



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 265 836**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00113571 .4**

(86) Fecha de presentación : **27.06.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1145711**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2001**

(54) Título: **Formulación de dosificación oral de fusión rápida.**

(30) Prioridad: **12.04.2000 US 547948**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

(73) Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Sanjeev, H. Kothari y**
Divyakant, S. Desai

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Formulación de dosificación oral de fusión rápida.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral farmacéutica de fusión rápida que se dispersa en la boca en menos de aproximadamente 25 segundos.

10 **Antecedentes de la invención**

Existen numerosas variedades de formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disuelven rápidamente o se disgregan en un vaso de agua, en la boca, o en el tracto gastrointestinal. Tales formas de dosificación se han mostrado en la técnica durante muchos años. Se conocen bien las ventajas obvias de la conveniencia de llevar formas de dosificación que se disolverán o harán efervescencia en agua para liberar el medicamento. Del mismo modo, la necesidad terapéutica de tener una forma de dosificación que se disolverá rápidamente o disgregará en la boca para situaciones donde es necesaria la medicación inmediata y no está disponible agua se ha reconocido durante mucho tiempo.

Inicialmente, se debe dibujar una distinción entre formas de dosificación de fusión rápida y formas de dosificación de se disgregan de manera rápida. Lo anterior se pretende que se disuelva o disgregue en la boca del paciente en menos de un minuto mientras que los último se pretende para disolución o disgregación primaria en 3 a 20 minutos en el medio ácido del estómago o un recipiente de agua. El ensayo reconocido para las formas de dosificación de se disgregan de manera rápida es tiempo de disgregación en ácido clorhídrico 0,1 N. Los expertos en la técnica apreciarán que los requerimientos para formular formas de dosificación que reúnen estos criterios deben necesariamente ser diferentes ya que las condiciones, particularmente el pH, en la boca y el estómago son completamente diferentes. Más importante, el tiempo en el que una forma de dosificación se debe disolver o disgregar en la boca es necesariamente más corto que en el estómago con la excepción obvia de formas de dosificación, por ejemplo pastillas, que se formulan específicamente para disolverse lentamente en la boca.

Otra consideración común para la mayoría si no todas las formulaciones de formas de dosificación propuestas para la disgregación rápida o de fusión rápida es la necesidad de tomar precauciones en la preparación, envasado, manipulación y almacenamiento de las formas de dosificación final ya que tienden a ser tanto higroscópica como disgregable. Las formas de dosificación dependientes de la efervescencia para promover su disgregación son particularmente susceptibles a la humedad y se deben envasar con envoltorio especial, tapones, paquetes o agentes de secado y similares.

Independientemente de tales problemas potenciales, existe todavía una necesidad aguda para formas de dosificación que se pueden disolver o disgregar rápidamente para los beneficios obvios de tener una dosificación terapéutica del medicamento contenido en ellas disponible para absorción en un tiempo muy corto. Además de los beneficios de la rápida disponibilidad, las formas de dosificación de fusión rápida son ventajosas para la administración de medicamentos a pacientes tales como los muy jóvenes, los ancianos, los no conformistas y aquellos con una alteración física que le hace difícil si no imposible tragar una forma de dosificación intacta. Las formas de dosificación de fusión rápida son además una conveniencia para situaciones donde el agua potable puede no ser fácilmente disponibles o deseables. Los medicamentos corregibles para tales formas de dosificación incluirán sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, medicación de la enfermedad del movimiento, estimulantes suaves tales como cafeína y similares.

Los expertos en la técnica son conscientes de que existen dos conceptos de combinación básicos reconocidos para la preparación de formas de dosificación que se disuelven o se disgregan rápidamente. La primera de éstas, particularmente adecuada para la preparación de formas de dosificación de fusión rápida, es secado por congelación en el que una torta o agua se prepara a partir de una solución secada por congelación o suspensión de medicamento y excipientes adecuados en agua u otros disolventes. Tales obleas se disuelven muy rápidamente en la lengua, es decir en aproximadamente diez segundos, debido a una combinación de una alta afinidad para la humedad que se produce por el proceso de secado por congelación y una porosidad muy alta, que promueve el rápido ingreso de saliva. Aunque tales formas de dosificación son capaces de disgregación/disolución rápida en la boca, el proceso de secado por congelación tiene varias desventajas, principalmente entre las que está el hecho de que una solución o una suspensión estable del medicamento se debe formar antes de que se pueda secar por congelación. Aunque no siempre es el caso, típicamente tales soluciones son acuosas y, por lo tanto, no adecuadas para formular medicamentos sensibles al agua. El propio proceso es típicamente laborioso y de larga duración. Finalmente, las formas de dosificación resultantes, además de ser higroscópica, tienden a ser muy blandas y, por lo tanto, requieren un envase especial resistente a la humedad y al impacto y requieren manipulación cuidadosa antes de la administración.

La segunda tecnología principal utilizada en la preparación de formas de dosificación que se disgregan rápidamente se basa en las calidades especiales de azúcares tales como manitol, sorbitos, y similares en combinación con súperdisgregantes. Los últimos son excipientes y se caracterizan por una especial capacidad de formar mechas para canalizar agua en el interior de la forma de dosificación, o mediante hinchamiento rápido en agua, ambos actúan para acelerar la disgregación. También se sabe potenciar la disolución de las formas de dosificación mediante la inclusión de combinaciones efervescentes, típicamente bicarbonato de sodio y un ácido débil, tal como ácido cítrico. Como se

ha indicado anteriormente, las formulaciones efervescentes requieren un envase especial resistente al agua así como incluso niveles muy pequeños de humedad pueden ser suficientes para iniciar la reacción efervescente. Técnicas, tales como la granulación en lecho fluido, se reconoce que son útiles en la preparación de tales formulaciones. Sin embargo, demasiado a menudo, tales tecnologías requieren una planta específica muy costosa incluyendo un equipo de manipulación especial, ambientes de humedad controlada y similares. A pesar de tales medidas, las formas de dosificación producidas mediante tales técnicas típicamente requieren un envase resistente a la humedad, la necesidad de incluir en el envase paquetes o cápsulas de agentes de absorción de humedad y similares.

Un ejemplo de una enseñanza de la incorporación de súperdisgregantes en formulaciones de forma de dosificación para potenciar la disolución es el documento WO 98/030640, FMC Corporation. Se describe en él que, para consideraciones de coste, hasta el 90% de un grupo de súperdisgregantes que incluyen celulosa reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidón reticulado, sal de metal alcalino de croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato de metal alcalino y similares se pueden reemplazar mediante un codisgregante. Incluido en este último grupo están sílice de diatomeas natural, un silicato de calcio de metal alcalinotérreo hidratado sintético y una zeolita hidrófila porosa. La relación de peso del súperdisgregante a codisgregante se establece como entre 4:1 a 1:10, preferiblemente 2-1:1. No existe indicación de ningún reconocimiento de beneficios que se derivan de la formulación distinto de la consideración obvia de ahorros de coste ya que los codisgregantes son menos caros y la combinación se establece que lleva a cabo los resultados deseados.

Por el contrario, la patente japonesa 10114655, Kyowa Hakko Kogio KK describe una formulación propuesta para la disolución rápida en el estómago que puede contener hasta un 30% por peso de súperdisgregantes, tales como crospovidona o hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa y similares y hasta un 30% de un ingrediente neutro o básico incluyendo metasilicato de magnesio y aluminio, silicato de calcio, una sal de ácido fosfórico o un hidróxido de metal. La forma de dosificación se pretende para medicamentos que producen un gel a pH ácido.

El documento WO 98/46215 se refiere a una forma de dosificación que se disuelve rápidamente adaptada para la dosificación oral directa. La forma de dosificación incluye un ingrediente activo y una matriz que está compuesta de al menos una carga de compresión no directa y un lubricante. La forma de dosificación se adapta para disolverse rápidamente en la boca de un paciente en aproximadamente 90 segundos o menos y por lo tanto liberar el ingrediente activo.

Existen numerosos otros ejemplos de formulaciones específicas que utilizan una o más de las técnicas o mecanismos descritos anteriormente. Sin embargo, para la mayor parte también poseen una o más de las desventajas enumeradas en algún grado, por ejemplo, es difícil o caro de producir formas de dosificación mediante tales técnicas, las formas de dosificación resultante son disgregables o son susceptibles a los factores ambientales tales como humedad. Continúa existiendo la necesidad de una formulación que mitigue o elimine estas desventajas, incluso produce una forma de dosificación de fusión rápida que se disgregará en la boca en aproximadamente 25 segundos. Tales formulaciones se proporcionan de acuerdo con la presente invención.

Sumario de la invención

Se describe una formulación que sea adecuada para la preparación de gránulos sin disolventes que se puedan comprimir en equipo convencional en formas de dosificaciones orales farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos, comprimido de forma oval, obleas y similares, que se disgregarán en la boca en menos de aproximadamente 25 segundos. la formulación comprende un medicamento adecuado y una combinación de excipientes de cuatro componente que consta de un súperdisgregante, un agente dispersante, un agente de distribución, y un aglutinante que también funciona como un agente que forma mechas para promover el ingreso de fluidos en la forma de dosificación y también puede incluir otros ingredientes convencionales tales como agentes edulcorantes y aromatizantes. La combinación de excipientes comprende, basado en el peso total de la forma de dosificación:

- a) entre 4 y 8% por peso de un súperdisgregante,
- b) entre 20 y 70% por peso de un agente disgregante que es silicato de calcio
- c) entre 1 y 10% por peso de un agente de distribución seleccionado entre sílice amorfo, sílice de pirólisis, tierra de diatomeas, talco, caolín y trisilicato de magnesio y aluminio, y
- d) entre 10 y 50% por peso de un aglutinante.

La preparación de la formulación de la invención es única porque la combinación de cuatro excipientes se puede granular in seco con el medicamento e ingredientes convencionales adecuados, tales como agentes aromatizantes y edulcorantes, sin el uso de ningún disolvente, para formar gránulos estables que se pueden fácilmente comprimir en formas de dosificación en un equipo particular, se forman gránulos que contienen el medicamento y otros ingredientes y una mayoría de la combinación de excipiente. Después los gránulos se mezclan con los ingredientes restantes para formar una mezcla adecuada para la compresión directa en formas de dosificación en un equipo convencional.

Descripción detallada de la invención

La formulación de la presente invención y el proceso de preparación de formas de dosificación de fusión rápida de las mismas se basan en una combinación de cuatro excipientes la única combinación de excipientes se puede formular con otros auxiliares convencionales, particularmente agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, lubricantes y similares y uno o más medicamentos activos como se describirá más adelante. El medicamento activo puede comprender hasta aproximadamente 30% por peso, preferiblemente hasta aproximadamente 15% por peso, de la formulación, dependiendo de la cantidad requerida para una dosificación terapéuticamente eficaz y factores tales como su capacidad para granularse directamente, la cantidad de agentes aromatizantes/edulcorantes requeridos para enmascarar el sabor o amargor del mismo y similares. Está dentro del alcance de la presente invención utilizar medicamentos que están revestidos por el sabor u otra razón en las formulaciones de la presente invención con la condición de que los revestimientos no interfieran con o bien la combinación o la disgregación de los comprimidos. La combinación de excipientes comprende, en total, hasta aproximadamente 85% por peso, preferiblemente entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% por peso de la formulación.

El componente excipiente de las formulaciones de la presente invención es una combinación de un súperdisgregante, un agente de dispersión, un agente de distribución, y un aglutinante. Los súperdisgregantes adecuados incluyen crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón pregelatinizado y similares. El súperdisgregante preferido para las formulaciones de la presente invención es crospovidona ya que se puede utilizar en grandes cantidades sin provocar una formulación que la contiene y tiene una propensión a gelificar.

Los agentes dispersantes adecuados, también algunas veces denominados en la técnica como agentes antiendurecimiento, incluyen las formas orto, meta y alfa triclinicas de silicato de calcio de los mismos. Se prefiere particularmente un silicato de calcio triclinico alfa cristalino, comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company que cumple las siguientes especificaciones: 1,3 m²/g de área de superficie; 0,63 g/ml de densidad a granel; 2,90 g/ml de densidad verdadera; y < 1% p/p de compuestos volátiles. Una diversidad de calidades farmacéuticas de silicato de calcio disponible de otros vendedores, como se muestra en la tabla 1, también se han encontrado que producen formas satisfactorias de fusión rápida también. Éstas incluyen las formas orto y meta de silicato de calcio disponibles de Alfa Aesar, los silicatos de calcio sintéticos Micro-cel C y Micro-cel E, disponible de Celite Corp, Hubersorb 250 NF disponible de J. M. Huber Corp, y las combinaciones de diversas calidades de los mismos. Estos productos se han encontrado que cubren el siguiente intervalo de especificaciones para silicato de calcio: 1,0 m²/g, 210 m²/g de área de superficie; 0,075 g/ml a 0,90 g/ml de densidad a granel; 1,70 g/ml a 2,90 g/ml de densidad verdadera; y < 1% a 14% p/p de compuestos volátiles. La Tabla 1 enumera las especificaciones individuales para cada uno de los materiales obtenidos de los vendedores enumerados anteriormente.

TABLA 1

Fuente	Descripción	m ² /g de área de superficie	g/ml (± d. e.) de densidad volumétrica	Densidad verdadera g/ml	Compuestos volátiles (% p/p)
Aldrich	CaSiO ₃ malla < 200 (cristalino, triclinico alfa)	1,3	0.627 (0,020)	2,934	0,50
Alfa Aesar	2CaO.SiO ₂ (cristalino, orto)	0,98	0,492 0,003	3,252	0,02
Alfa Aesar	CaSiO ₃ (cristalino, meta)	2,5	0.867 (0,009)	2,940	0,50
Celite	Micro-cel E (cristalino)	90,4	0.094 (0,006)	2,596	0,94
Celite	Micro-cel C (amorfo)	191,3	0.120 (0,006)	2,314	5,11
JM Huber	Hubersorb 250 NH (amorfo)	103,0	0.130 (0,008)	1,702	9,90
JM Huber	Hubersorb 600 NH (amorfo)	209	0.075 (< 0,001)	2,035	13,8

El silicato de calcio triclinico alfa se combina de manera ventajosa en las formulaciones de la presente invención con al menos otra calidad farmacéutica de silicato de calcio en el que la forma triclinica alfa comprendería entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% por peso de la combinación. Por el contrario a su uso en formulaciones de formación de comprimidos convencionales, se considera no esperado que el agente dispersante, es decir silicato de calcio, es el principal constituyente de la combinación de excipientes de las formulaciones de la presente invención ya que está generalmente reconocido por los expertos en la técnica por ser escasamente comprimible.

Los agentes de distribución para la combinación de excipientes de las formulaciones de la presente invención incluyen sílice amorfa, sílice de pirólisis, tierra de diatomeas, talco, caolín, trisilicato de magnesio y aluminio y similares, siendo especialmente preferida la sílice amorfa.

El componente final de la combinación de excipientes de las formulaciones de la invención es un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen carbohidratos tales como, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, almidón, lactosa, y también, manitos y fosfato de calcio. La celulosa microcristalina es el aglutinante preferido. La celulosa microcristalina está comercialmente disponible como Avicel® PH (calidad farmacéutica) de FMC Corporation, Filadelfia, Pa, particularmente Avicel® PH 101, PH 102, PH 103, PH 112, PH 200, PH 301, PH 302 y Ceolus. La celulosa microcristalina está también disponible de Mendell, Penwest Company, Patterson, N. Y., como Emcocel® 90M y Emcocel® 50M, que se podría usar de manera satisfactoria. Se prefiere particularmente en las presentes formulaciones Avicel® PH 102 o una combinación de Avicel® PH 102 y Avicel PH 200 como se describirá más adelante.

En una realización preferida de la presente invención, la combinación de excipientes de las presentes formulaciones comprende crospovidona como el súperdisgregante, silicato de calcio como el agente de dispersión, sílice amorfa como el agente de distribución y celulosa microcristalina como el aglutinante. El intervalo de los miembros de la combinación de excipientes de las formulaciones de la presente invención está entre 4 y 8, preferiblemente entre 5 y 7, por ciento por peso del súperdisgregante; entre 20 y 70, preferiblemente entre 35 y 45, por ciento por peso del agente de dispersión; entre 1 y 10, preferiblemente entre 1,5 y 3, por ciento en peso del agente de distribución; y entre 10 y 50, preferiblemente entre 12 y 20, por ciento en peso del aglutinante, todo basado en el peso global de la formulación incluyendo uno o más medicamentos. Una combinación de excipiente particularmente preferida comprende 7 por ciento por peso del súperdisgregante, 40 por ciento por peso del agente de dispersión, 2 por ciento por peso del agente de distribución y 15 por ciento por peso del aglutinante basándose en el peso total de la formulación incluyendo medicamento (s).

La formulación de la presente invención puede contener otros ingredientes convencionales encontrados en preparaciones similares conocidas en la técnica y reconocidas como aprobadas para uso en las preparaciones a ingerir en el cuerpo. Éstos incluirían, por ejemplo, aromas naturales y artificiales, polioles tales como manitol, sorbitol, maltitol y xilitol, agentes edulcorantes naturales tales como, 1-metil éster de N- α -L-Aspartil-L-fenilalanina (aspartamo) y 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxido, particularmente la sal potásica del mismo (acesulfamo K), auxiliares de sabor y al como ácido tartárico, lubricantes de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio, y similares. Los expertos en la técnica de la combinación farmacéutica apreciarán que la cantidad de agentes aromatizantes y edulcorantes, si los hay, presentes en las formulaciones de la presente invención serán directamente proporcionales a este último o el amargor del medicamento. Los agentes aromatizantes y edulcorantes no sirven para revestir el medicamento, pero son adecuados para enmascarar el sabor inaceptable de los medicamentos en la mezcla homogénea con él. En general, el total de tales ingredientes convencionales no excederá del 32 por ciento, preferiblemente entre 25 y 30 por ciento por peso basándose en el peso total de la formulación.

El medicamento en las formulaciones de la presente invención típicamente no excederá del 30 por ciento por peso, preferiblemente entre 1 y 15 por ciento por peso de la formulación. Los expertos en la técnica apreciarán que las características físicas del propio medicamento, es decir, su tamaño y morfología de la partícula, influirán directamente en su contenido límite en las formulaciones de la presente invención. Evidentemente, tiene que haber suficiente medicamento en la forma de dosificación producida en las formulaciones de la presente invención para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz. Aunque las formas de dosificación sólidas se pueden preparar a partir de las formulaciones de la presente invención mediante cualquier técnica reconocida, incluyendo granulación en seco, es una ventaja particular que las formulaciones se pueden granular en seco sin el uso de equipo y condiciones especializadas, por lo tanto haciéndolas adecuadas para la formulación de medicamentos que son sensibles a la humedad y a altas temperaturas.

Los ejemplos de medicamentos que se pueden formular en comprimidos de fusión rápida de acuerdo con la presente invención incluyen, sin ninguna limitación pretendida, antihistaminas, y agentes de enfermedad antiovimiento, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes reductores de colesterol, agentes antiansiedad, agentes antihipertensores, agentes anticáncer, hipnóticos, agentes antiúlceras, dilatadores coronarios, antivirales, antipsicóticos, antidepresores, agentes neuromusculares, antidiarreicos, agentes hipoglucémicos, supresores de tiroides, agentes anabólicos, antiespasmódicos, agentes antimigraña, diuréticos, estimulantes, descongestivos, relajantes uterinos, antiarrítmicos, compuesto de la disfunción eréctil masculina, abridores de los canales de Maxi-K o agentes neuroprotectores para el tratamiento de accidente neurovascular o enfermedad de Alzheimer y las combinaciones terapéuticamente apropiadas de los mismos. Los agentes terapéuticos específicos que caen en las categorías anteriores incluyen sin limitación pretendida, aripiprazol, ibuprofen, aspirina, acetaminofen, maleato de clorfeniramina, pseudoefedrina, difenildramina

HCl, ranitidina, fenilpropanolamina, cimetidina, loperamida, meclizina, cafeína, entecavir, cefprozil, agonistas metalonérgicos, pravastatina, captopril, fosinopril, ibesartan, omapatrilat, gratifloxacin y desquínolona y las combinaciones terapéuticamente apropiadas de los mismos.

5 Como se ha establecido anteriormente, una ventaja decidida de la formulación de la presente invención es que se puede granular en seco en gránulos estables, finos que se pueden comprimir directamente en formas de dosificación oral de fusión rápida farmacéuticamente estética, por ejemplo, comprimidos, comprimidos de forma oval, obleas y similares. Preferiblemente, los gránulos para las formas de dosificación de fusión rápida de acuerdo con la presente invención se forman en dos etapas. El procedimiento comprende inicialmente formar gránulos, mencionado en esta memoria descriptiva como la intragranulación, mezclando todo el medicamento, el agente de dispersión, agente de distribución, otros ingredientes convencionales como se ha descrito anteriormente y una parte de cada uno del agente súperdisgregante, aglutinante y lubricante de formación de comprimidos juntos en un mezclador adecuado para asegurar la distribución completamente uniforme. Un mezclador en V es un aparato preferido para esta etapa. Aunque una parte secundaria del agente de dispersión se puede omitir de la intragranulación, se prefiere que todos estén incorporados en ella. La mezcla homogeneizada se compacta después en un compactador de rodillo convencional que tiene un orificio de manera que los compactos de los mismos están en forma de cintas. Como alternativa, un procedimiento de apelmazamiento se puede usar. Los compactos del compactador de rodillo o la máquina formadora de bloques se pasan a través de un tamiz fino, por ejemplo una malla 30 (600 μm) de criba, por lo tanto rompiéndolos en gránulos entre aproximadamente 150 y 400 μm de tamaño. Los gránulos de intragranulación así preparados se mezclan después de esto en un mezclador adecuado con los ingredientes restantes, es decir súperdisgregante, aglutinante y lubricante, denominados en esta memoria descriptiva extragranulación, para formar una mezcla fina que se puede comprimir directamente en formas de dosificación farmacéutica utilizando un equipo convencional tal como una prensa de comprimidos. Mejor que directamente comprimir la mezcla final tras la formación, ya que es estable, se puede almacenar y posteriormente prensar en forma de dosificación en un momento más tarde. es una ventaja decidida de la presente invención que estas operaciones se lleven a cabo sin la necesidad de recurrir a una manipulación especial tal como tomando precauciones contra cualquier humedad que se ponga en contacto con los ingredientes o los gránulos, y sin el uso de condiciones de temperatura y humedad especialmente controladas.

30 La intragranulación comprende entre 80 y 99, preferiblemente entre 85 y 95, lo más preferiblemente 90 por ciento por peso de la mezcla final. Basándose en la mezcla final, la intragranulación preferiblemente comprende hasta 30 por ciento por peso, preferiblemente entre 6 y 20 por ciento por peso, del aglutinante, hasta 5 por ciento por peso, preferiblemente entre 2 y 4 por ciento por peso, del súperdisgregante, y todo el agente de dispersión y el agente de distribución. El aglutinante y súperdisgregante se dividen entre los ingredientes de intragranulación y extragranulación en relaciones de peso de aproximadamente 2:1 a 4:1 para el aglutinante y 0,5:2,0 a 2,0:0,5 para el súperdisgregante. El lubricante de formación de comprimidos convencional se divide aproximadamente de manera igual entre los ingredientes de intragranulación y extragranulación.

40 La mezcla final se forma mezclando los componentes de intragranulación y extragranulación de la combinación de excipientes, añadiendo el lubricante de formación de comprimidos restantes a ella y mezclando hasta uniformidad. Como alternativa, se puede utilizar un planteamiento de compresión directa en el que todos los ingredientes con excepción del lubricante de formación de comprimidos se mezclan en un mezclador adecuado, tal como un mezclador en V convencional, mediante construcción de manera geométrica de la masa entera de la formulación mediante mezclado secuencial durante tres minutos después de cada adición, y finalmente añadir el lubricante a la mezcla después de que todos los otros ingredientes se han mezclado.

50 Los comprimidos formados en una prensa convencional de comprimidos a partir de la mezcla final obtenida a partir de o bien una granulación de una etapa o una mezcla de compresión directa, eran farmacéuticamente estéticos y se disgregaron en agua en diez segundos. Un comprimido se considera disgregado cuando se ha descompuesto totalmente en gránulos y no existen grumos discernibles restantes. Ya que el medicamento no está íntimamente unido a ninguno de los ingredientes de la formulación, se libera en el mismo período de tiempo. La ventaja más sobresaliente de las formulaciones de la presente invención es que las formas de dosificación se pueden fabricar a partir de esto que son robustos y, por lo tanto, se evita la necesidad de un envase especializado de dosis unitaria y manipulación cuidadosa durante la fabricación o uso como es a menudo el caso con las presentes formas de dosificación. Las formas de dosificación preparadas a partir de las formulaciones de la presente invención se pueden envasar en envases blisteres convencionales o en botellas HDPE.

60

65

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 1

Los comprimidos de fusión rápida se prepararon como sigue:

5 *Intrgranulación*

	Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
10	Xylitol (300) Xylisorb	26,00	52,0
	Avicel® PH 102	12,00	24,0
	Silicato de calcio	43,35	86,7
15	Crospovidona	3,00	6,0
	Sílice amorfa	2,00	4,0
20	Aspartamo	2,00	4,0
	Aroma de cereza silvestre	0,15	0,3
	Ácido tartárico	2,00	4,0
25	Acesulfamo K	2,00	4,0
	Estearato de magnesio	0,25	0,5
30	Peso total	92,75	185,5

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Después el estearato de magnesio se añadió después y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales. La formulación homogeneizada se compactó a una presión de 30-35 kg/cm² (2942,0- 3432,3 kPa) en un compactador comercial equipado con un orificio de forma que los compactos de los mismos están en la forma de cintas. Las cintas se pasaron a través de una malla 30 (600 µm (micrones)) de criba para formar unidades estables de aproximadamente 150 a 400 µm.

40 *Ingredientes de extragranulación*

	Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
45	Intragranulación	92,75	185,5
	Avicel® PH 200	3,00	6,0
50	Crospovidona	4,00	8,0
	Estearato de magnesio	0,25	0,5
55	Peso total	100,00	200,0

La intragranulación se colocó en el mezclador y el Avicel® PH 200 y crospovidona se añadieron después y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Los comprimidos formados a partir de esto tenían una fuerza de ruptura de 22,6 N (2,3 kPa/ 3,5 SCU) y se disgregaron en 10 segundos en 5 ml de agua. La formulación de la mezcla final demostró un flujo excelente y estaba libre de otros problemas tales como formación de trocitos, apelmazamiento y adherencia. Se ha encontrado que utilizando Avicel® PH 102 para el ingrediente de la intragranulación y Avicel® PH 200 para el ingrediente de la extragranulación se potencia la calidad de los comprimidos resultantes.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 2

Los comprimidos de fusión rápida que contenían una combinación de dos calidades de silicato de calcio se prepararon como sigue:

Intrgranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Xylitol (300) Xylisorb	26,00	52,0
Avicel® PH 102	12,00	24,0
Silicato de calcio (cristalino, triclinico alfa)	33,35	66,7
Hubesorb 600 NF (silicato de calcio amorfo)	10,00	20,0
Crospovidona	3,00	6,0
Sílice amorfa	2,00	4,0
Aspartamo	2,00	4,0
Aroma de cereza silvestre	0,15	0,3
Ácido tartárico	2,00	4,0
Acesulfamo K	2,00	4,0
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales. La formulación homogeneizada se compactó, y se cribó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3,00	6,0
Crospovidona	4,00	8,0
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100,00	200,0

La intragranulación se colocó en el mezclador y el Avicel® PH 200 y crospovidona se añadieron a él y se homogeneizó durante cinco minutos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Los comprimidos formados a partir de esto tenían una fuerza de ruptura de 19,6 N (2,0 kP/ 3,1 SCU) y se disgregaron en 10 segundos en 5 ml de agua.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 3

Los comprimidos de fusión rápida que contenían aripiprazol, un fármaco antiesquizofrénico se prepararon como sigue:

Intragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Aripiprazol	15,00	30,0
Xylitol (300) Xylisorb	25,00	50,0
Avicel® PH 102	6,00	12,0
Silicato de calcio	37,00	74,0
Crospovidona	3,00	6,0
Sílice amorfa	2,00	4,0
Aspartamo	2,00	4,0
Aroma de cereza silvestre	0,15	0,3
Ácido tartárico	2,00	4,0
Acesulfamo K	2,00	4,0
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	94,40	188,8

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales. La formulación homogeneizada se compactó, y se cribó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intragranulación	94,40	188,8
Avicel® PH 200	1,10	2,2
Crospovidona	4,00	8,0
Estearato de magnesio	0,50	1,0
Peso total	100,00	200,0

La intragranulación se colocó en el mezclador y el Avicel® PH 200 y crospovidona se añadieron a él y se homogeneizó durante cinco minutos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Los comprimidos formados a partir de esto tenían una fuerza de ruptura de 19,6 N (2,0 kP/ 3,1 SCU) y se disgregaron en 10 segundos en 5 ml de agua.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 4

Los comprimidos de fusión ultrarrápida que contenían aripiprazol, se prepararon como sigue:

5 Intragranulación

	Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
10	Aripiprazol	0,50	1,0
	Xylitol (300) Xylisorb	27,00	54,0
	Avicel® PH 102	12,00	24,0
15	Silicato de calcio	42,00	84,0
	Crospovidona	3,00	6,0
20	Sílice amorfa	2,00	4,0
	Aspartamo	2,00	4,0
	Aroma de cereza silvestre	0,15	0,3
25	Ácido tartárico	2,00	4,0
	Acesulfamo K	2,00	4,0
30	Estearato de magnesio	0,25	0,5
	Peso total	92,90	185,8

35 Los ingredientes excepto el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales. La formulación homogeneizada se compactó, y se cribó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

40 *Ingredientes de extragranulación*

	Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
45	Intragranulación	92,20	185,8
	Avicel® PH 200	2,60	5,2
50	Crospovidona	4,00	8,0
	Estearato de magnesio	0,50	1,0
55	Peso total	100,00	200,0

La intragranulación se colocó en el mezclador y el Avicel® PH 200 y crospovidona se añadieron a él y se homogeneizó durante cinco minutos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Los comprimidos formados a partir de esto tenían una fuerza de ruptura de 22,6 N (2,3 kP/ 3,5 SCU) y se disgregaron en 10 segundos en 5 ml de agua.

65

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 5

Los comprimidos de fusión ultrarrápida se pueden preparar conteniendo el medicamento antiviral entecavir como sigue:

Intragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Entecavir	1,00	2,0
Xylitol (300) Xylisorb	26,00	52,0
Avicel® PH 102	10,00	20,0
Silicato de calcio	45,00	90,0
Crospovidona	4,00	8,0
Sílice amorfa	2,00	4,0
Aspartamo	2,00	4,0
Aroma de cereza silvestre	0,25	0,5
Ácido tartárico	2,00	4,0
Acesulfamo K	2,00	4,0
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	94,50	189,0

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales. La formulación homogeneizada se compactó, y se cribó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intragranulación	94,50	189,0
Avicel® PH 200	2,00	4,0
Crospovidona	3,00	6,0
Estearato de magnesio	0,50	1,0
Peso total	100,00	200,0

La intragranulación se colocó en el mezclador y el Avicel® PH 200 y crospovidona se añadieron a él y se homogeneizó durante cinco minutos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se homogeneizó durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Los comprimidos formados a partir de esto tenían una fuerza de ruptura de 22,6 N (2,3 kP/ 3,5 SCU) y se disgregaron en 10 segundos en 5 ml de agua. Las relaciones en por ciento p/p enseñadas en este ejemplo también se puede usar para formular una formulación adecuada de la presente invención que comprende 0,1 mg de entecavir por dosis unitaria.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 6

Los comprimidos de fusión ultrarrápida se pueden preparar conteniendo el medicamento antibiótico cefprozil como sigue:

Intrgranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Cefzil	25,00	125,00
Xylitol (300) Xylisorb	17,00	85,00
Avicel® PH 102	6,00	30,00
Silicato de calcio	35,00	175,00
Crospovidona	3,00	15,00
Sílice amorfa	2,00	10,00
Aspartamo	2,00	10,00
Aroma de cereza silvestre	0,25	1,25
Ácido tartárico	2,00	10,00
Acesulfamo K	2,00	10,00
Estearato de magnesio	0,25	1,25
Peso total	94,50	472,50

Mezclar los ingredientes excepto el estearato de magnesio en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Después añadir el estearato de magnesio y mezclar durante tres minutos adicionales. Después compactar la formulación homogeneizada, y cribar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extrgranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intrgranulación	94,50	472,5
Avicel® PH 200	2,00	10,0
Crospovidona	3,00	15,0
Estearato de magnesio	0,50	2,5
Peso total	100,00	500,0

Colocar la intrgranulación en el mezclador y añadir el Avicel® PH 200 y crospovidona a él y homogeneizar durante cinco minutos. Después añadir el estearato de magnesio a la mezcla y homogeneizar durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Comprimir los comprimidos formados a partir de esto hasta que tengan una fuerza de ruptura de 24,5 N (2,5 kP/ 3,8 SCU) y un tiempo de disgregación de 10 segundos en 5 ml de agua.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 7

Los comprimidos de fusión rápida se pueden preparar conteniendo el medicamento hipertensor ibersartar como sigue:

Intrgranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Ibersartar	25,00	125,00
Xylitol (300) Xylisorb	17,00	85,00
Avicel® PH 102	6,00	30,00
Silicato de calcio	35,00	175,00
Crospovidona	3,00	15,00
Sílice amorfa	2,00	10,00
Aspartamo	2,00	10,00
Aroma de cereza silvestre	0,25	1,25
Ácido tartárico	2,00	10,00
Acesulfamo K	2,00	10,00
Estearato de magnesio	0,25	1,25
Peso total	94,50	472,50

Mezclar los ingredientes excepto el estearato de magnesio en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Después añadir el estearato de magnesio y mezclar durante tres minutos adicionales. Después compactar la formulación homogeneizada, y cribar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intragranulación	94,50	472,5
Avicel® PH 200	2,00	10,0
Crospovidona	3,00	15,0
Estearato de magnesio	0,50	2,5
Peso total	100,00	500,0

Colocar la intragranulación en el mezclador y añadir el Avicel® PH 200 y crospovidona a él y homogeneizar durante cinco minutos. Después añadir el estearato de magnesio a la mezcla y homogeneizar durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Comprimir los comprimidos formados a partir de esto hasta que tengan una fuerza de ruptura de 24,5 N (2,5 kP/ 3,8 SCU) y un tiempo de disgregación de 10 segundos en 5 ml de agua.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 8 de referencia

Los comprimidos de fusión rápida se pueden preparar conteniendo el antibiótico quinolona, des-quinolona como sigue:

Intrgranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
des-Quinolona	20,00	100,00
Xylitol (300) Xylisorb	22,00	110,00
Avicel® PH 102	6,00	30,00
Silicato de calcio	35,00	175,00
Crospovidona	3,00	15,00
Sílice amorfa	2,00	10,00
Aspartamo	2,00	10,00
Aroma de cereza silvestre	0,25	1,25
Ácido tartárico	2,00	10,00
Acesulfamo K	2,00	10,00
Estearato de magnesio	0,25	1,25
Peso total	94,50	472,50

Mezclar los ingredientes excepto el estearato de magnesio en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Después añadir el estearato de magnesio y mezclar durante tres minutos adicionales. Después compactar la formulación homogeneizada, y cribar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intragranulación	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2,0	10,0
Crospovidona	3,0	15,0
Estearato de magnesio	0,5	2,5
Peso total	100,0	500,0

Colocar la intragranulación en el mezclador y añadir el Avicel® PH 200 y crospovidona a él y homogeneizar durante cinco minutos. Después añadir el estearato de magnesio a la mezcla y homogeneizar durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Comprimir los comprimidos formados a partir de esto hasta que tengan una fuerza de ruptura de 24,5 N (2,5 kP/ 3,8 SCU) y un tiempo de disgregación de 10 segundos en 5 ml de agua.

ES 2 265 836 T3

Ejemplo 9

Los comprimidos de fusión ultrarrápida se pueden preparar conteniendo el antibiótico gatifloxacina (Tequin®, en forma de un coprecipitado (30% p/p activo) para distribuir 50 mg de dosis:

Intragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Gatifloxacina ácido esteárico coprecipitado	33,30	166,70
Xylitol (300) Xylisorb	11,70	58,50
Avicel® PH 102	6,00	30,00
Silicato de calcio	32,00	160,00
Crospovidona	3,00	15,00
Sílice amorfa	2,00	10,00
Aspartamo	2,00	10,00
Aroma de cereza silvestre	0,25	1,23
Ácido tartárico	2,00	10,00
Acesulfamo KM	2,00	10,00
Estearato de magnesio	0,25	1,25
Peso total	94,50	472,50

Mezclar los ingredientes excepto el estearato de magnesio en un mezclador en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos de cada unidad hasta que se añadieron todos. Después añadir el estearato de magnesio y mezclar durante tres minutos adicionales. Después compactar la formulación homogeneizada, y cribar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Por ciento p/p	mg por comprimido
Intragranulación	94,50	472,5
Avicel® PH 200	2,00	10,0
Crospovidona	3,00	15,0
Estearato de magnesio	0,50	2,5
Peso total	100,00	500,0

Colocar la intragranulación en el mezclador y añadir el Avicel® PH 200 y crospovidona a él y homogeneizar durante cinco minutos. Después añadir el estearato de magnesio a la mezcla y homogeneizar durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Comprimir los comprimidos formados a partir de esto hasta que tengan una fuerza de ruptura de 24,5 N (2,5 kP/ 3,8 SCU) y un tiempo de disgregación de 10 segundos en 5 ml de agua.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral farmacéutica de fusión ultrarrápida que se disgregará en la boca en menos de aproximadamente 25 segundos, que comprende un medicamento y una combinación de excipientes que comprende, basándose en el peso total de la forma de dosificación,
 - a) entre 4 y 8% por peso de un súperdisgregante,
 - b) entre 20 y 70% por peso de un agente disgregante que es silicato de calcio
 - c) entre 1 y 10% por peso de un agente de distribución seleccionado entre sílice amorfo, sílice de pirólisis, tierra de diatomeas, talco, caolín y trisilicato de magnesio y aluminio, y
 - d) entre 10 y 50% por peso de un aglutinante.
2. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende no más del 30 por ciento por peso del medicamento, y no más de 85 por ciento por peso del total de la combinación de excipientes.
3. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 2, que basándose en el peso total de dicha forma de dosificación, comprende no más del 30 por ciento por peso de dicho medicamento, entre 5 y 7 por ciento por peso de dicho súperdisgregante, entre 35 y 45 por ciento por peso de dicho agente de dispersión, entre 1,5 y 3 por ciento por peso de dicho agente de distribución y entre 12 y 20 por ciento de dicho aglutinante.
4. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el silicato de calcio se selecciona entre silicato de calcio orto, meta y alfa triclinico.
5. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio triclinico alfa.
6. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho súperdisgregante es crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida o almidón pregelatinizado, y dicho aglutinante es celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, lactosa, manitol o fosfato de calcio.
7. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión ultrarrápida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho súperdisgregante es crospovidona, dicho silicato de calcio es silicato de calcio triclinico alfa cristalino, dicho agente de distribución es sílice amorfo y dicho aglutinante es celulosa microcristalina.
8. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho silicato de calcio está constituido por una combinación de silicato de calcio triclinico alfa y al menos otra calidad farmacéutica de silicato de calcio en la que dicho silicato de calcio triclinico alfa comprende entre 10% y 90% por peso de dicha combinación.
9. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho silicato de calcio tiene un área de superficie de 1,0 m²/g (m²/gm) a 210 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,075 g/ml (g/cc) a 0,90 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 1,70 g/ml (g/cc) a 2,90 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de menos de 1% a 14% p/p.
10. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio triclinico alfa que tiene un área de superficie de 1,3 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,627 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 2,934 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 0,5% p/p.
11. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio triclinico orto que tiene un área de superficie de 0,98 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,492 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 3,252 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 0,02% p/p.
12. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio triclinico meta que tiene un área de superficie de 2,5 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,867 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 2,940 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 0,5% p/p.
13. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio cristalino que tiene un área de superficie de 90,4 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,094 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 2,596 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 0,94% p/p.

ES 2 265 836 T3

14. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio amorfo que tiene un área de superficie de 191,3 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,120 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 2,314 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 5,11% p/p.

5 15. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio amorfo que tiene un área de superficie de 103,0 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,130 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 1,702 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 9,90% p/p.

10 16. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho silicato de calcio es silicato de calcio amorfo que tiene un área de superficie de 209 m²/g (m²/gm), densidad a granel de 0,075 g/ml (g/cc), densidad verdadera de 2,035 g/ml (g/cc) y contenido en compuestos volátiles de 13,8% p/p.

15 17. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho medicamento es aripiprazol.

18. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un comprimido.

20 19. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 1, obtenible mediante homogeneización en la mezcla de un medicamento y una combinación de excipientes como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende la mezcla mediante un compactador adecuado o máquina formadora de bloques y pasando los compactos o bloques a través de un tamiz para formar gránulos.

25 20. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión rápida de acuerdo con la reivindicación 19, obtenible mediante la compresión adicional de los gránulos.

30 21. Un procedimiento de formación de gránulos adecuado para comprimir en formas de dosificación de fusión rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende la homogeneización en seco en una mezcla de un medicamento, y una combinación de excipientes como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende la mezcla a través de un compactador adecuado o máquina formadora de bloques para formar compactos o bloques y pasar los compactos o bloques a través de una tamiz para formar bloques.

35 22. Un procedimiento de formación de gránulos de acuerdo con la reivindicación 21, comprendiendo adicionalmente la etapa de homogeneizar dichos gránulos con cantidades adicionales de dicho súperdisgregante y aglutinante para formar una mezcla final adecuada para la compresión directa en dichos comprimidos.

23. Un de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dichos gránulos comprenden entre aproximadamente 80% y aproximadamente 99% por peso de dicha mezcla final.

40

45

50

55

60

65