantes, beta-bloqueantes, vasodilatadores coronarios, broncodilatadores, relaxantes musculares, anticoagulantes, agentes antilépticos, antieméticos, hipotensores, agentes simpatomiméticos, expectorantes, agentes antidiabéticos orales, hormonas, y combinaciones de éstos.
- 35 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde, el ingrediente activo, se selecciona entre loperamida, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, ácido 5-aminosalicílico, y flurbiprofeno.
10. El procedimiento de la reivindicación 8 ó 9, en donde, el ingrediente activo, es un forma pre-tratada.
- 40 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada materia en polvo, comprende un porcentaje de por lo menos un 30% (peso/peso), del peso total de los componentes de la forma de dosificación sólida, incluyendo el agua a ser sublimada en el proceso.
- 45 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en donde, la citada materia en polvo, comprende un porcentaje de por lo menos un 50% (peso/peso), del peso total de los componentes de la forma de dosificación sólida, incluyendo el agua a ser sublimada en el proceso.
- 50 13. El procedimiento de la reivindicación 11, en donde, la citada materia en polvo, comprende un porcentaje de por lo menos un 75% (peso/peso), del peso total de los componentes de la forma de dosificación sólida, incluyendo el agua a ser sublimada en el proceso.
14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la cantidad de agua utilizada, es de un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 20% y un 70% (peso/peso), del peso total.
- 55 15. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde, la cantidad de agua utilizada, es de un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 30% y un 40% (peso/peso), del peso total.

60

65

Fig. 1

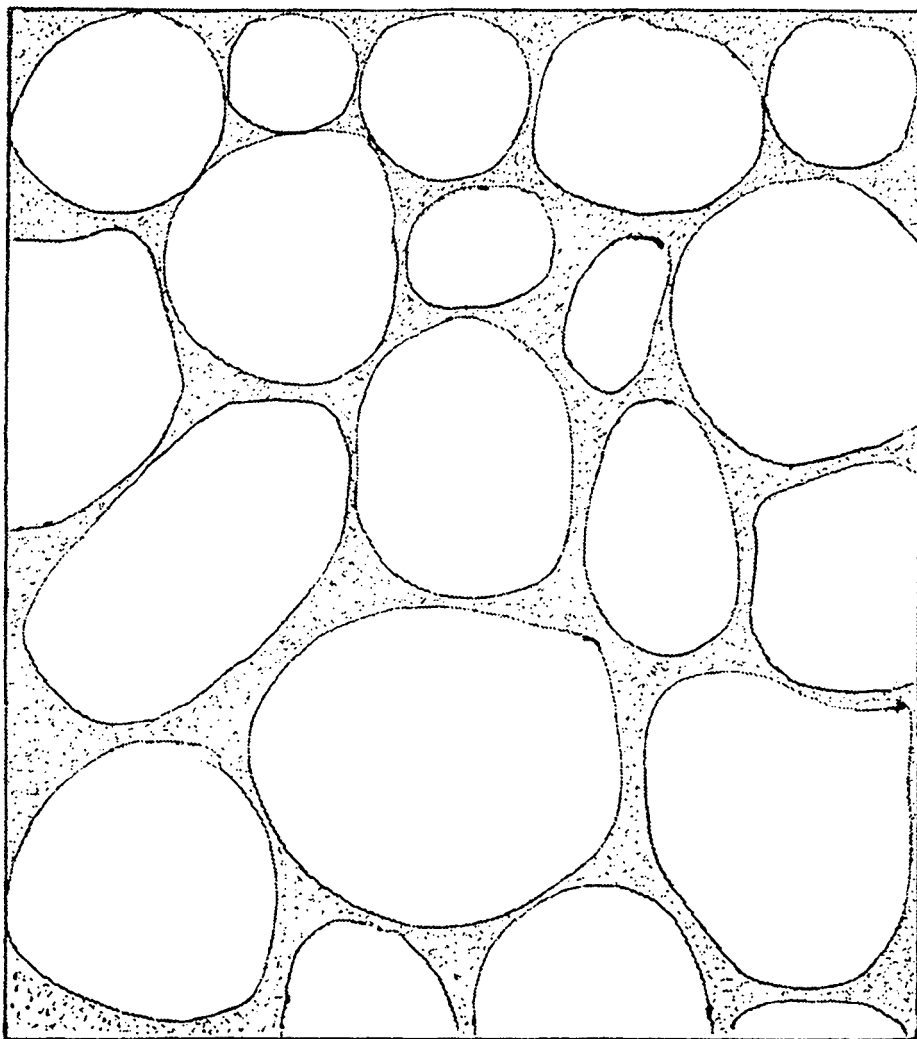


Fig.2

