

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 873**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61J 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2002 PCT/US2002/34793**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2003 WO03037244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2002 E 02786597 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 1441703**

54 Título: **Forma farmacéutica con perfil de liberación de orden cero fabricada por impresión tridimensional**

30 Prioridad:

**29.10.2001 US 340664 P**

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

**17.04.2018**

73 Titular/es:

**MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
(100.0%)  
77 MASSACHUSETTS AVENUE  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**PRYCE LEWIS, WENDY E.;  
ROWE, CHARLES WILLIAM;  
CIMA, MICHAEL J. y  
MATERNA, PETER A.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 663 873 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**

Forma farmacéutica con perfil de liberación de orden cero fabricada por impresión tridimensional

**Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a comprimidos de liberación controlada fabricados por impresión tridimensional como se define en la reivindicación.

Descripción de la técnica relacionada

Existen al menos dos mecanismos físicos que pueden ser importantes en la administración de fármacos de liberación controlada: la erosión y la difusión.

- 10 La difusión implica la salida de los contenidos interiores de una forma farmacéutica a través de la superficie de la forma farmacéutica, aunque la superficie no se elimine, o, más generalmente, implica el movimiento de los contenidos dentro de la forma farmacéutica. Se rige por gradientes de concentración y difusividades.

- 15 Como ejemplo de formas farmacéuticas controladas por difusión, las formas farmacéuticas orales han sido fabricadas convencionalmente tal como por compresión de comprimidos, y han sido recubiertas después con un recubrimiento de barrera de liberación. El recubrimiento es permeable al agua y los fluidos gástricos, aunque no sea soluble en estos líquidos. La ingestión de la forma farmacéutica por el paciente da lugar a que el agua penetre en la película y empiece la disolución del Ingrediente Farmacéutico Activo (API) dentro del comprimido. La forma disuelta del API, es capaz entonces de difundirse a través del material de película. El perfil de liberación natural de una forma farmacéutica regido por la difusión es aquel en que la cantidad acumulativa de API liberada es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo desde el inicio de la liberación, es decir,  $Q = k * t^{0.5}$ . La velocidad de liberación de dicha forma farmacéutica es la derivada de esta función, a saber:  $r = k' * t^{-0.5}$ , que es una velocidad de liberación que disminuye con el tiempo.

- 25 El otro mecanismo de liberación, la erosión, implica la separación física de material desde la superficie de una forma farmacéutica, tal como por su disolución en los fluidos corporales o por su degradación por los fluidos corporales. La liberación del API se produce debido a esta separación de material de la forma farmacéutica. Las formas farmacéuticas controladas por la erosión, cuando se preparan con una composición uniforme en toda la forma farmacéutica, tienen una velocidad de liberación que es proporcional al área superficial instantánea de la forma farmacéutica. Por lo tanto, cuando la forma farmacéutica se hace más pequeña, la velocidad de liberación también disminuye.

- 30 Otra forma farmacéutica de liberación controlada es un dispositivo conocido como una bomba osmótica. Tales dispositivos se construyen a partir de un núcleo que contiene el API, un recubrimiento selectivamente impermeable con un orificio de salida definido, y una sal higroscópica u otro material que se hincha cuando se humedece y expulsa el API a través del orificio. Este tipo de forma farmacéutica sufre la necesidad de un orificio de tamaño exacto y la necesidad de que la película esté libre de defectos aparte del orificio de salida definido.

- 35 Una forma farmacéutica erosionable hecha por impresión tridimensional, que incluye diseño geométrico y variación composicional en el interior de la forma farmacéutica, ha sido descrita en la patente de Estados Unidos 6.280.771. La forma farmacéutica de esa patente proporciona estallidos o fases de liberación del API, pero no da a conocer un método o forma farmacéutica para proporcionar una liberación de orden cero del API.

- 40 Varios API funcionan mejor con perfiles de liberación específicos que son óptimos para ese API particular. Un perfil de liberación comúnmente requerido es la liberación de orden cero, que es una velocidad de liberación del API que es constante con respecto al tiempo. Tal perfil de liberación es deseable en los casos en que el API debe ser administrado al cuerpo del paciente a una velocidad constante para mantener una concentración de API constante o casi constante en la sangre para mantener la eficacia terapéutica. Esto es particularmente útil para los API con una semivida corta en el torrente sanguíneo del paciente. Una forma farmacéutica de liberación controlada de orden cero puede mantener una concentración constante de API en el torrente sanguíneo de un paciente con menos dosis administradas al paciente de lo que sería necesario con las formas farmacéuticas convencionales de liberación por estallido, y esto podría mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

- 50 Otros API pueden requerir un perfil de liberación creciente, en donde la velocidad de liberación empieza relativamente baja y después aumenta en el transcurso de la liberación. La liberación creciente puede ser deseable para los API para los que el paciente desarrolla una tolerancia en el transcurso de la medicación. Un ejemplo de este tipo de API son los nitratos para el tratamiento de la angina de pecho. Otro tipo de API para los que la liberación creciente sería útil son los inhibidores de H-2, porque son absorbidos por el cuerpo más fácilmente en la porción superior del tracto gastrointestinal que en la porción inferior.

Otros API pueden requerir un perfil de liberación decreciente, en donde la velocidad de liberación empieza relativamente alta y después disminuye en el transcurso de la liberación. La liberación decreciente puede ser apropiada para los API en los que es deseable una dosis inicial alta seguida por una liberación más lenta. Un ejemplo de este tipo de tratamiento pueden ser los API para la artritis, donde inicialmente se necesita un alto nivel de API en sangre para eliminar el dolor y la rigidez matinales, seguido por niveles más bajos para mantener al paciente sin dolor durante el día.

La liberación de orden cero verdadero ha sido difícil de obtener con las formas farmacéuticas tradicionales. Para las formas farmacéuticas basadas en la erosión, el área superficial se hace más pequeña a medida que pasa el tiempo, y por lo tanto la velocidad de liberación del API se hace más lenta cuando la liberación avanza. Para las formas farmacéuticas basadas en la difusión, el área superficial es esencialmente constante, pero el API dentro de la forma farmacéutica no está disponible en suministro infinito, y por lo tanto la fuerza impulsora para la difusión del API fuera de la forma farmacéutica disminuye. Para ambos tipos de procesos, la tendencia habitual es que la velocidad de liberación disminuya a medida que pasa el tiempo.

Los investigadores han reivindicado la liberación de orden cero a partir de otras geometrías y formas farmacéuticas. Langer ha conseguido una liberación de orden cero en bloques delgados erosionables en la superficie de distribución uniforme del API. Kerc se ha aproximado a la liberación de orden cero utilizando una forma farmacéutica de tres fases en la que las diferentes fases se degradan a diferentes velocidades. Recientemente ha sido inventado por Odidi un dispositivo, que cuenta con un mecanismo osmótico de "empujar-tirar" como un medio para lograr una liberación de orden cero. También, otro método de administración de un API en una liberación de aproximadamente orden cero es un método en el que la forma farmacéutica utiliza un núcleo central cilíndrico hinchable cubierto con cubiertas insolubles que cubren las caras axiales del comprimido, pero no la circunferencia. Cuando se ingiere por el paciente, el núcleo del comprimido se hincha con el tiempo, manteniendo un área superficial constante del comprimido para liberación, dando lugar a una liberación de orden cero.

En general, todos estos diseños que intentan producir una liberación de orden cero tienen ambos, con respecto al rendimiento, así como a la complejidad de la fabricación. Además, algunas soluciones de la técnica anterior se limitan a una dosis relativamente pequeña de API, debido a la cantidad de espacio ocupado por otros componentes de la forma farmacéutica. Muchas de las formas farmacéuticas también han sido limitadas hasta el punto de no ser capaces de proporcionar un perfil de liberación arbitrario, sino que más bien se han diseñado esencialmente alrededor de un perfil de liberación muy específico con poca capacidad para ajustar dicho perfil de liberación.

Por consiguiente, sería deseable proporcionar formas farmacéuticas, tales como formas farmacéuticas basadas en la erosión, capaces de proporcionar una liberación de orden cero, y también, en general, capaces de proporcionar cualquier perfil de liberación deseado, tal como liberación creciente o liberación decreciente. También sería deseable proporcionar métodos asociados de fabricación. También sería deseable proporcionar una metodología generalizada para diseñar tales formas farmacéuticas que permita que se alcance el perfil de liberación deseado con una cantidad mínima de repetición por prueba y error de diseños de formas farmacéuticas.

A partir del documento US 4.289.795 A, se conoce un método para preparar una preparación constituida por cuerpos que comprenden un componente activo en concentración decreciente hacia la superficie de los cuerpos. El método comprende recubrir una partícula con una composición que comprende el componente activo en una operación continua de recubrimiento por lo cual la concentración del componente activo disminuye. El componente activo puede ser un fármaco, un pesticida o un agente que tenga algún otro efecto.

Las formas farmacéuticas sólidas de liberación sostenida que tienen una distribución de ingrediente activo no uniforme que proporciona una liberación de orden cero del ingrediente activo son conocidas a partir del documento EP 0 111 1444 A1.

#### **Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona un comprimido de liberación controlada según la reivindicación 1. La descripción describe además métodos de fabricación de tales formas farmacéuticas por impresión tridimensional, incluyendo la compresión del comprimido después de la impresión tridimensional. La descripción describe además métodos para diseñar tales comprimidos. Los perfiles de liberación de las distribuciones no uniformes de la concentración de API se pueden predecir basándose en experimentos simples con formas farmacéuticas de concentración uniforme. En la siguiente descripción detallada, una "forma farmacéutica" según la invención es un comprimido.

#### **Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos**

La descripción se ilustra utilizando las siguientes figuras, en las que:

La Figura 1 es una ilustración esquemática de los términos geométricos utilizados en la presente memoria.

Las figuras 2A y 2B ilustran formas farmacéuticas expuestas a un líquido que las rodea.

- Las Figuras 3A y 3B ilustran una forma farmacéutica según una realización de la presente invención que tiene regiones interiores anidadas y que tiene una forma geométrica cilíndrica con liberación desde todas las superficies.
- La Figura 4 ilustra una sección transversal de una forma farmacéutica que tiene una forma geométrica esférica con regiones anidadas.
- 5 La Figura 5 ilustra una forma farmacéutica de un ejemplo que tiene regiones interiores anidadas y que tiene una forma geométrica cilíndrica con liberación solamente desde las superficies curvas del cilindro.
- La Figura 6A ilustra una sección transversal de la figura 5 a lo largo de la línea 6A-6A. La Figura 6B ilustra un gráfico del radio de cada región interior de la forma farmacéutica de la figura.
- La Figura 7 ilustra una sección transversal de la forma farmacéutica de la figura 5 a lo largo de la línea 7-7.
- 10 La Figura 8 ilustra el procedimiento básico de impresión tridimensional (3DP) según la técnica anterior.
- La Figura 9 ilustra la operación básica de un cabezal de impresión de chorro continuo con carga y deflexión según la técnica anterior.
- La Figura 10 ilustra un cabezal de impresión de chorro continuo con carga y deflexión adecuado para la práctica de la presente invención según la técnica anterior.
- 15 La Figura 11 ilustra la compresión uniaxial de una forma farmacéutica después de que la forma farmacéutica ha sido fabricada por impresión tridimensional según una solicitud también en tramitación.
- La Figura 12 es un diagrama de flujo de un modelo analítico que se puede usar para predecir el perfil de liberación de formas farmacéuticas.
- 20 La Figura 13 es un diagrama de flujo de un método de diseño de una forma farmacéutica para conseguir un perfil de liberación deseado.
- La Figura 14 ilustra una forma farmacéutica después de 30 minutos de inmersión en un líquido, que muestra la formación de una capa de gel en la superficie de la forma farmacéutica.
- La Figura 15 ilustra gráficamente la posición del frente sólido/hidratación en función del tiempo, para la forma farmacéutica de la figura 14.
- 25 La Figura 16 ilustra gráficamente los perfiles de liberación determinados experimentalmente de formas farmacéuticas de diclofenaco sódico producidas convencionalmente (composición uniforme o libre de gradiente) con relaciones variables de lactosa y HPMC, con liberación desde todas sus superficies.
- La Figura 17 ilustra gráficamente una comparación entre los datos de la figura 16 y un ajuste de la curva utilizando un valor apropiado de la constante de velocidad de liberación.
- 30 La Figura 18 ilustra gráficamente las constantes de velocidad de liberación para erosión o degradación radial en función de la concentración de diclofenaco sódico en la forma farmacéutica.
- La Figura 19 ilustra gráficamente para una concentración de diclofenaco sódico, una comparación entre el perfil de liberación medido y el perfil de liberación previsto mediante un modelo con una constante de velocidad de ajuste óptimo.
- 35 La Figura 20 ilustra gráficamente los perfiles de liberación de diclofenaco sódico medidos y previstos para formas farmacéuticas cilíndricas de liberación radial que tienen el diseño de las figuras 6A, 6B y 7, para dos composiciones diferentes de material a granel de la forma farmacéutica.
- La Figura 21 ilustra gráficamente el perfil de liberación previsto desde una forma farmacéutica cilíndrica de liberación radial que tiene una distribución de concentración de API que es una aproximación paso a paso a una distribución  $1/r$ .
- 40 La Figura 22 ilustra la construcción geométrica de una forma farmacéutica cilíndrica de liberación radial que tiene una distribución de concentración de API que es una aproximación paso a paso a una distribución  $1/r$ , y que tiene además una región más interior inerte.
- La Figura 23 ilustra la distribución geométrica de concentración de API de la forma farmacéutica de la figura 22 a lo largo de la línea 23-23.
- 45 La Figura 24 ilustra gráficamente el perfil de liberación previsto de la forma farmacéutica ilustrada en las figuras 22 y 23.

La Figura 25 ilustra un esquema de una forma farmacéutica cilíndrica que tiene cinco regiones anidadas que es de liberación 3-D, es decir, liberación desde todas las superficies.

La Figura 26 ilustra gráficamente la liberación medida y prevista de diclofenaco sódico de la forma farmacéutica de liberación 3D de la figura 25 en función del tiempo.

5 La Figura 27 es un esquema de una forma farmacéutica del ejemplo 10 que tiene regiones anidadas y que tiene también regiones recubiertas que contienen API que no están anidadas.

La Figura 28 ilustra gráficamente una representación de liberación instantánea teóricamente prevista para la forma farmacéutica de la figura 27 que contiene clorfeniramina maleato.

10 La Figura 29 ilustra gráficamente la representación de liberación acumulativa teóricamente prevista para la forma farmacéutica de la figura 27 que contiene clorfeniramina maleato.

La Figura 30 ilustra gráficamente la liberación instantánea tanto medida como prevista para la forma farmacéutica de la figura 27 que contiene clorfeniramina maleato.

La Figura 31 ilustra gráficamente la liberación acumulativa tanto medida como prevista para la forma farmacéutica de la figura 27 que contiene clorfeniramina maleato.

15 La Figura 32 ilustra gráficamente la liberación instantánea tanto medida como prevista para la forma farmacéutica de la figura 27 que contiene diclofenaco sódico.

La Figura 33 ilustra gráficamente la liberación acumulativa tanto medida como prevista para la forma farmacéutica de la figura 27 que contiene diclofenaco sódico.

#### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a comprimidos de liberación controlada fabricados por impresión tridimensional como se define en la reivindicación.

#### Diseño de velocidades de liberación

25 La liberación del Ingrediente Farmacéutico Activo (API) de muchas formas farmacéuticas puede ser descrita dando por supuesto que la velocidad de liberación instantánea del API está relacionada con el área superficial exterior instantánea de la forma farmacéutica y con la concentración de API en la superficie de la forma farmacéutica. Estas suposiciones se aplican más específicamente a las formas farmacéuticas erosionables, en las que la forma farmacéutica pierde masa y se hace más pequeña a medida que avanza el tiempo, pero también se podrían aplicar a las formas farmacéuticas que operan bajo otros mecanismos de liberación o la combinación o combinaciones de mecanismos de liberación que al menos satisfacen aproximadamente estas suposiciones. Por ejemplo, el proceso cinético global podría ser meramente erosión o podría incluir disolución, hinchazón, reacción química de un polímero hospedante, etc., o una combinación de más de uno de estos fenómenos individuales que en última instancia llevan a la degradación de la superficie del material de la forma farmacéutica, siempre que el proceso global se pueda describir por las suposiciones anteriores. Las relaciones analíticas que describen la cinética de liberación de API desde cilindros infinitos bajo estas suposiciones han sido derivadas por Hopfenberg. En el análisis de Hopfenberg, el proceso cinético global se caracteriza utilizando una constante de velocidad,  $k_0$ .

35 El análisis considera la sección transversal de un cilindro perpendicular al eje del cilindro. El cilindro se supone que sufre una erosión o degradación en la superficie, y la superficie retrocede según

$$\frac{dr}{dt} = -\frac{k_0}{C_0} \quad (\text{Ecuación 1})$$

40 Para esta situación, la cantidad normalizada de API o aditivo liberado de la forma farmacéutica en función del tiempo es

$$\frac{Q}{Q_T} = 1 - \left( 1 - \frac{k_0 t}{C_0 r_0} \right)^2 \quad (\text{Ecuación 2})$$

45 En esta ecuación  $k_0$  es la constante de velocidad, que se puede medir en  $\text{mg}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$ ,  $C_0$  es la concentración inicial de API dentro de la forma farmacéutica (que se supone que es uniforme y constante), que puede ser medida en  $\text{mg}/\text{cc}$ , y  $r_0$  es el radio inicial de la forma farmacéutica cilíndrica, que se puede medir en  $\text{cm}$ . En la constante de velocidad y en la concentración, las unidades "mg" se refieren a la cantidad de API. Se puede utilizar también cualquier otro

5 conjunto consistente de unidades. Q es la cantidad acumulativa de API o aditivo similar, liberada desde el inicio de la liberación hasta un tiempo t. Q<sub>T</sub> es la cantidad total de API o aditivo similar, disponible para ser liberada de la forma farmacéutica. El tiempo t es el tiempo medido desde el inicio de la exposición al líquido, y se acepta que tenga valores entre 0 y el tiempo que tarda la forma farmacéutica en desaparecer por completo (lo que para el caso cilíndrico unidimensional se define como radio igual a cero).

10 Este modelo, sin embargo, es solamente unidimensional, describiendo sólo la liberación radial del API, y no considera la posible liberación de API desde las superficies superior o inferior de una forma farmacéutica cilíndrica. En consecuencia, Katzhendler et al. han desarrollado un modelo de dos dimensiones más detallado para describir la liberación del API de formas farmacéuticas erosionables o degradables que son cilindros circulares que sufren erosión o degradación superficial en todas sus superficies. El modelo comienza a partir de la ecuación de Hopfenberg (6.1) y después se modifica para tener en cuenta las dos direcciones de liberación, radial y axial. Usando este modelo, Katzhendler fue capaz de predecir satisfactoriamente la liberación de amoxicilina a partir de formas farmacéuticas que consisten en dos grados diferentes de viscosidad de HPMC.

15 En el modelo de Katzhendler, la cinética de liberación del API desde formas farmacéuticas cilíndricas erosionables se analiza utilizando dos coordenadas: r, radial, y h, axial. En la dirección radial, se supone que el frente de erosión, cuya localización se representa por la coordenada r, se mueve radialmente hacia dentro perpendicular a la superficie local con una velocidad constante. Esta velocidad es igual a una constante de erosión radial, k<sub>r</sub>, dividida por la concentración de API de una forma farmacéutica, C<sub>o</sub> (que se supone que es uniforme y constante).

$$\frac{dr}{dt} = -\frac{k_r}{C_o} \quad \text{(Ecuación 3)}$$

20 Una ecuación similar se establece para la coordenada axial, h, utilizando la constante de erosión axial, k<sub>h</sub>, y puesto que la erosión se produce en dos superficies, se incluye un factor de 2:

$$\frac{dh}{dt} = -2\frac{k_h}{C_o} \quad \text{(Ecuación 4)}$$

Por integración con respecto al tiempo, y sustitución de las condiciones iniciales, se obtienen las siguientes relaciones para r y h:

$$25 \quad r(t) = r_o - \frac{k_r t}{C_o} \quad \text{(Ecuación 5)}$$

$$h(t) = h_o - 2\frac{k_h t}{C_o} \quad \text{(Ecuación 6)}$$

La cantidad normalizada de API liberada de la forma farmacéutica con el tiempo, Q/Q<sub>T</sub>, viene dada por:

$$\frac{Q}{Q_T} = 1 - \frac{\pi r^2 h}{\pi r_o^2 h_o} \quad \text{(Ecuación 7)}$$

30 Sustituyendo las ecuaciones (5) y (6) en la expresión anterior (Ecuación 7), se obtiene una nueva expresión, similar a la ecuación de Hopfenberg (Ecuación 2):

$$\frac{Q}{Q_T} = 1 - \left(1 - \frac{k_r t}{C_o r_o}\right)^2 \left(1 - \frac{2k_h t}{C_o h_o}\right) \quad \text{(Ecuación 8)}$$

La ecuación 8 describe la liberación del API desde una forma farmacéutica cilíndrica de extremos planos que se erosiona en todas sus superficies. Si se supone, además, que las constantes de velocidad de erosión en las direcciones radial y vertical son similares, es decir, k<sub>r</sub> ≈ k<sub>h</sub> ≈ k<sub>o</sub>, entonces la ecuación 8 se puede simplificar aún más:

$$\frac{Q}{Q_T} = 1 - \left(1 - \frac{k_o t}{C_o r_o}\right)^2 \left(1 - \frac{2k_o t}{C_o h_o}\right)$$

(Ecuación 9)

En el uso de esta ecuación, t se pretende que tenga valores que varían desde cero al comienzo de la exposición al líquido, hasta un tiempo final que se determina por cualquier dimensión (radial o axial) de la forma farmacéutica que llega a cero en primer lugar.

5 Un objetivo frecuente en la dosificación de liberación controlada es producir una liberación de orden cero, es decir, una velocidad de liberación constante. Para hacerse una idea de cómo alcanzar esta situación, es conveniente considerar una geometría cilíndrica que libera sólo en la dirección radial, ya que esta es unidimensional y por lo tanto fácilmente manejable analíticamente. (Las envolturas esféricas tendrían que ser también unidimensionales, pero implicaría mayores dificultades prácticas en la fabricación y sobre todo en la compresión de las formas). El modelo de Hopfenberg se puede utilizar para derivar la que sería la distribución ideal de la concentración de API en función del radio para alcanzar una velocidad de liberación constante en función del tiempo. Se supone que la velocidad de erosión/degradación de la superficie radial de un cilindro de este tipo, en unidades de longitud/tiempo, es independiente del radio en el que la erosión/degradación tiene lugar, y también es la misma en todas partes a lo largo de la longitud del cilindro. Para el caso de la erosión desde el perímetro de un cilindro circular, el volumen incremental erosionado se ilustra en la figura 1.

Se puede ver que el volumen incremental del material erosionado (por unidad de longitud) es  $2 * \pi * r * dr$ , y el API liberado es  $C * 2 * \pi * r * dr$ . Un sistema de liberación de orden cero, o un sistema con una velocidad de administración de API constante, se obtiene cuando la distribución del API complementa la no uniformidad volumétrica de las capas que se erosionan. El incremento radial dr se supone constante para incrementos de tiempo constantes. Por lo tanto, el criterio para alcanzar la velocidad de liberación constante es que C, la concentración local de API, debe ser proporcional a  $1/r$ . La velocidad de liberación de API será una constante si y sólo si la distribución inicial de API, C (r), tiene la forma

$$C(r) \sim \frac{1}{r}$$

(Ecuación 10)

donde r es la coordenada radial de una localización determinada.

25 Para una forma farmacéutica cilíndrica de extremos planos que libera API de todas sus superficies, lo que es una situación bidimensional, no hay disponible una predicción analítica tan sencilla. Se puede hacer una derivación similar para una forma farmacéutica esférica, y esto indica que para una esfera la dependencia de la concentración ideal prevista para dar una liberación de orden cero es una concentración cuya dependencia del radio es de la forma

$$C(r) \propto \frac{1}{r^2}$$

(Ecuación 11)

30 Entre las configuraciones útiles de las formas farmacéuticas están las formas cilíndricas. De acuerdo con estos conceptos, las formas farmacéuticas cilíndricas para un perfil de liberación de orden cero u otro perfil de liberación, se pueden diseñar con cualquiera de dos geometrías que describen su liberación, es decir, liberación radial o liberación 3-D. Para cada caso, las figuras 2A y 2B ilustran qué superficies de la forma farmacéutica están expuestas a los fluidos corporales o fluidos de disolución. La liberación 3-D es el tipo de liberación que se experimenta si no se toman medidas especiales de diseño para evitar la liberación en lugares específicos, es decir, si todas las superficies expuestas de la forma farmacéutica 210 estuvieran expuestas al fluido corporal o fluido de disolución y por lo tanto fueron capaces de liberar el API.

Por otro lado, se puede desear la liberación radial, y hay dos modos de conseguirlo. Un modo es hacer el cilindro mucho más largo que su radio para que el área de superficie curva sea mucho más grande que el área de superficie del extremo. Las formas cilíndricas se pueden describir por una relación de aspecto, que es una relación de la longitud al radio, y las formas farmacéuticas cilíndricas de la presente invención se pueden diseñar con cualquier relación de aspecto. Sin embargo, los cilindros con una relación grande de longitud a radio pueden no ser convenientes en cuanto a facilidad de tragar (en el caso de formas farmacéuticas orales) o por otras razones prácticas.

45 Por consiguiente, otro modo de conseguir la liberación radial se ilustra en la figura 2B e incluye una forma farmacéutica de configuración tal como cilíndrica que se puede fabricar teniendo una porción 220 de liberación de API que se expone al fluido corporal o fluido de disolución y teniendo también las cubiertas de los extremos 240 y 242, unidas a la porción 220 de liberación de API, que son resistentes a liberar el API o que son sustancialmente más lentas para erosionarse o degradarse que lo es la porción 220 de liberación del API de la forma farmacéutica.

Esto deja las superficies laterales curvas expuestas a ser erosionadas o degradadas, a la vez que se evita el contacto del fluido corporal o fluido de disolución con cualquiera de las superficies de los extremos de la porción 220 de liberación de API de la forma farmacéutica. Otras configuraciones de las formas farmacéuticas son posibles también de acuerdo con la presente descripción, incluyendo formas rectangulares prismáticas y esféricas, como se expone aquí en otro lugar.

#### Diseño interior de las formas farmacéuticas

Además, según estos conceptos, las formas farmacéuticas se pueden diseñar para tener múltiples regiones interiores, teniendo cada región su propia concentración respectiva de API. En tal forma farmacéutica que tiene múltiples regiones interiores, cada región respectiva puede tener una concentración regional de API que es diferente de la concentración de API de la región o regiones adyacentes a ella. La concentración de API de las regiones individuales en general es distinta de cero. Uno de los últimos ejemplos en la sección de Ejemplos describe un diseño de forma farmacéutica no completamente anidada (no incluida en la invención), mientras que muchos otros ejemplos en la presente memoria describen diseños de formas farmacéuticas anidadas.

La forma farmacéutica se diseña de tal modo que las regiones liberan en sucesión cronológica, definiendo de este modo un perfil de liberación. La liberación de las regiones en sucesión cronológica se alcanza por un diseño tal que las regiones destinadas a la liberación más tardía se bloquean del acceso a los fluidos corporales o fluidos de disolución por una región de prevención de la liberación al menos alguna de las cuales, desaparece eventualmente debido a la erosión/degradación. Esto da como resultado un diseño que tiene regiones que están anidadas sucesivamente una dentro de otra. El anidamiento es la situación en la que una región dada tiene todas sus superficies en contacto con una región que se disuelve antes. El anidamiento se puede realizar también, en un ejemplo que no está incluido en la invención, si una región tiene alguna de sus superficies en contacto con una región que se disuelve antes y el resto de sus superficies en contacto con una región que sustancialmente no se disuelve (aproximadamente insoluble o extremadamente lenta para disolverse). Ambas situaciones se ilustran más adelante en esta memoria.

Además, de acuerdo con este concepto de liberación en sucesión cronológica desde varias regiones, se puede entender que las regiones pueden estar dispuestas, dimensionadas y fabricadas de tal modo que una región particular desaparece (debido a la erosión, degradación, etc.) aproximadamente al mismo tiempo en todas partes alrededor de la forma farmacéutica.

En esta situación, la forma farmacéutica se puede diseñar de tal manera que las múltiples regiones interiores con sus respectivas concentraciones de API forman una aproximación paso a paso de una distribución continua de API tal como puede ser sugerido por una predicción analítica.

El diseño sucesivamente anidado de la presente invención se ilustra adicionalmente utilizando la geometría cilíndrica con liberación 3-D. La figura 3 ilustra una forma farmacéutica de la presente invención que tiene una forma cilíndrica con extremos planos y está expuesta al líquido circundante en todas sus superficies y es capaz de liberar el API desde todas sus superficies. La figura 3 ilustra formas anidadas concéntricamente. La forma farmacéutica de liberación de la figura 3 puede comprender una pluralidad de regiones anidadas, estando cada región completamente rodeada en todas las direcciones por la región inmediatamente exterior a ella. Hay una región más interior, y cuatro regiones adicionales, estando configurada cada región excepto la región más interior de tal manera que rodea la región más interior y cualquier otra región localizada interiormente de la región. Cada región puede tener su propia concentración regional respectiva de API que es diferente de la concentración de API en la región o regiones adyacentes.

La figura 3 muestra cinco regiones anidadas. La región más interior 335 está rodeada en todas las direcciones por una región próxima 334, que a su vez está rodeada por otra región 333, que a su vez está rodeada por todavía otra región 332, que a su vez está rodeada por la región más exterior 331. En la geometría cilíndrica ilustrada en la figura 3, la región más interior 335 tiene dimensiones sólidas en las dimensiones radial y axial y entonces todas las demás regiones tienen un espesor de pared en dirección axial ( $th_1, th_2, th_3, th_4$ ) y un espesor de pared radial ( $tr_1, tr_2, tr_3, tr_4$ ).

Esta forma farmacéutica, cuando se sumerge en un fluido corporal o fluido de disolución, puede tener una velocidad a la que la característica determinante de la liberación de la forma farmacéutica retrocede en la dirección radial, y una velocidad a la que la característica determinante de la liberación de la forma farmacéutica retrocede en la dirección axial. (El ejemplo 1 explica que la velocidad de recesión se puede referir lo más apropiadamente a la velocidad de recesión a la que una característica determinante de la liberación de la forma farmacéutica, tal como el frente sólido/hidratación, retrocede en una dirección particular. En un sistema de material relativamente sencillo, la característica determinante de la liberación podría ser simplemente la superficie).

En el diseño de una tal forma farmacéutica puede ser deseable que una región dada deba desaparecer y una región próxima deba empezar a ponerse en contacto con el líquido que la rodea a la vez que está, lo más cerca posible, simultáneamente en todas partes alrededor de la superficie de la forma farmacéutica. Por consiguiente, la forma farmacéutica puede ser diseñada de tal manera que, tanto en la dirección radial como en la dirección axial, el espesor de la región en una dirección dada, dividido por la velocidad de recesión superficial en esa dirección, tiene

un valor que es igual al correspondiente valor para cualquier otra dirección. En muchos casos, la velocidad de recesión de la superficie se considera que es idéntica para todas las direcciones. Si este es el caso, esto implica que la forma farmacéutica puede ser diseñada de tal manera que el espesor de la pared de una región individual puede ser el mismo en todas las direcciones, por ejemplo, en una geometría cilíndrica, el espesor de la pared radial iguala al espesor de la pared axial. Las mismas consideraciones se aplican también a otras formas y otros números de dimensiones.

Además del diseño cilíndrico de la forma farmacéutica ilustrado en la figura 3, una forma farmacéutica también puede ser fabricada en la forma de un prisma rectangular. Si tal forma farmacéutica se construye para liberación en 3-D, es decir, liberación desde todas las superficies de la forma farmacéutica, cada región prismática rectangular puede estar rodeada en todas las direcciones por otra región prismática rectangular exterior a ella. Esto se ilustra en la figura 25 para el caso en que hay cinco regiones anidadas. En este caso la forma farmacéutica y cada región individual dentro de ella debe tener tres dimensiones ortogonales individuales y cada región individual, excepto la región más interior, debe tener un espesor de pared para cada una de esas direcciones. En ese caso, puede ser deseable para satisfacer la condición en todas las direcciones que el espesor local de la pared dividido por la velocidad local de recesión de la superficie tenga un valor que sea el mismo para todas las direcciones. En el caso simple de velocidad uniforme de recesión de la superficie, esto implica espesores de pared uniformes en estas tres direcciones.

Una forma farmacéutica puede tener también la forma de una esfera, como se ilustra en sección transversal en la figura 4. La figura 4 ilustra esferas concéntricas de tamaño decreciente anidadas una dentro de otra. En esta realización, la esfera más grande 420 tiene cuatro esferas más pequeñas dentro de la misma, a saber, 430, 440, 450 y 460. Las esferas ilustradas en la figura 4 de tamaño decreciente son de tal modo que la distancia entre las capas límites es aproximadamente igual. Alternativamente, el espesor de la capa límite puede ser más delgado, más grueso o variable. Alternativamente, la configuración de la forma farmacéutica puede ser un elipsoide, en cuyo caso las regiones anidadas deben ser envolturas esféricas (anillos esféricos) o envolturas elipsoidales.

En una forma farmacéutica fabricada por impresión tridimensional, como se describe en otra parte de esta memoria, debe haber capas dentro de la forma farmacéutica al menos durante algunas fases de la impresión tridimensional, que corresponden a las capas en las que se deposita el polvo durante la impresión tridimensional, aunque estas capas pueden ser o pueden no ser detectables en el producto terminado. En la dirección de construcción, es decir, la dirección en la que se añaden las capas, el espesor de pared de una región individual está obligado a ser o bien el espesor de una capa 3DP o un múltiplo entero del espesor de una capa 3DP, porque una capa 3DP sólo puede tener una composición a través de su espesor de capa en la dirección de construcción.

Por lo tanto, el espesor de pared correspondiente a la dirección de construcción 3DP, que para la orientación ilustrada es la dirección axial de la forma farmacéutica cilíndrica o una de las tres direcciones principales mutuamente ortogonales de una forma farmacéutica prismática rectangular, puede ser restringido a ser o bien el espesor de una capa 3DP o un múltiplo entero del espesor de una capa 3DP. Por consiguiente, el espesor o espesores de la otra pared o paredes de la forma farmacéutica también puede ser restringido a tener la misma dimensión del espesor de pared en la dirección de construcción, que es o bien el espesor de la capa 3DP o un múltiplo entero del espesor de la capa 3DP. Aunque en la impresión en tres dimensiones es típico utilizar espesores iguales de capa 3DP en todo un trabajo de impresión, esto no es absolutamente necesario y sería posible utilizar espesores de capa desiguales, si se desea, en diferentes capas de un trabajo de impresión 3DP, con el fin de permitir más libertad en el dimensionado de las regiones individuales de la forma farmacéutica. El uso de espesores de capa desiguales debe requerir a su vez otros ajustes en los parámetros de impresión para corresponder a las variaciones en el espesor de capas individuales.

Alternativamente, es posible también que los diferentes espesores de la pared de las regiones que tienen dos espesores de pared no puedan ser elegidos con vistas a la desaparición simultánea de todas las superficies de una región. Por ejemplo, es posible que una forma farmacéutica pueda ser dispuesta, dimensionada y fabricada de tal manera que una región dada desaparezca en algunas de sus superficies expuestas en un tiempo determinado y desaparezca en otras de sus superficies expuestas en un tiempo diferente. Una forma farmacéutica puede estar diseñada deliberadamente con espesores de pared desiguales en diferentes direcciones de cualquier región dada. Las formas farmacéuticas cilíndricas tienen dos espesores de pared diferentes que podrían ser seleccionados de forma independiente.

Las regiones de una forma farmacéutica cilíndrica pueden ser dimensionadas de tal manera que las superficies axiales de una región podrían desaparecer ellas mismas y dar como resultado que el frente de erosión/degradación entre en la siguiente región en la dirección axial, mientras que las superficies radiales de una región todavía están liberando el API desde esa región. El orden opuesto (superficies radiales que desaparecen antes que las axiales) es igualmente posible, por supuesto. Las formas farmacéuticas prismáticas rectangulares tienen tres espesores de pared que podrían ser seleccionados de forma independiente, para realizar cambios de manera similar en diferentes tiempos. Tal diseño puede proporcionar más puntos de cambio en el perfil de liberación que simplemente el número de regiones, y por lo tanto puede proporcionar un perfil de liberación más suave que el que se puede predecir a partir de una forma farmacéutica cuyas regiones discretas desaparecen simultáneamente todas alrededor de una

región dada. Esto podría ser útil, en particular para las formas farmacéuticas que tienen un número bastante pequeño de regiones. El hecho de que en ciertas direcciones un espesor de pared podría tener que ser un número entero de capas 3DP significa que algunos espesores de pared podrían tener que ser ajustados desde una dimensión preferida y por esa razón pueden no ser capaces de ser diseñados para desaparecer simultáneamente con algún otro espesor de pared.

Otra posibilidad es diseñar la forma farmacéutica según un criterio relativo a las áreas de superficie de las regiones individuales y las concentraciones regionales de API de las regiones individuales, como se describe en uno de los ejemplos. Esto podría determinar el espesor de ciertas paredes y podría no permitir la igualdad de espesores de pared.

Todavía otra posibilidad es una forma farmacéutica cuyas regiones tienen espesores de pared que varían de una manera continua y que por lo tanto desaparecen gradualmente, de tal manera que la localización de la desaparición se mueve gradualmente alrededor de una región dentro de la forma farmacéutica. Esto proporcionaría un grado aún mayor de suavizado de un perfil de liberación de una forma farmacéutica que podría ser fabricada con regiones discretas. Una manera de lograr un espesor de pared con una variación continua sería con una región que es anular, definida por dos límites que son circulares pero que están situados excéntricamente uno con respecto al otro. Una variación continua similar del espesor de pared se podría lograr también con otras formas.

Las formas farmacéuticas acabadas de describir liberan desde todas sus superficies. Una forma farmacéutica que no entra en la invención también puede ser construida de tal manera que libere desde menos de la totalidad de sus superficies. Por ejemplo, una forma farmacéutica cilíndrica puede ser obligada a liberar esencialmente sólo en la dirección radial, lo que hace el modelado y el análisis esencialmente unidimensionales y por lo tanto más manejables.

Tal forma farmacéutica se muestra en la figura 5 y en sección transversal en las figuras 6A y 6B. Con el fin de evitar la liberación del API desde las superficies de los extremos, dicha forma farmacéutica 600 puede incluir cubiertas en los extremos 610 y 612. Entre las dos cubiertas de los extremos 610 y 612 puede haber una porción central 620. Las cubiertas de los extremos 610 y 612 pueden ser de tal modo que, tras la exposición a un líquido, pueden ser no erosionables o al menos sustancialmente menos erosionables que las regiones de la porción central 620 de la forma farmacéutica. Las cubiertas de los extremos 610 y 612 pueden estar construidas de tal modo que estén libres de API. Al menos algo de la porción central 620 puede contener API.

En las figuras 5 y 6, el número de regiones ilustradas en la porción central 620 de la forma farmacéutica es cinco. La porción central 620 de la forma farmacéutica puede comprender una región más interior 635 que se extiende entre las dos cubiertas de los extremos 610 y 612, rodeado de otra región 634 que también se extiende entre las dos cubiertas de los extremos 610 y 612 y en torno a la primera región 635, y siguientes regiones 633, 632 y 631 continuando en un modelo de anidamiento similar. Cada región puede tener su propia concentración respectiva de API que es diferente de la concentración de API de cualquiera de las regiones que son adyacentes a la región. La concentración de API de cada región puede ser en general no cero, excepto que la región más interior o bien puede contener una concentración finita de API o puede contener sustancialmente concentración cero de API (o de al menos un API), y también es posible para alguna de las otras regiones tener concentración cero de API si se desea.

En cualquiera de estas geometrías, las concentraciones de API de las respectivas regiones se pueden elegir para dar un perfil de liberación deseado ya que las regiones están expuestas y liberan sus contenidos sucesivamente. Según la invención, el perfil de liberación deseado es aproximadamente de orden cero. En particular, las concentraciones regionales forman un modelo que va aumentando monótonamente cuando se va desde la parte exterior de la forma farmacéutica hasta la más central o porción a erosionar en último lugar de la forma farmacéutica.

La figura 7 es una sección transversal de la dosis de la figura 5 a lo largo de la línea 7-7 e ilustra un conjunto de regiones de tal modo que la concentración regional de API aumenta monótonamente desde la más exterior a la más interior de las cinco regiones discretas anidadas. Del mismo modo, pero sin estar incluido en la invención, la concentración regional puede disminuir monótonamente cuando se va desde la porción exterior de la forma farmacéutica hasta la porción más central o porción a erosionar en último lugar de la forma farmacéutica (entendiendo que la región más interior puede contener API o estar libre de API). Se proporcionan más detalles en los ejemplos. También es posible crear distribuciones de concentración de API de regiones anidadas que son más complicadas que las distribuciones monótonas. Tales distribuciones que no entran en la invención se pueden utilizar para proporcionar perfiles de liberación que son más complicados que los perfiles de liberación de orden cero o crecientes o decrecientes mencionados. Si hay más de un API puede tener cada uno, diferentes perfiles de liberación individuales.

Una forma farmacéutica prismática rectangular también puede ser construida con extremos recubiertos, si se desea, de tal modo que hay ciertas superficies que no retroceden ni liberan el API. En este caso cada región está rodeada por la región exterior a ella a excepción de los extremos de las regiones que pueden tocar las cubiertas de los extremos de modo similar a lo que ya se ha ilustrado para una forma farmacéutica cilíndrica con cubiertas en los extremos. Consideraciones similares se aplican a cualquier otro diseño de forma farmacéutica.

Cada región tiene uno o más espesores de pared que la describen, y cada región tiene también dimensiones globales que describen las dimensiones exteriores de la región (tal como una dimensión axial global y un diámetro o radio global, en el caso de regiones cilíndricas). El espesor o espesores de las paredes regionales se pueden elegir de tal manera que sean pequeños en comparación con la dimensión o dimensiones totales de la región particular, tal como menos de un tercio de la dimensión global de la región particular. Si se hace esto se puede asegurar que el área de superficie de la región no cambia en una fracción muy grande durante la liberación desde esa región, desde el comienzo de la erosión/degradación de esa región hasta el final de la erosión/degradación de esa región. Esto, a su vez, ayuda para alcanzar la liberación de orden cero. Esto no es necesario, sin embargo.

Se verá en los ejemplos que, utilizando los diseños de la presente invención con todas las regiones, incluyendo la región más interior que contiene el API, es posible conseguir una liberación que está próxima a orden cero (velocidad constante), excepto que cerca del final de la liberación puede haber una desviación de este ideal porque la velocidad de liberación presenta una disminución durante un breve periodo de tiempo poco antes de la desaparición de la forma farmacéutica. Esta ligera desviación del orden cero se produce porque como la región más interior se erosiona o degrada, teniendo lo que se puede suponer que es una concentración uniforme de API en todo su volumen, esta región más interior experimenta una disminución del área superficial sin un aumento compensatorio de la concentración de API. Esto causa una liberación decreciente con el tiempo durante las últimas porciones de la liberación desde la región más interior. Esta experimentación de una disminución sustancial en el área superficial durante la liberación desde una región particular está en contraste con lo que se experimenta con las regiones de pared delgada anidadas, para las cuales el área superficial puede ser aproximadamente constante durante el tiempo en que cualquier región o envoltura individual está siendo erosionada o degradada y para las cuales la concentración regional de API se puede ajustar para que coincida con el área superficial regional. Cuando se acerca mucho al centro de la forma farmacéutica, tal como en la región más interior, lo que a efectos de lograr una liberación de orden cero sería necesario para tener la mayor concentración de API, hay una limitación práctica porque no es posible que la concentración de API sea infinita como sería necesario por la sugerencia teórica (Ecuación 10).

Por consiguiente, si es una preocupación primordial el que la liberación del API esté muy próxima al orden cero, sería posible dejar la región más interior libre de API. En tal diseño que no está incluido en la invención, toda la liberación real de API se puede producir desde regiones cuya liberación está regida por el espesor de la pared de regiones con paredes relativamente delgadas y que por lo tanto pueden liberar de una manera que es muy próxima al orden cero (velocidad constante). En este diseño, la región más interior, debido a su comportamiento de liberación no ideal, puede ser fabricada simplemente para que no contenga ningún API, de modo que sus características de erosión/degradación simplemente no tienen importancia para los fines de liberación del API, porque ningún API está siendo liberado cuando la región más interior se erosiona/degrada. Tal inercia de la región más interior puede disminuir la capacidad global de portadora de API de la forma farmacéutica, en términos de la cantidad total de API que puede ser llenada en las dimensiones globales de la forma farmacéutica. Sin embargo, tal diseño todavía puede ser útil debido a su aproximación extremadamente próxima a la liberación de orden cero. Tal diseño puede ser el más adecuado para los API de dosis baja en los que no es crítico llenar la mayor cantidad posible de API en una forma farmacéutica. Por supuesto, un diseño de este tipo también puede ser útil para perfiles de liberación diferentes de un perfil de liberación meramente de orden cero.

La exposición realizada hasta ahora ha descrito formas farmacéuticas que tienen regiones discretas, siendo caracterizada cada región por su propia concentración de API que es diferente de la de las regiones vecinas, lo que resulta en una distribución de la concentración de API que se describe por etapas discretas. Es posible también que la concentración de API pueda variar con la posición de una manera que es algo más continua, es decir, en la que la variación no tiene etapas discretas bien definidas. Por ejemplo, la variación de la concentración de API podría ser de algún modo paso a paso, pero incluyendo algo de una transición gradual donde las etapas se encuentran una con otra, o la variación podría ser esencialmente un gradiente sin esencialmente ningún efecto intermedio, o de cualquier otra manera entre estas dos situaciones. Tales situaciones se pueden lograr o ajustar en función del espesor de la capa de polvo utilizada en el procedimiento de impresión 3DP, del espesor o espesores de la pared de las regiones individuales, y/o del parámetro de saturación utilizado durante la 3DP, tal como ajustando la situación de impresión de manera que se produzca una cantidad significativa de sangrado, como se describirá más adelante.

En cuanto a los materiales de construcción, el granel de la forma farmacéutica puede comprender un material excipiente farmacéutico que está sujeto a erosión o degradación tras la inmersión en un líquido tal como agua. Puede ser, por ejemplo, un material que forma un gel al exponerlo al agua. Un ejemplo de un material de este tipo que se puede usar en la práctica de la presente invención es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que es un polímero hidrófilo que es un excipiente farmacéutico bien caracterizado. El comportamiento de la HPMC cuando se expone al agua incluye la formación de una capa de gel en la superficie de agua-HPMC, como se describe adicionalmente en el ejemplo 1. El material a granel puede incluir además un adyuvante, tal como lactosa, el cual acelera la degradación de erosión o disolución del material a granel cuando se pone en contacto con un líquido, como se describe también en el ejemplo 1. Posibles materiales adyuvantes incluyen lactosa, otros azúcares, cloruro de sodio, otras sales, y en general otros materiales solubles en agua.

5 El API puede ser esencialmente cualquier API incluyendo los API que tienen algún grado de solubilidad en agua, que van desde muy solubles a sustancialmente insolubles. La forma farmacéutica puede incluir además una sustancia aglutinante que es adecuada para unir entre sí las partículas de polvo, tal como polivinilpirrolidona (PVP) o polímeros de metacrilato u otros polímeros, siempre y cuando la forma farmacéutica presente características de liberación del tipo descrito en la presente memoria.

#### Método de fabricación de la forma farmacéutica

La forma farmacéutica de la presente invención se fabrica por impresión tridimensional. La impresión tridimensional, descrita en la patente de Estados Unidos No. 5.204.055 y en otros sitios, ofrece la posibilidad de distribuir el API de modo no uniforme por toda una forma farmacéutica, lo que es útil para alcanzar los perfiles de liberación deseados.

10 La figura 8 ilustra el procedimiento de impresión tridimensional básico. Como se muestra en la figura 8, las gotas de un líquido aglutinante 940, 942 pueden ser dispensadas por los dispensadores 930, 932 sobre una capa de polvo 950 mediante una técnica similar a la de impresión de chorro de tinta. Los dispensadores se pueden mover mediante un aparato de control del movimiento que puede incluir carriles o ejes 910, 920. Se puede utilizar impresión de trama o impresión de vector, o ambas, en cualquier combinación. Las partículas de polvo se pueden unir entre sí por la  
15 acción del líquido aglutinante. Las capas de polvo posteriores se pueden depositar de forma secuencial y las gotas de líquido aglutinante se pueden dispensar hasta que se crea el objeto tridimensional deseado. El polvo no unido se apoya sobre las regiones impresas hasta que el artículo está suficientemente seco y entonces se retira el polvo no unido. Cuando se va a fabricar una forma farmacéutica por 3DP, el API puede estar contenido en el líquido aglutinante que se dispensa sobre el polvo de excipiente farmacéutico.

20 Un posible propósito del líquido aglutinante es transportar las sustancias deseadas, que pueden incluir los API disueltos o incluso en suspensión, hasta la capa de polvo 950, en lugares seleccionados y en cantidades seleccionadas. Otro posible propósito del líquido aglutinante es hacer que las partículas se unan entre sí. El líquido aglutinante puede cumplir además ambas de estas funciones o alguna parte de las mismas. La unión de las partículas puede ocurrir a través de uno cualquiera o más de varios mecanismos. Un mecanismo es que el líquido aglutinante pueda actuar como disolvente de al menos algo del material o polvo a granel, en cuyo caso el líquido disuelve realmente algo del polvo. Cuando el disolvente del líquido se evapora, las partículas se pueden resolidificar de tal manera que se unen entre sí. Otro posible mecanismo es que el líquido aglutinante simplemente se solidifica  
25 alrededor de las partículas sólidas o se solidifica de tal manera que se conecta a las partículas sólidas, uniéndose de este modo a las mismas. El líquido aglutinante puede contener una sustancia de unión disuelta que se deja atrás cuando la parte volátil del líquido aglutinante se evapora, y después de la evaporación de los volátiles, la sustancia ligante disuelta se puede solidificar alrededor de las partículas sólidas o se puede solidificar de tal modo que se conecta a las partículas sólidas, uniéndose de este modo las partículas sólidas entre sí. La sustancia disuelta puede ser una sustancia inorgánica o una sustancia orgánica de peso molecular bajo (no polimérica) o puede ser un polímero.

35 El líquido aglutinante puede ser dispensado sobre el polvo por uno cualquiera o más de varios tipos de cabezales de impresión o dispensadores. La figura 9 ilustra esquemáticamente un cabezal de impresión de chorro continuo con carga y deflexión. En dicho cabezal de impresión, una corriente continua de flujo accionado a presión puede fluir a través de un orificio y puede ser modulada utilizando un dispositivo de excitación situado ligeramente aguas arriba del orificio, lo que resulta en un fraccionamiento controlado en gotitas. Las gotitas individuales, se deja que viajen al  
40 lecho de polvo, o por el contrario se "atrapan" por un sistema que aplica una carga a las gotitas y después las desvía selectivamente a un sistema de recogida donde pueden ser recicladas.

La primera de estas etapas puede ser la modulación de la corriente. El fluido 1010 puede ser forzado a través de un actuador piezoeléctrico de tubo 1020 que puede ser accionado eléctricamente por un generador de función (no se muestra). El actuador piezoeléctrico 1020 de la presente invención puede funcionar por ejemplo a 30 a 60 KHz. La  
45 vibración mecánica introducida en la corriente de fluido puede inducir el fraccionamiento en gotitas, después de que el líquido sale del orificio 1030. El diámetro del orificio puede ser de aproximadamente 50 micrómetros.

Con el fin de que las gotitas sean controladas usando instrucciones de ordenador, las gotitas individuales se pueden cargar electrostáticamente. La corriente puede pasar entre dos placas de carga sustancialmente paralelas 1040, 1042 de tal manera que el fraccionamiento de la corriente en gotitas individuales 1050 tiene lugar entre las placas  
50 1040, 1042. Si la célula de carga está en "on", las gotitas 1050 pueden adquirir una carga electrostática justo antes o en el momento en que se desprenden de la corriente entre las placas. La corriente puede ser conectada a tierra para ayudar a esto. Las gotitas asumen la carga que tenía el fluido en la célula de carga en el momento del fraccionamiento de la gotita de la corriente. Aguas abajo del punto en el que las gotitas se desprenden de la corriente, las gotitas individuales se aíslan eléctricamente una de otra y retienen la carga que tenían en el momento de desprenderse de la corriente continua. La célula de carga está en "off" cuando las placas son neutras o sin carga.  
55 En esta situación, las gotitas 1050 que se separan del chorro permanecen neutras o sin carga.

Las gotitas 1060 que salen de la célula de carga pueden viajar entonces entre dos placas de deflexión aproximadamente paralelas 1070, 1072. Estas placas de deflexión pueden crear un campo electrostático entre ellas. Por ejemplo, una placa de deflexión puede transportar un voltaje sustancial y la placa opuesta puede estar

conectada a tierra. Las gotitas sin carga que salen de las células de carga, por ejemplo, cuando la célula de carga está en "off", pueden pasar a través de este campo eléctrico y continuar directamente al lecho de polvo a ser impreso. Por lo tanto, cuando la célula de carga está en "off", el cabezal de impresión puede dispensar fluido al lecho de polvo aguas abajo del mismo. Las gotitas que salen de la célula de carga cuando la célula de carga tiene voltaje, por ejemplo, cuando la célula de carga está en "on", pueden ser desviadas hacia una de las placas de deflexión. Un receptor 1080, que puede ser cilíndrico, puede estar situado cerca de la placa de deflexión hacia el cual viajan las gotas desviadas y directamente en la trayectoria de las gotas desviadas. Las gotitas que golpean el receptor 1080 pueden ser separadas, por ejemplo, siendo aspiradas a vacío hasta una unidad de recogida para su reciclaje posterior. En la operación de un cabezal de impresión de chorro continuo con carga y deflexión, por lo general gran parte del líquido se recicla en lugar de ser impreso sobre un trabajo de impresión. También es posible en un cabezal de impresión de chorro continuo con carga y deflexión que las gotas reciban una carga que varía continuamente dentro de un intervalo de modo que incluso las gotas que van al lecho de polvo pueden ser desviadas parcialmente. Esto proporciona la oportunidad de un control individual detallado de la colocación de estas gotas que viajan al lecho de polvo.

La figura 10 ilustra un cabezal de impresión de chorro continuo con carga y deflexión adecuado para la práctica de la presente invención, que contiene cuatro dispensadores individuales del tipo ilustrado en la figura 9. En este cabezal de impresión, cada dispensador es una unidad completa que puede ser accionada de forma independiente y que puede ser alimentada por su propio suministro de fluido que tiene su propia composición de fluido etc. Otros tipos de cabezales de impresión también son posibles, tales como microválvulas y dispensadores piezoeléctricos.

La dispensación de diferentes concentraciones de API a diferentes regiones de una forma farmacéutica se puede conseguir dispensando un único líquido aglutinante que contiene el API de composición fija, pero dispensándolo un número prescrito de veces en ciertos lugares en cualquier capa de polvo dada. Entre las dispensaciones repetidas, se puede dejar algún tiempo para que el líquido depositado antes se seque al menos parcialmente. Esto puede resultar en concentraciones de API regionales que pueden ser la concentración de API que se produce en una región impresa de una sola vez o múltiplos enteros de la concentración de API que se produce en una región impresa de una sola vez. Alternativamente, sería posible dispensar más de un líquido aglutinante, en donde los diferentes líquidos aglutinantes pueden contener todas las mismas especies químicas de API u otros constituyentes, pero los pueden contener en diferentes concentraciones. En este caso, es posible crear esencialmente cualquier relación deseada entre los valores numéricos de concentración de API en diversas regiones. Un cabezal de impresión que contiene varios dispensadores separados y sistemas de suministro de fluido, como se muestra en la figura 10, puede facilitar esto. Por supuesto, también es posible dispensar más de un líquido aglutinante, conteniendo cada líquido aglutinante diferentes especies o constituyentes.

Después de completar la impresión tridimensional, la forma farmacéutica se puede secar durante un período suficiente de tiempo y después se puede separar del polvo no unido, y, si es necesario, el polvo suelto unido se puede separar de la forma farmacéutica. Otra etapa de seguimiento que se utiliza en la presente invención es la compresión de la forma farmacéutica en este punto. En la presente invención la compresión es útil en ciertos aspectos. Por ejemplo, un sistema de material, tal como HPMC/lactosa sin comprimir todavía sería poroso después de la impresión. En el estado sin comprimir, la forma farmacéutica no habría seguido los perfiles de liberación por erosión/degradación tan eficazmente como lo hace en los datos dados a conocer en la presente memoria, ya que la porosidad habría actuado como una área superficial mayor y habría hecho el tiempo de liberación bastante corto (<1 hora), y la porosidad podría haber dejado sitios particulares en el interior de la forma farmacéutica que son expuestos al líquido por la filtración de líquido antes de que el frente de degradación/erosión alcance realmente los sitios particulares.

La compresión de una forma farmacéutica después de 3DP se ilustra en la figura 11. Con el fin de realizar la compresión, el artículo impreso con 3DP se puede ser colocar individualmente en una cavidad en una prensa adecuada para ejercer una fuerza de compresión significativa sobre el artículo impreso desde una dirección tal como por medio de un pistón, mientras que sustancialmente en todas las otras direcciones el artículo impreso está confinado contra superficies rígidas. Para una configuración de la forma farmacéutica que comprende una porción cilíndrica y posiblemente porciones de los extremos curvas, teniendo todas simetría cilíndrica, el eje más sencillo a lo largo del cual realizar la compresión uniaxial sobre el artículo tal como un artículo impreso por 3DP puede ser el eje cilíndrico. Incluso si el artículo carece de simetría cilíndrica o incluso de cualquier simetría, todavía puede ser comprimido según la presente invención.

El artículo se puede fabricar con una dimensión, a lo largo del eje de compresión, que es mayor que la dimensión final deseada de la forma farmacéutica por un factor que se determina por el grado esperado de compresión. Las dimensiones del artículo en una sección transversal perpendicular al eje de prensado pueden ser sólo ligeramente más pequeñas que las dimensiones interiores del conjunto del troquel, a fin de permitir la inserción fácil del artículo en una cavidad de troquel. El eje de compresión puede coincidir con la dirección de construcción vertical (capa-a-cap) del procedimiento de impresión 3DP, aunque no tiene que hacerlo.

Como se muestra en la figura 11, la prensa puede comprender un troquel 1210 que tiene una cavidad de recepción 1212, cuyas características inferiores corresponden a la forma deseada de la parte inferior de la forma farmacéutica

comprimida. El troquel 1210 puede estar hecho de dos partes ajustadas, esto es, un troquel inferior 1220 y un manguito 1230. Un diseño en el que el troquel inferior 1220 está separado del manguito 1230 permite la expulsión de la forma farmacéutica después de prensado moviendo el troquel inferior 1220 y el manguito 1230 uno con respecto al otro.

5 Alternativamente, es posible realizar la compresión utilizando una cavidad de pieza simple, donde el troquel inferior 1220 y el manguito 1230 son integrales entre sí en lugar de ser piezas separadas, como se ilustra. El troquel inferior 1220 tiene una superficie de troquel inferior 1222 frente al artículo 1260. Un pistón 1240 que tiene una superficie de pistón 1242 frente al artículo 1260 presiona sobre la superficie del artículo 1260 que está lejos del troquel inferior 1220. El troquel o cavidad de recepción 1212 puede tener un calibre de sección transversal constante para al menos  
10 parte de su distancia. El pistón 1240 puede ser adaptado para deslizarse de una manera ajustada en el orificio del troquel 1210. El orificio y el pistón pueden tener simetría cilíndrica siendo el eje de la simetría cilíndrica paralelo al eje de movimiento.

El troquel inferior 1220, el manguito 1230 y el pistón 1240 pueden confinar estrechamente el artículo impreso 1260 desde todas las direcciones sin agujeros o fugas significativos. El diámetro exterior o forma del pistón 1240 y el  
15 diámetro interior o forma del manguito 1230 pueden ser de tal modo que proporcionen un ajuste deslizante, y lo mismo puede ser cierto para el diámetro exterior o forma del troquel inferior 1220 y el diámetro interior o forma del manguito 1230 si estos son partes separadas una de otra.

Son posibles secciones transversales no circulares del pistón y del troquel, incluyendo formas sin simetría. El pistón, troquel y manguito se pueden ajustar estrechamente uno con respecto a otro de tal manera que los únicos sitios  
20 enfrente del artículo impreso que no son perfectamente sólidos son los pequeños huecos en los que tiene lugar el movimiento de deslizamiento entre las piezas estrechamente ajustadas.

Las superficies 1222 y 1242 definen las superficies inferior y superior de la forma farmacéutica comprimida eventual 1270 y pueden ser conformadas según la forma final deseada de la forma farmacéutica. Una cualquiera o ambas de estas superficies se pueden fabricar curvas con el fin de producir superficies curvas en la forma farmacéutica.  
25 Alternativamente, una cualquiera o ambas de estas superficies pueden ser planas.

El troquel inferior 1220, el manguito 1230 y el pistón 1240, o al menos sus superficies 1222, 1232 y 1242, que entran en contacto con el artículo, se pueden hacer de tal modo que sean más duros que la dureza del artículo producido por el proceso 3DP. Todas las superficies 1222, 1232 y 1242 que entran en contacto con el artículo impreso durante  
30 la compresión pueden ser lisas con un acabado superficial especificado, de manera que las superficies después de la compresión de la forma farmacéutica son igualmente lisas con el grado o suavidad deseado.

A veces puede ser deseable una superficie no lisa para producir caracteres de identificación o marcas similares, conocidas como imagen comercial, en algunas superficies de los comprimidos por medio de la operación de prensado como se hace a veces en la preparación convencional de comprimidos. Para lograr esto, se pueden  
35 incorporar características tales como salientes o huecos en la superficie del troquel inferior 1222 o en la superficie del pistón 1242 o en ambas. El artículo 1260 puede ser impreso a partir de instrucciones de impresión 3DP de tal modo que su forma y dimensiones corresponden a la forma y dimensiones de la superficie inferior del troquel 1222 y la superficie del pistón 1242, lo que se traducirá en un reordenamiento relativamente pequeño del material impreso que tiene lugar durante la compresión.

Después de que el artículo 1260 tal como un artículo impreso por 3DP es colocado en la cavidad 1212, el pistón 1240 puede ser llevado hacia abajo sobre el artículo 1260. Una presión adecuada para prensar el artículo, tal como un artículo impreso por 3DP con el fin de eliminar esencialmente todo el espacio vacío es aproximadamente 103400 kPa, que se define como la fuerza de compresión P dividida por el área de la sección transversal del orificio de la cavidad 1212 o el área máxima de la sección transversal del artículo impreso 1260 en cualquier sección transversal tomada perpendicular al eje de prensado.  
40

Para los polvos típicos de excipientes, sustancias aglutinantes y similares, dicha presión puede compactar la mayor parte del espacio vacío que queda después de la 3DP y puede mantener o causar la adhesión de las partículas y sustancias depositadas entre sí dando como resultado una forma farmacéutica que es casi completamente densa. Se cree que presiones de compresión más pequeñas incluso en el intervalo de aproximadamente 34470 kPa todavía serían adecuadas para suavizar la superficie y eliminar casi todo el vacío, al menos para algunos polvos. Los  
45 tiempos de compresión del orden de segundos son más que adecuados para conseguir la compactación deseada. También es posible la compresión hasta un punto tal como para eliminar solamente algo del espacio vacío. Esta operación de compresión transforma el artículo 1260 tal como un artículo impreso por 3DP en una forma farmacéutica 1270.  
50

Otro método posible de compresión es el prensado isostático. Esto implica encerrar el artículo a ser comprimido en una bolsa flexible y, después aplicar presión hidrostática directamente al exterior de la bolsa.  
55

La compresión puede eliminar mucho o esencialmente todo el espacio vacío entre las partículas de polvo y puede cambiar la velocidad de erosión de la forma farmacéutica en los fluidos corporales, haciendo que la velocidad de

erosión sea más lenta. En particular, la compresión puede hacer la velocidad de erosión menos dependiente de los detalles del procedimiento de impresión tridimensional y puede evitar que el líquido se filtre hacia sitios interiores dentro de la forma farmacéutica antes de que el frente de erosión/degradación alcance realmente estos sitios.

#### Método de diseño de la forma farmacéutica

5 La presente descripción proporciona también un método de diseño de una forma farmacéutica para lograr un perfil de liberación deseado del API. El método de diseño hace uso de los principios contenidos en los modelos de Hopfenberg y de Katzhendler, pero incluye además el modelado de distribuciones arbitrarias de concentración de API dentro de la forma farmacéutica, y tales modelos podrían además ser generalizados a geometrías arbitrarias de formas farmacéuticas. Con el fin de utilizar los modelos de Hopfenberg y Katzhendler para este fin, una primera  
10 etapa es determinar los valores numéricos para las constantes de velocidad de liberación (las diferentes  $k$ ) que aparecen en las ecuaciones de estos modelos. Esto se puede hacer usando experimentos relativamente simples con formas farmacéuticas que tienen una distribución de concentración uniforme, como se describe en el ejemplo 2. El proceso de erosión/degradación y las constantes de velocidad de liberación pueden ser una función de los propios materiales y también de los métodos de fabricación, por ejemplo, la compresión. Entonces, un diseño  
15 propuesto de una forma farmacéutica se puede describir en términos de la geometría y de la distribución espacial de la concentración de API. Como se ha expuesto en otra parte de la presente memoria, al menos algunas de las dimensiones de las regiones se pueden seleccionar de tal modo que correspondan a números enteros de espesores de capas de polvo en el proceso de impresión tridimensional. Las concentraciones de API en diferentes regiones se pueden seleccionar como se describe en otra parte de esta memoria.

20 Esta información puede servir como condiciones iniciales para un procedimiento de modelado que avanza en el tiempo, tal como por integración explícita en el tiempo. Este procedimiento de modelado se ilustra en el diagrama de flujo de la figura 12. En el inicio de cualquier etapa de tiempo particular, hay un área superficial instantánea conocida de la forma farmacéutica (o de la característica determinante de la liberación de la forma farmacéutica) y una concentración instantánea conocida del API en la superficie (o característica determinante de la liberación) de la  
25 forma farmacéutica. (La discusión de una característica determinante de la liberación de una forma farmacéutica se da en el ejemplo 1). Esta información, junto con la duración de la etapa de tiempo y la velocidad de recesión en la superficie que determina la velocidad de cambio dimensional de la forma farmacéutica, determina la cantidad global de material eliminado de la forma farmacéutica durante una etapa de tiempo dada y la cantidad de API liberada durante una etapa de tiempo dada.

30 Para fines de modelado analítico, si no hay datos que indican otra cosa, se puede suponer que las velocidades de recesión de la superficie o las velocidades de liberación en todas las direcciones son constantes e iguales. El área superficial instantánea de la forma farmacéutica puede ser representada por  $A$ , y la concentración de API en dicho elemento de volumen puede ser representada por  $C$ . En cada intervalo de tiempo,  $\Delta t$ , la superficie frontal o efectiva de la forma farmacéutica se mueve una distancia fija,  $\Delta l$ , dentro de la forma farmacéutica, y el volumen  
35 incremental liberado es  $A * \Delta l$ . La liberación incremental de API desde cada elemento es  $C * A * \Delta l$ . El área superficial,  $A$ , de la parte frontal normalmente disminuye a medida que el proceso de erosión o degradación avanza, y por lo tanto los incrementos de volumen,  $A * \Delta l$ , también disminuyen normalmente a medida que el proceso de erosión o degradación avanza.

40 Al final de una etapa de tiempo, el cambio dimensional calculado de la forma farmacéutica durante una etapa de tiempo particular se puede utilizar para calcular nuevas dimensiones de la forma farmacéutica al final de la etapa de tiempo. La nueva concentración de API en el sitio de la superficie de la forma farmacéutica al final de la etapa de tiempo se puede obtener a partir de datos tabulares u otros datos relacionales que describen la concentración local de API en función de las dimensiones instantáneas de la forma farmacéutica. Las cantidades de API liberadas durante la etapa de tiempo se pueden añadir a las cantidades previamente liberadas para proporcionar una cantidad  
45 acumulativa de API liberado desde la forma farmacéutica al líquido circundante. Después, con nuevas dimensiones de la forma farmacéutica y concentración de API en la superficie al final de la etapa de tiempo, puede comenzar una nueva repetición para la siguiente etapa de tiempo. Estos cálculos se pueden ejecutar en una hoja de cálculo o con un programa informático personalizado, como es conocido en la técnica.

50 El diagrama de flujo de la figura 13 ilustra un procedimiento iterativo para el procedimiento completo de diseño de una forma farmacéutica para dar un perfil de liberación deseado, según la presente invención. Después de que se ha obtenido un perfil de liberación calculado a partir de este procedimiento de modelado, el perfil de liberación calculado se puede comparar con un perfil de liberación deseado. Entonces, como parte del procedimiento de diseño de una forma farmacéutica, se pueden hacer ajustes a las dimensiones de las regiones o a las concentraciones de API en las regiones de la forma farmacéutica, con el fin de llevar el perfil de liberación calculado  
55 más cerca del perfil de liberación deseado.

La figura 13 muestra esta iteración que se puede realizar tantas veces como se desee. En algún momento, cuando el perfil de liberación previsto por el modelo es suficientemente similar al perfil de liberación deseado, se pueden fabricar formas farmacéuticas, tal como por impresión tridimensional, y se pueden analizar disolviéndolas en condiciones controladas, como se describe en otra parte en la presente memoria. El perfil de liberación determinado  
60 experimentalmente se puede comparar entonces con el perfil de liberación deseado. Si el perfil de liberación

determinado experimentalmente no está lo suficientemente cerca del perfil de liberación deseado, entonces, se pueden hacer más cambios al diseño, y se puede modelar de nuevo una forma farmacéutica que incorpora tales cambios de diseño y se puede fabricar después, o simplemente se puede fabricar, y se puede analizar después. Con las técnicas descritas en la presente memoria, debe ser posible conseguir un perfil de liberación deseado con muy pocas de tales iteraciones de experimentación, esto es, construyendo realmente una forma farmacéutica y realizando experimentos de disolución. De hecho, puede ser posible lograr un perfil de liberación deseado en el primer experimento, sin que sea necesaria ninguna repetición de los experimentos.

La invención se describe adicionalmente por los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

#### 10 Ejemplo 1

Observaciones básicas acerca de las características de degradación de las formas farmacéuticas basadas en HPMC hidrófila

15 Los modelos de Hopfenberg y de Katzhendler describen la liberación de API basada en la suposición de que la erosión/degradación del material de la forma farmacéutica, o más específicamente la liberación del API, se produce en la superficie de la forma farmacéutica con velocidades constantes de recesión de la superficie. Por tanto, es importante determinar si la erosión/degradación en un sistema particular de materiales, satisface estas suposiciones.

20 El sistema de materiales elegido para fabricar los ejemplos de las formas farmacéuticas de la presente invención incluía el componente hidrófilo de material a granel hidroxipropilmetilcelulosa, o HPMC Methocel® (Dow Chemical Company, Midland, MI). Este polvo de HPMC, en la mayor parte de los casos, se mezcló además con una sustancia adyuvante que era lactosa monohidratada (Pharmatose DCL11) (DMV International, Países Bajos) para preparar el lecho de polvo sobre el cual se imprimió el líquido aglutinante que posiblemente contenía el API. Un adyuvante es un material que se añade, tal como para modificar las propiedades. En este caso el adyuvante era un material que era más rápidamente soluble en agua que la HPMC, para cambiar así la escala de tiempo para la erosión o degradación o liberación del API desde una forma farmacéutica fabricada de la mezcla, en comparación con la que se obtendría utilizando HPMC pura. Se observó que cuanto mayor es la fracción de lactosa, más rápidamente se disuelve o se degrada la forma farmacéutica. En este caso el adyuvante era lactosa, pero también sería posible usar otros azúcares, cloruro de sodio, otras sales solubles en agua y, en general, otros materiales solubles en agua.

30 Se observó que cuando se utiliza HPMC como material a granel o excipiente para una forma farmacéutica, ya sea con o sin un material adyuvante a ser mezclado con ella, se hidrata rápidamente una capa más externa de la HPMC para formar una capa barrera de gel protector. A medida que el agua se difunde en la forma farmacéutica basada en HPMC, la concentración de HPMC en la capa de gel hidratado disminuye. La capa más exterior de la forma farmacéutica llegó a estar lo bastante diluida para que las cadenas individuales de polímero se separen de la superficie arrastrándose y entren en la solución a granel. Esto ocurre cuando la concentración de polímero llega a estar diluida por debajo de una concentración crítica de polímero, dando como resultado la erosión de la superficie de la forma farmacéutica. La cinética de liberación se puede describir como un acoplamiento de la difusión del API y la disolución del polímero, es decir, la erosión de la superficie.

40 La liberación de un API muy soluble en agua desde un sistema de este tipo se ha demostrado que depende del movimiento del frente de difusión en la capa de gel. Es esta relajación del frente que se mueve hasta el centro de la forma farmacéutica la que dicta la cinética de liberación desde el límite del gel interior. Para la liberación de los API insolubles en agua y/o el uso de grados de viscosidad más bajos de HPMC, la disolución a granel de la HPMC, o la erosión del propio gel desde las regiones exteriores del gel, pueden contribuir significativamente a la cinética de liberación global. En cualquier caso, cualquiera que sea la solubilidad en agua del API y el grado de viscosidad de la HPMC, parece que las formulaciones a base de HPMC tienen la capacidad de mantener la liberación del API en la superficie de la forma farmacéutica, lo que significa que la liberación del API puede ser modelada como un avance de la superficie de la forma farmacéutica a una velocidad constante teniendo lugar la liberación de cualquier API en la superficie de la forma farmacéutica, que son las suposiciones de los modelos de Hopfenberg y de Katzhendler.

50 Las formas farmacéuticas que utilizan este sistema de materiales se fabricaron por 3DP y se analizaron. El polvo era 70 % de lactosa de 53-74 micrómetros y 30 % de HPMC K4M de 53-74 micrómetros, y la solución del API tenía 18 % en peso de diclofenaco sódico + 0,05 % en peso de fluoresceína sódica en metanol + 1 % en peso de polivinilpirrolidona. La fluoresceína es útil como una sustancia marcadora. Es un compuesto muy soluble en agua con fuerte fluorescencia bajo la luz ultravioleta incluso a concentraciones muy diluidas. Estas formas farmacéuticas se imprimieron con una concentración uniforme de API en todas partes, 32 capas de altura, y se presionaron bajo compresión uniaxial para producir formas farmacéuticas de 11 mm de diámetro y 4,8 mm de altura. El contenido global de API en las formas farmacéuticas era 101,8 mg.

55 La forma farmacéutica preparada de este modo fue intercalada entre dos portaobjetos de vidrio de microscopio, y el conjunto se sujetó utilizando clips de unión de 1,9 cm. El conjunto se colocó entonces en una célula de disolución estándar de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) tipo I utilizando la técnica de paleta de la USP con una

velocidad de 100 rotaciones/minuto en 900 mL de tampón de fosfato de pH 7,4 a 37 °C. En varios puntos de tiempo se separó el conjunto de la célula de disolución y se fotografió bajo luz UV y luz blanca para mostrar la localización del frente de la disolución en función del tiempo. El conjunto se volvió entonces a la célula de disolución para análisis continuado.

5 La figura 14 muestra una ilustración de una fotografía del conjunto a  $t = 0,5$  h después de la inmersión en la solución acuosa tampón de fosfato. Se observó que la degradación se produce en la superficie de la forma farmacéutica ya que se forma una capa de gel casi inmediatamente alrededor del borde, impidiendo la difusión de agua más hacia el interior de la forma farmacéutica. Químicamente y reológicamente, la capa de gel era muy compleja. La capa de gel empezó en el frente sólido/hidratación donde las cadenas de HPMC empezaban a separarse, y continuó hacia el exterior donde el gel era cada vez más débil y más fácil de cizallamiento. El frente sólido/hidratación puede ser claramente discernido visualmente. En la figura 14 el frente sólido/hidratación está marcado en el límite entre las regiones **a** y **b**. Este fue el punto en el que la HPMC empezó a hidratarse y empezó el arrastre. La parte sólida de la forma farmacéutica que aún no se ve afectada por el líquido de disolución, se representa por la región **a**. La región de gel complejo se representa por la región **b**, y la solución gel/agua difusa débil se representa por la región **c**. El círculo visible más exterior es el menisco de agua.

Se ha demostrado que el estrés de relajación del polímero en el frente sólido/hidratación contribuye al transporte de los API tanto para los API de alta solubilidad acuosa como para los API de baja solubilidad acuosa y para diferentes cargas de API. Bajo luz UV, se observó muy poca fluoresceína en cualquier radio mayor que el frente sólido/hidratación. En todos los casos, la coloración amarilla fluorescente desapareció rápidamente, a una distancia de menos de 1 mm fuera (radio mayor que) del frente sólido/hidratación. Esto sugiere que lo que determina la liberación del API soluble en agua a partir de una forma farmacéutica basada en un material formador de gel es la posición del frente sólido/hidratación. El diámetro y el radio de la región sólida (la región dentro del frente sólido/hidratación) se midieron ópticamente en cuatro direcciones espaciadas angularmente y se determinó el promedio de los resultados para dar la posición del frente sólido/hidratación en función del tiempo. Los resultados se muestran en la figura 15.

En los datos de la figura 15 parece que hay una breve fase inicial durante la cual el comportamiento es diferente del comportamiento durante tiempos posteriores. Esta fase inicial corresponde al establecimiento inicial del gel ya que el agua se difunde rápidamente en la superficie de la forma farmacéutica. Este efecto inicial se conoce también como el efecto de estallido, y en las formas farmacéuticas basadas en materiales hidrófilos similares se ha demostrado que este efecto produce alguna liberación inmediata del API antes de que la capa de gel sea establecida. Después de terminar esta fase inicial, se observó que este frente sólido/hidratación se movía radialmente hacia el interior a una velocidad esencialmente constante. Una regresión lineal a través de los datos de la figura 15 después de la fase inicial da una velocidad de aproximadamente  $0,29 \pm 0,09$  mm/h para el movimiento hacia dentro del frente sólido/hidratación. Esta velocidad, que sigue el frente sólido/hidratación o el frente de relajación del polímero, se ha demostrado que proporciona una buena estimación de las velocidades de liberación de API reales para el diclofenaco sódico y la clorfeniramina maleato. Cuando se hace referencia en otra parte de esta memoria a la superficie de una forma farmacéutica de erosión, tal como para fines de modelado, se puede entender que se refiere a la localización de una característica de control de la liberación, tal como el frente sólido/hidratación.

#### Ejemplo 2

40 Características de degradación de formas farmacéuticas de HPMC/lactosa de diferentes composiciones, que tienen los API uniformemente distribuidos, y determinación de las constantes de erosión/degradación/liberación

Este ejemplo incluye la fabricación de algunas formas farmacéuticas que tienen sus API uniformemente distribuidos (al menos dentro de una porción de liberación de API de las formas farmacéuticas), y después la determinación de las constantes de erosión/degradación/liberación que describen la disolución de esas formas farmacéuticas. En algunos casos, estas formas farmacéuticas se han fabricado por el método relativamente fácil de prensado de polvo suelto en comprimidos. Este ejemplo sirve para varios propósitos. En primer lugar, muestra que la liberación obtenida a partir de formas farmacéuticas producidas convencionalmente (sin gradiente) no es de orden cero, ilustrando así el problema tratado por un aspecto de la presente invención. Del mismo modo, proporciona una comparación de los últimos resultados obtenidos para las formas farmacéuticas que sí contienen gradientes de concentración de API para producir perfiles de liberación que están más próximos al orden cero. Además, este resultado proporciona valores, para un sistema particular de materiales, de las constantes de velocidad que describen la erosión/degradación/liberación, que se utilizan en el último modelado para las formas farmacéuticas en intentos para producir perfiles de liberación específicos. Finalmente, estos resultados ilustran el efecto de una variable de diseño que se puede utilizar para influir en la escala de tiempo global del proceso de erosión/degradación/liberación, a saber, la composición fraccional de un material a granel que contiene tanto HPMC como un material adyuvante, en este caso lactosa.

Las formas farmacéuticas para este caso de línea base se hicieron principalmente por compresión de polvo, excepto que aquellas formas farmacéuticas que tienen cubiertas en los extremos presentadas casi al final de este ejemplo fueron hechas por 3DP. Las formas farmacéuticas para todos estos experimentos de línea base en este ejemplo

tenían las mismas dimensiones globales que las formas farmacéuticas eventuales fabricadas más tarde con falta de uniformidad de composición para alcanzar perfiles específicos de liberación.

El sistema de materiales investigado aquí se basó en el componente de material a granel hidrófilo hidroxipropilmetilcelulosa, o HPMC Methocel® con porcentajes variables de un adyuvante lactosa monohidratada (Pharmatose DCL11) añadido a la HPMC. En los casos en los que se utilizó 3DP, el polvo de HPMC mezclado con el adyuvante se extendió como el polvo sobre el cual se dispensó el líquido aglutinante que contiene el API. En los casos de comprimidos formados por compresión, este polvo que contiene tanto HPMC como lactosa se mezcló después con el API y se prensó para formar comprimidos. Las velocidades de liberación de los API se obtuvieron utilizando, como API, clorfeniramina maleato o diclofenaco sódico.

En primer lugar, se realizó una investigación de la liberación 3-D de formas farmacéuticas de composición uniforme prensadas convencionalmente. Se fabricaron comprimidos convencionales que contienen proporciones variables de lactosa y HPMC K4M, conteniendo cada uno 100 mg de diclofenaco sódico (límite de solubilidad,  $c_s = 50$  mg/mL en agua) (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis MO) o 100 mg de clorfeniramina maleato ( $c_s = 100$  mg/mL en agua) (Sigma-Aldrich). Las combinaciones de polvos de lactosa, HPMC K4M, y API, como se da en la Tabla 1, se trituraron juntas con un mortero y mano de mortero, y después se comprimieron usando un troquel de comprimido de 11 mm de diámetro interior a una presión de 103400 kPa. Después de la compresión cada forma farmacéutica tenía 11,16 mm de diámetro y 3,65 mm de altura, medido por calibres digitales. La concentración  $C_0$  se refiere a la cantidad de API por unidad de volumen en la forma farmacéutica después de la compresión. Estas formas farmacéuticas se disolvieron entonces utilizando el método de disolución de cestillo tipo I de la USP en fluido intestinal simulado con un pH 7,4 a 37 °C con una velocidad de 100 rotaciones/minuto durante 12 horas. Los perfiles de liberación de API se muestran en la figura 16 solamente para aquellas formas farmacéuticas que contienen diclofenaco sódico. Esto ilustra la dependencia de la cinética de liberación de la fracción de lactosa en el material de HPMC/lactosa. Variando la fracción del adyuvante lactosa puede cambiar significativamente la escala de tiempo del proceso de erosión/degradación/liberación.

Tabla 1 Composición de comprimidos prensados convencionalmente

API	API mg	Lactosa mg	HPMC mg	Lactosa:HPMC	$C_0$ mg <sub>API</sub> /cc
Diclofenaco sódico	100	279	31	90:10	280
Diclofenaco sódico	100	248	62	80:20	280
Diclofenaco sódico	100	217	93	70:30	280
Diclofenaco sódico	100	186	124	60:40	280
Diclofenaco sódico	100	155	155	50:50	280
Clorfeniramina maleato	100	248	62	80:20	280
Clorfeniramina maleato	100	217	93	70:30	280
Clorfeniramina maleato	100	186	124	60:40	280

Cada una de las curvas de liberación de API de la figura 16 se ajustó a la Ecuación 9 realizando el ajuste por mínimos cuadrados entre los datos empíricos y el modelo. Esto se hizo para determinar la relevancia del modelo, y para determinar las constantes de velocidad para los sistemas de polvo/API para su uso posterior. La figura 17 muestra uno de los conjuntos de datos (lactosa:HPMC 70:30) de la figura 16 junto con un ajuste de curva para aquellos datos que utilizan una constante de velocidad elegida apropiadamente en la ecuación de Katzhendler. Para este fin, las constantes de velocidad en las dos direcciones diferentes se supone que son iguales. Este caso es para las formas farmacéuticas que contienen 100 mg de diclofenaco sódico en un sistema de polvo de 70 % de lactosa y 30 % de HPMC utilizando una velocidad de degradación/erosión que tiene un valor de 9,54 mg/cm<sup>2</sup>.s. La concordancia entre los datos y el resultado de la ecuación de Katzhendler es buena.

Tabla 2

Parámetros de mejor ajuste para la Ecuación 9

API	Lactosa:HPMC	$K_0$ mg/h.cm <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>
Diclofenaco sódico	60:40	6,092	0,9886
Diclofenaco sódico	70:30	9,540	0,9919
Diclofenaco sódico	80:20	22,238	0,9871
Clorfeniramina maleato	60:40	6,921	0,9901
Clorfeniramina maleato	70:30	10,021	0,9876

Clorfeniramina maleato	80:20	23,971	0,9872
------------------------	-------	--------	--------

- La Tabla 2 resume los resultados de los ensayos de disolución y presenta los parámetros de mejor ajuste para la ecuación 6.9 para ambos API para tres relaciones diferentes de lactosa:HPMC. Las constantes de velocidad de erosión se dan en unidades de mg/h.cm<sup>2</sup> donde mg son los mg de API liberados en el fluido de disolución. R<sup>2</sup> es una medida estadística de correlación, y un valor de 1 indica una correlación perfecta. La Tabla 2 muestra que la erosión/degradación de estos comprimidos convencionales en la liberación 3-D. Las constantes se utilizan en otra parte de la presente memoria para las predicciones de modelado de otros diseños más complicados de formas farmacéuticas.
- Se puede ver en la Tabla 2 que la adición de lactosa al material a granel de una forma farmacéutica acelera mucho las velocidades de liberación tanto para las formas farmacéuticas de diclofenaco sódico como de clorfeniramina maleato. Para ambos API, un aumento del 33 % en el contenido de lactosa (yendo de 60 gramos de lactosa por 100 gramos de mezcla a 80 gramos de lactosa por 100 gramos de mezcla) hace que la velocidad de liberación del API sea aproximadamente tres veces más grande.
- Para una composición idéntica de la forma farmacéutica (es decir, la relación de lactosa a HPMC), las velocidades de liberación de clorfeniramina maleato fueron aproximadamente 10 % más altas que las correspondientes velocidades de liberación de diclofenaco sódico. Esto se cree que es debido a la constante de solubilidad en agua más alta para la clorfeniramina maleato en comparación con la de diclofenaco sódico. La liberación de API de las formas farmacéuticas basadas en HPMC se ha demostrado que se produce dentro de la capa exterior de gel por un mecanismo complicado que implica la difusión del API y la relajación del polímero del gel. Para los dos API diferentes, la relajación del polímero de las formas farmacéuticas de fracciones iguales de HPMC y lactosa fueron probablemente similares, pero la difusión del API cerca de la porción más exterior de la capa de gel probablemente promueve una liberación más rápida de clorfeniramina maleato debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con el diclofenaco sódico.
- Las constantes de velocidad de erosión lineal para 70 % de lactosa:30 % de HPMC fueron  $\Delta r/\Delta t = 0,341$  mm/h para el diclofenaco sódico, y  $\Delta r/\Delta t = 0,358$  mm/h para la clorfeniramina maleato. Estas velocidades de erosión fueron similares a la velocidad del frente de degradación sólido/hidratación medida por el experimento visual del ejemplo 1, que fue de  $0,29 \pm 0,09$  mm/h. En ese experimento, la muestra se incluyó entre dos portaobjetos de vidrio y la convección del líquido alrededor de la muestra puede haber sido restringida debido al efecto de protección de los portaobjetos de vidrio de microscopio que pueden haber interferido con el movimiento del líquido de disolución, cerca de la forma farmacéutica, lo que puede ayudar a explicar que la velocidad del frente de ese experimento sea ligeramente más pequeña.
- Todos los datos presentados hasta ahora en este ejemplo se obtuvieron para la liberación 3-D (liberación de todas las superficies) a partir de formas farmacéuticas cilíndricas con extremos planos.
- A continuación, se presentan algunos experimentos de línea base y determinaciones de la constante de velocidad utilizando formas farmacéuticas cilíndricas de composición uniforme que fueron de liberación radial en lugar de liberación 3-D. Liberación radial significa que se evitó que los extremos de las formas farmacéuticas cilíndricas se pongan en contacto con el fluido de disolución. Esto produce una situación en la que la erosión/degradación es unidimensional en un sistema de coordenadas cilíndricas. En algunos casos las formas farmacéuticas para estos experimentos se hicieron comprimiendo en un comprimido, una forma farmacéutica que contiene API en una concentración uniforme y uniendo después físicamente las cubiertas de los extremos resistentes a la erosión hechas por separado. En otros casos las formas farmacéuticas se prepararon fabricando una forma farmacéutica completa integralmente por 3DP, que comprende una porción que contiene el API de composición uniforme insertada como un sandwich entre las cubiertas de los extremos resistentes a la erosión. Para las formas farmacéuticas hechas por compresión que después tenían cubiertas de los extremos unidas a ellas, se comprimieron formas farmacéuticas de diclofenaco sódico convencionales que contenían concentraciones variables de diclofenaco sódico en los sistemas de polvo de 70:30 y 80:20 (lactosa:HPMC). Este conjunto de datos incluyó una concentración variable de API, una variable que no estaba incluida en los datos de liberación 3-D de la Tabla 2 y en las figuras 16 y 17. Diez formas farmacéuticas, todas de aproximadamente 3 mm de altura y 11,15 mm de diámetro, se prensaron utilizando una presión de 103400 kPa. Las cubiertas de los extremos se fabricaron entonces prensando 100 mg de polvo de HPMC pura. Estas cubiertas de los extremos, que son hechas de HPMC sin lactosa, eran mucho menos permeables o erosionables que la porción de las formas farmacéuticas hechas con la mezcla de lactosa:HPMC. Las cubiertas de los extremos se dejaron entonces humedecer ligeramente en un lado con agua y se adhirieron a las partes superiores e inferiores de las formas farmacéuticas que contienen el API comprimidas para formar conjuntos. Los conjuntos se dejaron secar entonces durante 30 minutos a 35 °C en un horno de secado (VWR). Los conjuntos se analizaron entonces utilizando el método de cestillo de disolución de la USP en fluido intestinal simulado de pH 7,4 a 37 °C con una velocidad de 100 rotaciones/minuto durante 6 horas. Se observó que, durante el ensayo, las cubiertas se quedaban en su sitio y la erosión o degradación se producía sólo en las superficies cilíndricas curvas de las muestras, y no en los extremos. La fracción de API liberada con el tiempo fue modelada entonces con la ecuación

de Hopfenberg (Ecuación 2) para cilindros infinitos para obtener las constantes  $k_r$  de velocidad de erosión/degradación/liberación radiales. Las constantes de la velocidad de erosión/degradación/liberación del mejor ajuste así obtenidas se representan en la figura 18 en función de la concentración de diclofenaco sódico para cada una de cinco concentraciones de diclofenaco sódico para cada uno de los dos sistemas de polvo. Para cualquier sistema de polvo dado, las constantes de erosión obtenidas a partir de la ecuación de Hopfenberg (Ecuación 2) parecen estar linealmente a escala con la concentración de diclofenaco sódico. Estas constantes se etiquetan como  $k_r$  porque se obtuvieron para una situación en la que la degradación se limitó a la dirección radial.

80 % de lactosa: 20 % de HPMC:  $k_r$  (mg/h  $cm^2$ ) = 22,127 ( $C_{diclo}$ ) + 2,0481 (Ecuación 12)

70 % de lactosa: 30 % de HPMC:  $k_r$  (mg/h  $cm^2$ ) = 7,4647 ( $C_{diclo}$ ) + 0,9216 (Ecuación 13)

10 En estos experimentos, la dirección de la liberación fue radial, y la concentración de diclofenaco sódico fue uniforme en todas partes dentro de la forma farmacéutica, excepto que por supuesto era cero en las cubiertas de los extremos. Las constantes de velocidad obtenidas a través de todos estos experimentos descritos fueron utilizadas más tarde en los modelos matemáticos de los ejemplos posteriores para predecir el perfil de liberación de formas farmacéuticas.

15 También se tomaron datos, como un caso de línea base, de la liberación radial de formas farmacéuticas similares de concentración constante que fueron hechas por una técnica diferente. Estas formas farmacéuticas fueron hechas por 3DP seguido de compresión, en lugar de compresión por separado del cuerpo y las cubiertas de los extremos seguido de la unión de los mismos. Esto implicó la fabricación de formas farmacéuticas (por 3DP) que tienen cubiertas de los extremos para evitar la erosión en las superficies de los extremos. Las cubiertas de los extremos se hicieron de polvo de HPMC pura que fue impreso por 3DP por una sustancia aglutinante que era Eudragit L100 al 3 % en etanol. La porción central de la forma farmacéutica que contiene el API fue hecha de polvo de 70 % en peso de lactosa (53-74 micrómetros):30 % en peso de HPMC K4M (53-74 micrómetros) y tenía una distribución de diclofenaco sódico uniforme constante y una carga global de 44,1 mg de diclofenaco sódico. El cambio de composición del polvo entre las cubiertas de los extremos y la porción central de la forma farmacéutica se consiguió cambiando físicamente el polvo que se había extendido para formar una capa particular, es decir, eliminando un polvo del mecanismo de extensión y reemplazándolo con otro. La concentración de API y las dimensiones para la porción que contiene el API de estas formas farmacéuticas se dan en la Tabla 3.

Tabla 3

Distribución de API uniforme constante para una forma farmacéutica con lactosa:HPMC 70:30 y diclofenaco sódico

Región	Radio (mm)	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Nº de veces saturado	Concentración de API (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga (mg)
1	0,521	411,03	1X	0,099	44,1
<b>Total</b>					44,1 mg

30 En este caso también, se midió la liberación de API en función del tiempo y se comparó con las predicciones del modelo. La figura 19 muestra los resultados de liberación de este conjunto de formas farmacéuticas. Los datos de la figura 19 muestran un perfil típico de liberación que no es de orden cero. La velocidad de liberación disminuye a medida que avanza el tiempo, debido a la disminución en el volumen de API liberado por unidad de tiempo, que es debida a la disminución del área superficial a medida que el frente de erosión o degradación avanza en la forma farmacéutica. En la figura 19, los datos se comparan con el modelo de Hopfenberg para la liberación desde un cilindro infinito de distribución de API uniforme constante (Ecuación 2) utilizando una constante de velocidad determinada por el mejor ajuste. De manera similar a lo observado en la figura 17, hay una buena concordancia entre la medida y el modelo.

40 Se puede ver tanto en la figura 17 como en la figura 19 que, aunque el perfil de liberación comienza aproximadamente lineal, en la última parte de la liberación hay una curva definida del perfil de liberación (ralentización de la velocidad de liberación). Esta curvatura del perfil de liberación es la característica que no se desea para aplicaciones de liberación de orden cero.

#### Ejemplo 3

45 Formas farmacéuticas de liberación de aproximadamente orden cero por liberación radial

En este ejemplo, que no está incluido en la invención, se produjeron formas farmacéuticas cilíndricas con una concentración de API que se aproximó paso a paso a una concentración que era proporcional a  $1/r^2$  (siendo  $r$  la distancia desde el eje central de la forma farmacéutica cilíndrica). Esta distribución no es exactamente la distribución sugerida teóricamente para lograr una liberación de orden cero, pero es cómo se fabricó la forma farmacéutica en

particular, y esta distribución particular logra una carga bastante alta de fármaco, en comparación con una distribución estrictamente 1/r. Esta distribución del API se calculó aproximadamente definiendo, en una sección transversal perpendicular al eje cilíndrico de la forma farmacéutica, cinco círculos concéntricos con los correspondientes radios para establecer cinco regiones de concentración como se muestra en las figuras 6A y 6B.

5 Las cuatro regiones exteriores eran anulares, y la región más interior era circular. Estas cinco regiones concéntricas constituyeron las áreas impresas dentro de cualquier capa individual impresa en el proceso 3DP, y el modelo se repitió de forma idéntica para un número de capas en la dirección de construcción. Las concentraciones de API en regiones individuales se eligieron para ser múltiplos enteros de la concentración de API en la región más exterior. Esto permitió que se lograra la variación de la concentración de API eligiendo el número de veces que una región

10 particular era impresa (repetitivamente) a una velocidad de dispensación fija a partir de un único dispensador con una sola fuente de fluido. (Este modelo de número entero múltiplo no es, sin embargo, una limitación necesaria).

En la fabricación de estas formas farmacéuticas, el primer pase de impresión depositó líquido aglutinante que contenía API en todo el interior del círculo más grande, lo que significa que depositó líquido aglutinante que contiene API en todas las regiones. El segundo pase de impresión depositó adicionalmente líquido aglutinante que contiene API en todo el interior del segundo círculo más grande, lo que significa que depositó líquido aglutinante que contiene API en las regiones segunda, tercera, cuarta y quinta. El tercer pase depositó líquido aglutinante que contiene API en todo el interior del tercer círculo, lo que significa que depositó líquido aglutinante que contiene API en las regiones

15 tercera, cuarta y quinta. El cuarto pase depositó líquido aglutinante que contiene API en todo el interior del cuarto círculo, lo que significa que depositó líquido aglutinante que contiene API en las regiones cuarta y quinta. Finalmente, el quinto pase depositó líquido aglutinante que contiene API en el círculo quinto o región quinta. El orden de deposición por supuesto podría haber sido el inverso. El resultado de esta operación de impresión fue una capa de polvo impresa en la que la región circular más central y más pequeña se imprimió 5 veces, y tenía una concentración que era 5 veces mayor que la concentración de la región circular más exterior y más grande, y otras regiones tenían concentraciones de API que eran otros múltiplos enteros (respectivamente, 4, 3, 2 y 1) de la

20 concentración de la región más exterior. Este modelo de dos dimensiones se ilustra en las figuras 6A y 6B.

Se imprimieron también las porciones de las cubiertas de los extremos superior e inferior. Las cubiertas de los extremos superior e inferior se hicieron de tal manera que eran de baja permeabilidad con velocidad de erosión lenta, no contenían API, y fueron construidas con el fin de evitar la liberación del API desde las superficies de los extremos de la forma farmacéutica. La porción de la forma farmacéutica entre las cubiertas de los extremos tenía las cinco regiones de concentración descritas anteriormente para permitir la liberación radial de la superficie lateral de la forma farmacéutica cilíndrica. La forma farmacéutica completa se muestra en la figura 7. Esta forma farmacéutica se diseñó para liberar el API radialmente desde la porción entre las cubiertas de los extremos, pero no a través de las cubiertas de los extremos, permitiendo así que la forma farmacéutica sea modelada por la ecuación 2 (el modelo de Hopfenberg) para un cilindro infinito.

30

Las cubiertas de los extremos se imprimieron utilizando una solución de L100 al 3 % en peso en etanol impresa sobre capas de polvo que estaban compuestas totalmente de 100 % de mezcla de polvo de HPMC K4M de alta viscosidad, en el intervalo de tamaño de 74-106 micrómetros. El parámetro de saturación utilizado para imprimir las cubiertas de los extremos fue 1,2. Estas cubiertas de los extremos eran esencialmente impermeables en agua. (En un experimento separado, discos similares prensados de HPMC al 100 % necesitaron semanas para hincharse y/o erosionarse). En el momento de la impresión tridimensional, cada una de las cubiertas de los extremos tenía 4 capas de altura, con un espesor de 300 micrómetros de cada capa individual utilizada en 3DP. La porción que contiene el API se imprimió sobre 32 capas de lactosa/HPMC en polvo del mismo espesor de capa (300 micrómetros). En el producto terminado después de la compresión, todas las dimensiones en la dirección de compresión se redujeron por un factor esperado debido a la compresión. Típicamente, las dimensiones post-compresión en la dirección axial fueron aproximadamente el 55 % de las dimensiones pre-compresión en la dimensión axial. La impresión de las cubiertas de los extremos realmente requirió cambiar el polvo que se había extendido. El polvo extendido por la parte más baja del trabajo de impresión, que incluía la fabricación de la cubierta del extremo inferior, era HPMC pura. Después, se cambió el polvo a la mezcla de lactosa/HPMC para fabricar la porción central que contiene el API. Entonces, se cambió de nuevo el polvo, volviendo a HPMC pura, para imprimir la cubierta del extremo superior.

35

40

45

Se fabricaron dos juegos de estas formas farmacéuticas, que se diferencian en la composición del polvo utilizado para fabricar la porción central (que contiene el API). Un conjunto fue fabricado con una porción central compuesta de polvo de 80 % de lactosa (53-74 micrómetros): 20 % en peso de HPMC K4M (53-74 micrómetros) y que tenía un contenido total de diclofenaco sódico de 101,8 mg distribuido radialmente en las cinco regiones de concentración. Otro conjunto fue fabricado con una porción central compuesta de polvo de 70 % de lactosa (53-74 micrómetros): 30 % en peso de HPMC K4M (53-74 micrómetros) y que tenía un contenido total de diclofenaco sódico de 100,7 mg distribuido radialmente en las cinco regiones de concentración. En cada caso la distribución de la concentración de API en función del radio era como se indica en la figura 6B. La distribución de diclofenaco sódico en estas formas farmacéuticas también se indica en la Tabla 4 y Tabla 5.

50

55

Todas las formas farmacéuticas se dejaron secar durante un mínimo de 48 horas en una caja de guantes con nitrógeno y después se prensaron en un troquel de 11 mm de diámetro interior a una presión de 103400 kPa. Las formas farmacéuticas resultantes tenían diámetros exteriores de 11 mm y espesores de cubierta de 1,21 mm y

60

porciones centrales (las porciones que contienen el API) que tienen una altura de 4,82 mm. Los parámetros de impresión para las porciones que contienen el API de las formas farmacéuticas anteriores se enumeran en el último ejemplo en la presente memoria.

Tabla 4

5 Distribución del API en función del radio para las formas farmacéuticas hechas utilizando lactosa:HPMC 80:20

Región	Radio exterior (mm)	Radio interior (mm)	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Nº de veces saturado	Concentración de API (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga (mg)
<b>1</b>	5,21	3,68	<b>205,96</b>	1X	<b>0,108</b>	22,34
<b>2</b>	3,68	3,01	<b>67,87</b>	2X	0,217	14,72
<b>3</b>	3,01	2,61	<b>34,04</b>	3X	0,325	11,08
<b>4</b>	2,61	2,33	<b>20,95</b>	4X	0,434	9,09
<b>5</b>	2,33	-	<b>82,21</b>	5X	0,542	44,58
<b>Total</b>						101,8 mg

Tabla 5

Distribución del API en función del radio para las formas farmacéuticas hechas utilizando lactosa:HPMC 70:30

Región	Radio exterior (mm)	Radio interior (mm)	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Nº de veces saturado	Concentración de API (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga de API (mg)
<b>1</b>	5,21	3,68	<b>205,96</b>	1X	0,107	22,1
<b>2</b>	3,68	3,01	<b>67,87</b>	2X	0,215	14,56
<b>3</b>	3,01	2,61	<b>34,04</b>	3X	0,322	10,96
<b>4</b>	2,61	2,33	<b>20,95</b>	4X	0,429	8,99
<b>5</b>	2,33	-	<b>82,21</b>	5X	0,536	44,10
<b>Total</b>						100,7 mg

- 10 Para el ensayo para determinar los perfiles de liberación, las formas farmacéuticas representadas en las Tablas 4 y 5 se disolvieron en 1000 mL de solución tampón de fosfato, pH 7,4, a 37 °C en un aparato de disolución USP (Logan Instruments D400) usando el método de cestillo Tipo I de la USP a 100 rotaciones/minuto. La absorbancia en UV se midió en una muestra extraída del baño con un aparato de muestreo recirculante a una longitud de onda de 275 nm, que era la longitud de onda del pico de absorbancia para el diclofenaco sódico. La absorbancia en UV se comparó con la absorbancia de 100 mg de diclofenaco sódico disueltos en 1000 mL de la solución tampón.

- 15 Para fines de modelado, para crear una predicción de modelado para comparar con los datos experimentales, se utilizó la dependencia lineal de la constante de velocidad de la erosión radial sobre la concentración de diclofenaco sódico, presentada en la figura 18 en el ejemplo 2, para aproximarse a las constantes de velocidad de erosión/degradación/liberación para cada una de las cinco regiones de concentración de estas formas farmacéuticas de distribución radial. Las constantes de velocidad de erosión utilizadas para las cinco regiones se dan en la Tabla 6 (para la composición 80:20 del material a granel utilizado en la fabricación de la forma farmacéutica) y en la Tabla 7 (para la composición 70:30).

Tabla 6

- 20 Constantes de velocidad de erosión utilizadas para modelar las cinco regiones de concentración en las formas farmacéuticas 80:20 de liberación radial

25

Región	C <sub>diclo</sub> (mg/mm <sup>3</sup> )	K <sub>r</sub> (de la Ecuación 12)
1	<b>0,108</b>	4,26
2	<b>0,217</b>	6,47
3	<b>0,325</b>	8,68
4	<b>0,434</b>	10,90
5	<b>0,542</b>	13,11

Tabla 7

Constantes de velocidad de erosión para las cinco regiones de concentración en las formas farmacéuticas 70:30 de liberación radial

Región	C <sub>diclo</sub> (mg/mm <sup>3</sup> )	K <sub>r</sub> (de la Ecuación 6.16)
1	<b>0,107</b>	1,67
2	0,215	2,41
3	0,322	3,16
4	0,429	3,91
5	0,536	4,65

5

Utilizando estas constantes y las dimensiones de las formas farmacéuticas, se calculó el perfil de liberación previsto como una combinación de varias curvas de liberación individuales, describiendo cada curva de liberación individual la liberación desde un cilindro infinito en una región de concentración particular. Las curvas de liberación se combinaron entre sí de tal manera que las constantes apropiadas de concentración y velocidad de erosión se utilizaron en los lugares radiales apropiados. Se puede entender en la siguiente ecuación que los tiempos t se refieren al tiempo en que una región particular está liberando de forma activa, tal como se define por el radio, y los tiempos usados en términos individuales de la ecuación son los tiempos durante los cuales la región está liberando el API.

10

La liberación de API prevista según el modelo fue calculada utilizando la siguiente ecuación.

$$\frac{Q}{Q_{TOTAL}} = 1 - \left(1 - \frac{k_{t,region1}t}{C_{region1}r_1}\right)^2 \Bigg|_{r_1}^{r_2} + 1 - \left(1 - \frac{k_{t,region2}t}{C_{region2}r_2}\right)^2 \Bigg|_{r_2}^{r_3} + 1 - \left(1 - \frac{k_{t,region3}t}{C_{region3}r_3}\right)^2 \Bigg|_{r_3}^{r_4} + 1 - \left(1 - \frac{k_{t,region4}t}{C_{region4}r_4}\right)^2 \Bigg|_{r_4}^{r_5} + 1 - \left(1 - \frac{k_{t,region5}t}{C_{region5}r_5}\right)^2$$

15

La figura 20 muestra tanto los resultados de disolución experimentales como las predicciones del modelo para estos conjuntos de formas farmacéuticas. La concordancia entre el modelo y el experimento está muy próxima, lo que apoya el uso de los procedimientos de diagrama de flujo de las figuras 12 y 13 para diseñar formas farmacéuticas de liberación controlada para lograr los perfiles de liberación específicos deseados.

20

25

30

Una regresión lineal en lugar de una predicción dependiente del tiempo de un modelo ilustra qué ajuste a qué porción de los datos experimentales es casi lineal. Para este ajuste, se omitió la porción inclinada hacia adelante del perfil de liberación en la última parte del perfil de liberación. El ajuste para la forma farmacéutica 80:20 muestra una velocidad de liberación, para la porción de 1-15 horas de la curva, de aproximadamente 6,8 mg/h. Después de 15 horas, la liberación se reduce debido a la concentración constante y a la disminución del área superficial de la región más interior de la forma farmacéutica. El ajuste para la forma farmacéutica 70:30 muestra una velocidad de liberación, para la porción de la curva de 1-36 horas, de aproximadamente 2,5 mg/h. Después de 36 horas la liberación también se reduce para esta forma farmacéutica por las mismas razones. Típicamente, el tiempo de tránsito de la boca a la salida en un ser humano adulto es de 35 horas para aproximadamente el 50 % de la población, y aproximadamente el 10 % tiene tiempos de tránsito más cortos de 20 horas. Las liberaciones obtenidas en estas dos muestras son de las escalas de tiempo apropiadas para tal uso. La escala de tiempo global del perfil de liberación se ha demostrado en un ejemplo anterior en la presente memoria que depende de la proporción del adyuvante lactosa presente en el polvo, y por tanto la velocidad de liberación podría ser ajustada fácilmente para alcanzar velocidades de liberación más rápidas o más lentas.

35

La linealidad de este perfil de liberación durante casi toda su duración puede ser comparada con los datos presentados en la figura 19 al final del ejemplo 2, que era liberación radial de una forma farmacéutica de concentración uniforme, que tenía más de un curvado hacia adelante (desviación de la apariencia de orden cero) en la última parte del perfil de liberación. Se puede ver que este perfil de liberación de la presente invención mantiene su linealidad mucho mejor en la última parte de la liberación, en comparación con los resultados mostrados en la figura 19.

40

La curva para la concentración uniforme con liberación radial (figura 19) se puede comparar con las curvas de liberación de la figura 20 para las formas farmacéuticas de liberación radial fabricadas con distribuciones radiales de

diclofenaco sódico. El frente de erosión/degradación entra en estas muestras y encuentra una concentración de diclofenaco sódico más alta ya que el radio disminuye de tamaño. La competición entre la disminución de volumen liberado y el aumento de concentración en aquellos elementos ha sido equilibrada en el diseño de la forma farmacéutica y ha dado lugar a una liberación acumulativa que ha sido casi lineal en función del tiempo.

- 5 Las curvas modeladas en la figura 20 (a partir de la ecuación 14) se basan en la suposición de que las regiones de concentración se definen discretamente. Por esta razón se puede observar que las curvas previstas tienen, en ciertos lugares discontinuidades muy ligeras de pendiente. (Con el fin de ayudar en la observación de esto, los tiempos de cambio de una región a otra se han indicado en la figura 20). Sin embargo, se puede observar también en los datos experimentales de la figura 20 que la liberación es bastante continua o monótona y no presenta discontinuidades de pendiente u otras características que podrían corresponder a las etapas discretas por las cuales se define la impresión de la forma farmacéutica. Es posible que algo del suavizado de salida de la liberación del API tenga lugar en la capa de gel durante la disolución. También es posible que algo del suavizado de la distribución de la concentración en la forma farmacéutica tenga lugar durante el proceso de impresión tridimensional como consecuencia de un sangrado de líquido aglutinante. Es admisible que se produzca algo de migración de líquido aglutinante durante el proceso 3DP, especialmente entre las regiones de concentración. Esto daría lugar a etapas de concentración más difusa, y a un gradiente de concentración más continuamente variable dentro de la forma farmacéutica. El sangrado de líquido aglutinante se puede influenciar controlando el parámetro de saturación durante la 3DP, es decir, la relación que describe cuánto del espacio vacío inter-partículas disponible está realmente lleno del líquido aglutinante.
- 10
- 15
- 20 Un gradiente continuo sería una mejora de la forma farmacéutica en este caso, ya que la distribución de la concentración sugerida teóricamente para lograr cualquier perfil de liberación suavemente curvo sería una distribución de concentración continuamente variable. Por lo tanto, el sangrado del líquido aglutinante en el lecho de polvo no es necesariamente perjudicial para este propósito y se puede fomentar mediante una elección apropiada del parámetro de saturación local durante la 3DP, tal como mayor que aproximadamente 1,0. Un parámetro de saturación mayor que aproximadamente 1,0 se sabe que estimula el sangrado de líquido aglutinante en el polvo, lo que tendería a suavizar la distribución del API. El sangrado también está influenciado por otros factores tales como la velocidad de evaporación del líquido aglutinante.
- 25

#### Ejemplo 4

- 30 Liberación de orden cero de formas farmacéuticas de liberación radial que tienen una concentración que varía como  $1/R$

- Este ejemplo, que no está incluido en la invención, es de nuevo, para una forma farmacéutica de geometría cilíndrica de liberación radial, y de nuevo, utiliza cinco regiones radialmente anidadas. Sin embargo, en este ejemplo la distribución de la concentración de API es una aproximación paso a paso de una distribución  $1/r$ , en lugar de una distribución  $1/r^2$  como en el ejemplo anterior. Una distribución  $1/r$  es la distribución exacta sugerida teóricamente para la liberación de orden cero en una geometría cilíndrica de liberación radial. Para este ejemplo, las concentraciones elegidas son 1X, 1,5X, 2X, 3X y 4X. Sin embargo, las localizaciones radiales de los límites entre regiones se han elegido adecuadamente para proporcionar la distribución  $1/r$ . Al igual que en el ejemplo anterior, este ejemplo continúa utilizando la región más interior (región 5) como la que está completamente impresa con la concentración más alta de API, incluso aunque se sabe que esto da como resultado un ligero periodo de tiempo cerca del final del perfil de liberación donde el perfil de liberación se aparta de la linealidad.
- 35
- 40

Los valores numéricos que definen las regiones de concentración se dan en la Tabla 8. El perfil de liberación previsto por el modelo para esta distribución de la concentración se da en la figura 21.

Tabla 8

Distribución radial de API para formas farmacéuticas  $1/r$

Región	Radio exterior (mm)	Radio interior (mm)	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Nº de veces saturado	Concentración de API (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga de API (mg)
1	5,21	3,47		1X	0,107	24,43
2	3,47	2,61		1,5X	0,161	12,83
3	2,61	1,74		2X	0,214	12,22
4	1,74	1,30		3X	0,321	6,41
5	1,30	-0,00		4X	0,428	11,00
<b>Total</b>						66,89

45

Ejemplo 5

Liberación de orden cero de formas farmacéuticas de liberación radial que tienen concentración variable como  $1/R^2$  y que tienen una región interior inerte

Este ejemplo, que no está incluido en la invención utiliza la misma distribución de concentración  $1/r$  de API que el ejemplo 4, pero deja la región más interior libre de API. Como se ha expuesto en otra parte, esto se hace porque en un diseño tal como el ejemplo 3 o 4, se puede esperar que la región más interior sufra una disminución sustancial del área superficial a medida que se erosiona o degrada, sin ser capaz de tener un aumento compensatorio de la concentración de API, y esto se traduce en una desviación de la liberación de orden cero. El diseño de este ejemplo, con una región más interior inerte, significa que las características de degradación de la región más interior son irrelevantes para el perfil de liberación del API, y así se espera que este diseño evite la ligera desviación de la liberación de verdadero orden cero, que en los ejemplos anteriores se asociaba con la erosión de la región más interior. Por lo tanto, se espera que tenga un perfil de liberación que está aún más próximo a la liberación de verdadero orden cero que los perfiles de liberación del ejemplo 4.

Los valores numéricos que definen las regiones de concentración se dan en la Tabla 9. La distribución de la concentración de API se ilustra en las figuras 22 y 23. En las figuras 22 y 23, la región más interior 2205 está libre de API, y las capas concéntricas que se expanden hacia el exterior 2204, 2203, 2202, 2201 contienen concentraciones variables de API con el fin de producir un perfil de liberación de orden cero. La figura 22 ilustra una forma farmacéutica con una cubierta superior 2220 y una cubierta inferior 2222. Como resultado de dejar la región más interior libre de API, la cantidad total de API que está contenida en esta forma farmacéutica es menor que la que estaba contenida en el ejemplo anterior. Sin embargo, se espera que la linealidad de liberación sea mejor que la que está disponible de los diseños de los ejemplos anteriores. El perfil de liberación previsto por el modelo para esta distribución de concentración se da en la figura 24.

Tabla 9

Distribución radial del API para las formas farmacéuticas  $1/r$  con región central inerte

Región	Radio exterior (mm)	Radio interior (mm)	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Nº de veces saturado	Concentración de API (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga de API (mg)
1	5,21	3,47		1X	0,108	24,43
2	3,47	2,61		1,5X	0,161	12,83
3	2,61	1,74		3X	0,214	12,22
4	1,74	1,30		4X	0,321	6,41
5	1,30	-		0X	0,000	0,00
<b>Total</b>						55,92

Por supuesto, dicha región interior inerte podría utilizarse también con un diseño de forma farmacéutica que tiene una distribución  $1/r$ .

Ejemplo 6

Liberación de orden cero de formas farmacéuticas cilíndricas con liberación en todas las superficies (liberación 3-D)

La forma farmacéutica de este ejemplo es cilíndrica, pero permite la erosión o la degradación de todas las superficies, en lugar de la protección de ciertas superficies con cubiertas en los extremos como en los ejemplos precedentes. La geometría y la distribución de la concentración de la forma farmacéutica de este ejemplo se muestran en la figura 25.

Se supone que las velocidades de erosión de la superficie en las direcciones radial y vertical son constantes e iguales entre sí. Durante cada intervalo de tiempo,  $\Delta t$ , durante la erosión/degradación, el frente de erosión se mueve una distancia  $\Delta l$ , en la forma farmacéutica. Como la erosión/degradación continúa, el área superficial, A, de este frente de erosión/degradación disminuye y los elementos de volumen,  $A\Delta l$ , también disminuyen con el tiempo. La liberación incremental del API desde cualquier elemento dado durante un incremento de tiempo dado es  $C * A * \Delta l$  donde C es la concentración de API en ese elemento. Para lograr una velocidad de liberación constante, la cantidad de API liberada en un elemento debe ser igual a la cantidad de API liberada de todos los elementos siguientes, o

$$C_0A_0 = C_1A_1 = C_2A_2 = C_3A_3 \dots = C_nA_n \tag{6.14}$$

Este criterio para la liberación de orden cero desde los cilindros con extremos planos se utilizó para diseñar formas farmacéuticas para fabricación por 3DP. Las concentraciones de API en las regiones individuales fueron elegidas para que sean múltiplos enteros de la concentración de API en la región más exterior. Esto permitió que la variación de la concentración de API se consiguiera por el número de veces que ha sido impresa una región particular

(repetitivamente). Se utilizaron cinco secciones de concentración,  $C_1$ ,  $C_2 = 2C_1$ ,  $C_3 = 3C_1$ ,  $C_4 = 4C_1$ , y  $C_5 = 5C_1$ , para definir la distribución de API impreso para las formas farmacéuticas de liberación 3D de orden cero. El hecho de que estas concentraciones fueran múltiplos enteros de la concentración más pequeña significó que la forma farmacéutica se pudiera imprimir variando el número de pases de impresión utilizados en una región dada en cualquier capa dada. Las dimensiones de las regiones individuales se determinaron empezando con las dimensiones exteriores de una forma farmacéutica y el área superficial,  $A_1$ , y la concentración obtenida de un pase de impresión,  $C_1$ , y resolviendo para  $A_2$  hasta  $A_5$  según la relación  $C_1A_1 = C_2A_2 = C_3A_3 = C_4A_4 = C_5A_5$ , donde las A son el área superficial expuesta de una región individual contando todas las superficies expuestas. Las dimensiones radial y axial de las regiones individuales se encontraron suponiendo que las velocidades de erosión de la superficie eran iguales en las direcciones radial y vertical. Las dimensiones axiales ideales fueron modificadas entonces ligeramente para tener en cuenta los espesores de capa discretos del procedimiento de impresión tridimensional. Las dimensiones radiales fueron modificadas para tener en cuenta el espaciado discreto línea a línea y gota a gota del proceso de impresión tridimensional y también la consideración de igualar el espaciado en la dirección axial, que se regía por el espesor de la capa de polvo. La Tabla 10 da las dimensiones radiales, las dimensiones axiales, y las concentraciones relativas de API de cada una de las regiones utilizadas para la fabricación por 3DP de formas farmacéuticas, refiriéndose la dimensión de altura a la altura después de la compresión. El espaciado línea a línea utilizado fue de 120 micrómetros y la altura de la capa utilizada durante la impresión tridimensional fue de 305 micrómetros. Las dimensiones después de la compresión de la forma farmacéutica se encogieron en la dirección de compresión en una cantidad esperada que se calculó en el diseño. La figura 24 muestra un esquema de la sección transversal vertical de una forma farmacéutica de liberación 3D de orden cero. La figura 24 incluye líneas de trazos que indican las capas de polvo individuales utilizadas en la impresión 3DP de esta forma farmacéutica.

Tabla 10

Concentración, radios, y alturas de las regiones de concentración en formas farmacéuticas de liberación 3D de orden cero

Región	Concentración	Radio exterior (mm)	Altura exterior (mm)
1	$C_1$	5,28	4,37
2	$2C_1$	3,72	3,20
3	$3C_1$	3,00	2,59
4	$4C_1$	2,64	2,28
5	$5C_1$	2,4	1,98

La solución de API impresa tenía 18,0 % en peso de diclofenaco sódico, 1 % en peso de PVP, y 81 % en peso de metanol. El polvo consistía en 70 % en peso de lactosa y 30 % en peso de HPMC K4M. Se imprimieron un total de 31 capas con un espesor de capa de 305 micrómetros para una altura total de la forma farmacéutica de ~ 9,2 mm (antes de la compresión). Los parámetros de impresión utilizados durante la fabricación se dan en el último ejemplo. Las formas farmacéuticas se dejaron secar durante 36 horas en una caja de guantes con nitrógeno, y después se prensaron a 103400 kPa en troquel de comprimidos de 11 mm de diámetro a un promedio de  $4,37 \pm 0,03$  mm de altura. La Tabla 11 indica las concentraciones y dosis impresas en cada una de las cinco regiones. La carga global de diclofenaco sódico impreso en cada forma farmacéutica fue de 71,65 miligramos.

Tabla 11

Formas farmacéuticas de liberación 3D de orden cero: distribución de API impreso

Sección	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Concentración (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga (mg)
1	256,23	0,110	28,19
2	60,63	0,220	13,34
3	21,21	0,330	6,99
4	13,07	0,440	5,75
5	31,59	0,550	17,38
<b>Total</b>			71,65 mg

Dos formas farmacéuticas de liberación 3D de orden cero, representadas en la Tabla 6.8, se disolvieron en 1000 mL de solución tampón de fosfato, pH 7,4, a 37 °C en un aparato de disolución Tipo I de la USP (Logan Instruments D400) usando el método I de cestillo de la USP a 100 rotaciones/minuto. Se tomaron medidas de absorbancia UV en función del tiempo a una longitud de onda de 275 nm, que es la longitud de onda del pico de absorbancia para el diclofenaco sódico. La figura 26 muestra la liberación acumulativa de diclofenaco sódico de las formas farmacéuticas

de liberación 3D de orden cero en función del tiempo. Los resultados de la disolución demostraron que las formas farmacéuticas liberaron durante un período de 10 horas. La liberación acumulativa de API medido en el contenido del baño, 68,7 mg, estuvo de acuerdo dentro de un 2,6 % con la dosis total prevista de 71,65 mg determinados a partir de parámetros de impresión. La figura 26 también muestra el perfil de liberación previsto calculado suponiendo una erosión perfecta del diseño de la forma farmacéutica de todas las superficies con una erosión superficial o velocidad de recesión de 0,32 mm/h.

Estas formas farmacéuticas fueron capaces de lograr una liberación de aproximadamente orden cero durante un periodo de aproximadamente 8 horas sin el uso de cubiertas o membranas en los extremos. Una velocidad de liberación esencialmente constante de 9,62 mg/hora se midió como la velocidad de liberación de diclofenaco sódico a partir de la geometría de la forma farmacéutica que libera desde las tres superficies de la forma farmacéutica. Los datos de liberación se correlacionan bien con la liberación prevista de una forma farmacéutica que sufre una erosión perfecta a 0,32 mm/h con la distribución de la concentración dada en la Tabla 11.

Es probable que en la forma farmacéutica descrita y dimensionada en este ejemplo, no había desaparición simultánea de las paredes particulares en la dirección radial ni en la dirección axial. También sería posible diseñar una forma farmacéutica cilíndrica de liberación 3D de tal modo que, para cada región respectiva, el espesor de la pared radial de cada región individual (a excepción de la región más interior, que no tiene espesor de pared) igualó sustancialmente al espesor de la pared axial de la región respectiva. Esto aseguraría que el frente de degradación avanzaba de una región a otra en la dirección radial sustancialmente al mismo tiempo a medida que avanzaba de una región a otra en la dirección axial. Un conjunto de dimensiones de formas farmacéuticas que ilustran esta estrategia de diseño se ilustra en la Tabla 12:

Tabla 12

Dimensiones de la forma farmacéutica para un espesor de la pared radial y un espesor de la pared axial iguales

Región	Concentración	Radio exterior (mm)	Altura exterior (mm)
1	$C_1$	5,28	4,37
2	$2C_1$	4,56	2,93
3	$3C_1$	4,04	1,89
4	$4C_1$	3,67	1,15
5	$5C_1$	3,43	0,67

Ejemplo 7

Formas farmacéuticas de liberación 3-D con la región más interior inerte

Este ejemplo, que no está incluido en la invención es el mismo que el ejemplo anterior, excepto que la región más interior se deja libre de API con el fin de mejorar la linealidad de la liberación del API durante la última porción del perfil de liberación. La Tabla 12 indica las concentraciones y dosis impresas en cada una de las cinco regiones.

Tabla 13

Formas farmacéuticas de liberación 3D de orden cero con la región más interior inerte: distribución del API impreso

Sección	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Concentración (mg/mm <sup>3</sup> )	Carga (mg)
1	256,23	0,110	28,19
2	60,63	0,220	13,34
3	21,21	0,330	6,99
4	13,07	0,440	5,75
5	31,59	0,0	0
<b>Total</b>			54,27

Ejemplo 8

Formas farmacéuticas de liberación creciente

Una forma farmacéutica de este ejemplo que no está incluido en la invención puede utilizar cualquiera de las geometrías expuestas en otra parte de esta memoria y puede utilizar una aproximación paso a paso de una distribución de concentración de API deseada como se describe en otra parte de esta memoria. A fin de lograr una

liberación creciente, la distribución de concentración de API, o una aproximación paso a paso de la misma, puede aumentar, ya que el frente avanza más cerca del centro de la forma farmacéutica, más rápidamente que una distribución que da liberación de orden cero que ya fue descrita en los ejemplos anteriores. Por ejemplo, en el caso de una forma farmacéutica cilíndrica de liberación radial, la concentración de API puede aumentar más rápidamente que  $1/r$  o puede tener una aproximación paso a paso de una distribución que aumenta con la disminución del radio más rápidamente que una distribución  $1/r$ . También sería posible construir una forma farmacéutica como se acaba de describir, pero con su región más interior sin contener ningún API.

Ejemplo 9

Formas farmacéuticas de liberación decreciente

Una forma farmacéutica de este ejemplo que no está incluido en la invención puede utilizar cualquiera de las geometrías expuestas aquí en otra parte y puede utilizar una aproximación paso a paso de una distribución de concentración de API deseada. Con el fin de lograr una liberación decreciente, la distribución de concentración de API, o una aproximación paso a paso de la misma, puede aumentar, en la dirección desde el exterior de la forma farmacéutica hacia el centro de la forma farmacéutica, menos rápidamente que una distribución que da liberación de orden cero. Por ejemplo, en el caso de una forma farmacéutica cilíndrica de liberación radial, la concentración de API puede aumentar menos rápidamente que  $1/r$  o puede ser una aproximación paso a paso de una distribución que aumenta disminuyendo el radio menos rápidamente que una distribución  $1/r$ . La distribución de la concentración de API puede ser una distribución que disminuye, o puede ser una aproximación paso a paso de una distribución que disminuye a medida que se va en la dirección desde el exterior de la forma farmacéutica hacia el centro de la forma farmacéutica. También sería posible construir una forma farmacéutica como se acaba de describir, pero con su región más interior sin contener ningún API.

Ejemplo 10 (no incluido en la invención)

Formas farmacéuticas de liberación dual: uso de constantes de velocidad y un mecanismo de degradación de la superficie para diseñar formas farmacéuticas de liberación dual fabricadas por 3DP

También es posible construir una forma farmacéutica que incluye una porción que tiene regiones anidadas similares a la que ya ha sido descrita, y al menos una región adicional no anidada, al menos una de las cuales puede contener el API. También es posible que al menos una de las regiones anidadas no contenga ningún API.

La información anterior acerca del mecanismo de degradación de la superficie y de las constantes de velocidad de las composiciones de formas farmacéuticas se utilizó para diseñar formas farmacéuticas de liberación dual para ser fabricadas por 3DP. La capacidad de estas formas farmacéuticas para degradarse en la superficie permite el diseño de formas farmacéuticas que liberarán desde el exterior de la forma farmacéutica hacia el interior según el perfil de distribución del API. La 3DP tiene la capacidad de fabricar formas farmacéuticas con distribución del API no uniforme, y por lo tanto es posible el diseño de formas farmacéuticas para liberación compleja.

Se diseñaron dos formas farmacéuticas para ser formas farmacéuticas de liberación dual para fabricación por 3DP. El diseño de la sección transversal de estas dos formas farmacéuticas se muestra en la figura 26. La primera es una forma farmacéutica de liberación dual de diclofenaco sódico, y la segunda es una forma farmacéutica de liberación dual de clorfeniramina maleato.

Estas formas farmacéuticas se han diseñado con tres regiones que contienen API. Las regiones que contienen el API en la parte superior y en el fondo finos tenían una altura de una capa, y se extendieron por todo el diámetro de la forma farmacéutica, 11 mm. Estas dos regiones fueron diseñadas para liberar rápidamente después de la imbibición inicial y deterioro de la superficie exterior. La región concéntrica central tenía 14 capas de altura, 7 mm de diámetro y fue diseñada para una liberación retardada y controlada secundaria. La forma farmacéutica fue diseñada para tener 36 capas en total, con una distribución de API no uniforme descrita en la Tabla 14.

Tabla 14

Distribución del API a lo largo del eje vertical en los diseños de liberación dual

N	Dosis	Formas farmacéuticas de Diclofenaco sódico (mg)	Formas farmacéuticas de Clorfeniramina maleato (mg)
2 capas	-	-	-
1 capa	$N \epsilon \Delta z \delta \pi (0,55 \text{ cm})^2$	3,26	2,90
10 capas	-	-	-
14 capas	$N \epsilon \Delta z \delta \pi (0,35 \text{ cm})^2$	19,30	17,18
10 capas	-	-	-

1 capa	$N \varepsilon \Delta z \delta \pi (0,55 \text{ cm})^2$	3,26	2,90
2 capas	-	-	-

5  $\varepsilon$  representa el factor de compresión,  $\Delta z$  es la altura de la capa, y  $C_p$  es la concentración impresa en esa capa. La Tabla 13 muestra también las formas farmacéuticas reales fabricadas con este diseño, como se expone a continuación para dos muestras, formas farmacéuticas de liberación dual de diclofenaco sódico y formas farmacéuticas de liberación dual de clorfeniramina maleato. Para estas formas farmacéuticas, el factor de compresión fue de 0,55, el espesor de la capa en el momento de la impresión era de 200 micrómetros, y  $\delta$  (diclofenaco sódico) fue 312 mg/cc y  $\delta$  (clorfeniramina maleato) fue 277 mg/cc.

10 Se utilizaron métodos numéricos para predecir los perfiles de liberación teóricos basados en el diseño anterior y las constantes de velocidad de la erosión para las formas farmacéuticas de 70 % de lactosa y 30 % de HPMC para ambos compuestos, y un espesor de la capa inicial de 200 micrómetros. Los métodos numéricos utilizaron una hoja de cálculo para integrar iterativamente un cilindro de reducción del volumen utilizando períodos de tiempo de 0,1 horas. Se suponía que las velocidades de erosión eran constantes y por lo tanto el movimiento del frente de degradación en la muestra era constante, en ambas direcciones radial y vertical. Las representaciones de liberación teórica resultantes, tanto la liberación incremental frente al tiempo como la liberación acumulativa frente al tiempo, para las formas farmacéuticas de clorfeniramina maleato de liberación dual se muestran en la figura 27. Obsérvese que debido a que se utilizan divisiones de tiempo iguales, la liberación incremental también representa la velocidad de liberación a lo largo del tiempo.

20 Ambas formas farmacéuticas de diclofenaco sódico y de clorfeniramina maleato se fabricaron por 3DP (CJ CD OSP) utilizando 36 capas con un espesor de capa de 200 micrómetros. El polvo era 70 % en peso de lactosa de 53-74 micrómetros y 30 % en peso de HPMC K4M de 53-74 micrómetros. La solución aglutinante utilizada para ambas tenía 5 % en peso de L100 en etanol y las soluciones de API eran, respectivamente, 18 % en peso de diclofenaco sódico en metanol y 20 % en peso de clorfeniramina maleato en etanol:agua desionizada 80:20. Las muestras después de impresas se dejaron secar durante dos días en una caja de guantes con nitrógeno y después se comprimieron en un troquel de comprimidos de 11 mm de diámetro interior a alturas finales de 3,25 ( $\pm$  0,04) mm determinadas con calibres digitales. La Tabla 13 muestra la distribución general del API impreso en estas formas farmacéuticas. El último ejemplo incluye los parámetros de impresión para estas muestras.

30 Dos de cada una de las formas farmacéuticas de liberación dual de diclofenaco sódico y de clorfeniramina maleato se caracterizaron por el método de disolución de cestillo de la USP en fluido intestinal simulado de pH 7,4 a una temperatura de 37 °C y la velocidad de rotación del cestillo de 100 rotaciones/minuto. Se determinó el promedio junto de los dos perfiles de disolución para cada API y se comparó con el respectivo perfil de liberación teórico. Los resultados se muestran en las figuras 28-31.

35 Cada uno de los perfiles de liberación para las formas farmacéuticas de diclofenaco sódico y las muestras de clorfeniramina maleato siguen los perfiles de liberación teóricos calculados a partir de las respectivas constantes de velocidad de erosión de cada sistema, tal como se encuentran en el ejemplo 2. Hay tres pequeñas diferencias, sin embargo, entre las curvas empíricas y las previstas en estas figuras.

40 El primer efecto que se puede ver especialmente en las curvas de liberación incremental, figuras 28 y 30, es un efecto de estallido. El API fue liberado desde las regiones de API más exteriores prematuramente cuando todavía se estaba formando la capa de gel inicial. Este efecto se ilustra en la figura 15, donde la velocidad de erosión no fue constante durante aproximadamente los primeros 30 min de disolución. El modelo teórico supone una velocidad de erosión constante por toda la forma farmacéutica, lo que explica por qué el gráfico teórico muestra una liberación más baja durante los primeros 30 minutos. El primer pico completo se desplaza a la izquierda ya que el API de las secciones superior e inferior se libera antes de lo previsto.

45 El segundo efecto es un ensanchamiento de los picos de liberación. Los perfiles de liberación reales anteriores no siguen el estricto perfil de liberación agudo, de la forma farmacéutica del modelo. Los picos de liberación son más anchos, la liberación empieza antes de lo previsto, y la liberación tiende a terminar más tarde. Esto se puede atribuir en parte a la migración del API en el lecho de polvo durante la impresión. Es sabido que la resolución espacial de los artículos fabricados por 3DP está limitada por efectos capilares en el lecho de polvo. Se necesitan tales efectos para unir juntas las capas finitas de la estructura impresa. La forma farmacéutica "modelo" teórico ha sido modelada para olvidar tales efectos. Fue modelada con un perfil de distribución de API paso a paso agudo.

50 La tercera diferencia se puede observar mejor en las figuras 29 y 31, los perfiles de liberación acumulativos. La liberación real parece que termina antes que la de las formas farmacéuticas modelo. Las curvas de liberación reales se desplazan algo hacia la izquierda, en comparación con el modelo. Esto puede ser debido a diferencias en las velocidades de liberación entre los comprimidos convencionales y las formas farmacéuticas por 3DP. Los parámetros utilizados para establecer el sistema modelo son los de la Tabla 2, para los comprimidos convencionales. Estos comprimidos convencionales se comprimieron juntos a partir de mezclas de polvo mixto, y no se imprimieron. Los comprimidos convencionales se construyeron con aproximadamente la misma concentración de

API que las secciones de API de las muestras impresas, ellos tenían aproximadamente el mismo tamaño, y se ensayaron en las mismas condiciones. La única diferencia es la técnica de fabricación. Cabe señalar, sin embargo, que la información adquirida a partir de los comprimidos convencionales es una buena aproximación, y proporciona una alternativa rápida y fácil de recopilación de datos de las formas farmacéuticas por 3DP.

#### 5 Ejemplo 11

Diseño de la región circundante para eliminar el "efecto de estallido"

Este ejemplo describe una forma farmacéutica que tiene una región más exterior, que se puede llamar una región envolvente, que está diseñada para eliminar o reducir sustancialmente el "efecto de estallido." Esta región envolvente puede rodear todo el resto de la forma farmacéutica, siendo diseñado el resto de la forma farmacéutica según cualquiera de los diseños descritos en esta memoria, que pueden incluir diseños completamente anidados u otros diseños más complicados. Como ejemplo de otros diseños más complicados, el diseño del ejemplo 10 podría estar rodeado por una región envolvente para este propósito. En el ejemplo 1, se demostró que el "efecto de estallido" se producía durante la primera parte de la exposición de una forma farmacéutica al agua, cuando acaba de ser establecida la región del gel y todavía no se ha alcanzado un estado cuasiestacionario, de tal modo que podría persistir durante la mayor parte del proceso de erosión/degradación de la forma farmacéutica. En el ejemplo 1 se demostró que, durante la formación inicial de la región del gel, la velocidad de recesión del frente sólido/hidratación fue inusualmente rápida. Esto puede ir asociado con la liberación inusualmente rápida del API contenido en la región más exterior de la forma farmacéutica. Por consiguiente, dicha liberación inusualmente rápida se puede eliminar por completo fabricando la región envolvente de modo que no contenga ningún API. El espesor de la región envolvente se puede elegir de tal modo que retrase el inicio de la liberación de cualquier API hasta un momento en que la región de gel esté bien establecida, o casi en su configuración de estado cuasiestacionario. Sin embargo, esto significa por supuesto que un paciente no empezaría a recibir el API hasta un cierto período de tiempo después de la administración de la forma farmacéutica, lo que puede ser o no aceptable. Alternativamente, una liberación de API calculada durante el período del "efecto de estallido" se puede obtener fabricando la región envolvente con una concentración apropiada de modo que la liberación durante el período inicial sea la que se desea, dada la aparición durante el período de liberación temprana de procesos que no son típicos de la parte más ordinaria del proceso de liberación. Una región envolvente puede ser usada también con formas farmacéuticas del diseño de liberación radial protegidas con cubiertas en los extremos (ejemplos 3, 4 y 5), con el entendimiento de que la región envolvente solamente tiene que rodear la parte central donde está contenido el API, y que es opcional rodear las cubiertas de los extremos por la región envolvente.

#### Ejemplo 12

Descripción de técnicas de fabricación

Las formas farmacéuticas de la presente invención se imprimieron utilizando impresión tridimensional que utiliza un cabezal de impresión de chorro continuo con deflexión.

35 Para algunos de los ejemplos, se fabricaron tanto formas farmacéuticas de diclofenaco sódico como formas farmacéuticas de clorfeniramina maleato. El polvo tenía 70 % en peso de lactosa de 53-74 micrómetros y 30 % en peso de HPMC K4M de 53-74 micrómetros o, en otros casos una relación de lactosa:HPMC de 80:20.

Para algunas porciones (cubiertas de los extremos) de algunas formas farmacéuticas como se describe aquí en otra parte, se utilizó polvo que contenía HPMC pura.

40 Los parámetros de impresión incluyeron un espesor de capa de 200 micrómetros.

La solución aglutinante utilizada para ambas era L100 al 5 % en peso en etanol y las soluciones de API eran respectivamente, diclofenaco sódico al 18 % en peso en metanol y clorfeniramina maleato al 20 % en peso en etanol:agua desionizada 80:20.

45 Después de la terminación de la impresión tridimensional, las formas farmacéuticas impresas se dejaron secar durante dos días en una caja de guantes con nitrógeno y después se prensaron en un troquel de comprimidos de 11 mm de diámetro interior. Después de la terminación de la impresión tridimensional y del secado, todas las formas farmacéuticas presentadas aquí se comprimieron, aunque en algunas situaciones, que no están incluidas en la invención, sería posible practicar la presente invención sin compresión. La compresión se realizó a una presión de 103400 kPa como se describe en otra parte en esta memoria. Se midieron con calibres digitales las alturas finales de las formas farmacéuticas después de la compresión.

Para los datos reportados en el ejemplo 1 y algunos de los datos reportados en el ejemplo 2, el polvo fue simplemente comprimido en un troquel sin ser impreso tridimensionalmente.

Se dan más detalles a continuación.

## ES 2 663 873 T3

Parámetros de impresión para las formas farmacéuticas impresas para observación en conjunto de portaobjetos de vidrio (ejemplo 1)

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>	
Sistema de polvo	70 % en peso de HPMC K4M 30 % en peso de lactosa monohidratada
Tamaño del polvo (µm)	53-74
Espesor de la capa (µm)	300
Fracción de empaquetamiento	0,412
<b>AGLUTINANTE</b>	
Solutos en la solución aglutinante	N/A
Disolvente en la solución aglutinante	-
Densidad de la solución g/cc	-
Fracción de peso	-
Espaciado de línea (µm)	-
Orificio de la boquilla (µm)	-
Caudal (g/min)	-
Frecuencia de modulación (KHz)	-
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Diclofenaco sódico
Solutos en la solución de fármaco	18 % p de diclofenaco, 1 % p de PVP, 0,05 % p de fluoresceína
Disolvente en la solución de fármaco	Metanol
Densidad de la solución g/cc	0,90
Espaciado de línea (µm)	120
Orificio de la boquilla (µm)	50,4
Caudal (g/min)	0,97
Frecuencia de modulación (KHz)	42
<b>SATURACIÓN</b> (% de espacio vacío llenado por pase)	0,566
Número total de pases	3
Fracción de volumen de fármaco	0,15
<b>DOSIFICACIÓN</b>	
mgs totales impresos por comprimido	101,8
<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí
Fuerza de compresión (kPa)	103400
Compresión vertical %	N/A
Dosis por volumen unitario de comprimido ð mg/cc	325

Parámetros de impresión para las formas farmacéuticas del ejemplo 10 que contienen diclofenaco sódico

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>	
Sistema de polvo	70 % en peso de HPMC K4M 30 % en peso de lactosa monohidratada
Tamaño del polvo (µm)	53-74
Espesor de la capa (µm)	200
Fracción de empaquetamiento	0,412
<b>AGLUTINANTE</b>	
Solutos en la solución aglutinante	Eudragit™ L100
Disolvente en la solución aglutinante	Etanol
Densidad de la solución g/cc	0,82
Fracción de peso	5 % p de L100
Espaciado de línea (µm)	120

Orificio de la boquilla ( $\mu\text{m}$ )	50,4
Caudal (g/min)	0,97
Frecuencia de modulación (KHz)	42,8
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Diclofenaco sódico
Solutos en la solución de fármaco	18 % p de diclofenaco, 1 % p de PVP, 0,05 % p de fluoresceína
Disolvente en la solución de fármaco	Metanol
Densidad de la solución g/cc	0,90
Espaciado de línea ( $\mu\text{m}$ )	120
Orificio de la boquilla ( $\mu\text{m}$ )	50,4
Caudal (g/min)	0,92
Frecuencia de modulación (KHz)	48
<b>Saturación aparente</b>	1,86
<b>DOSIFICACIÓN</b>	
mgs totales impresos por comprimido	25,8
<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí
Fuerza de compresión (kPa)	103400
Compresión vertical %	55,0
Dosis por volumen unitario de comprimido $\delta$ mg/cc	312

Parámetros de impresión para las formas farmacéuticas del ejemplo 10 que contienen clorfeniramina maleato

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>	
Sistema de polvo	70 % en peso de HPMC K4M 30 % en peso de lactosa monohidratada
Tamaño del polvo ( $\mu\text{m}$ )	53-74
Espesor de la capa ( $\mu\text{m}$ )	200
Fracción de empaquetamiento	0,412
<b>AGLUTINANTE</b>	
Solutos en la solución aglutinante	Eudragit™ L100
Disolvente en la solución aglutinante	Etanol
Densidad de la solución g/cc	0,82
Fracción de peso	5 % p de L100
Espaciado de línea ( $\mu\text{m}$ )	120
Orificio de la boquilla ( $\mu\text{m}$ )	50,4
Caudal (g/min)	0,93
Frecuencia de modulación (KHz)	48,4
<b>Saturación de aglutinante</b>	
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Clorfeniramina maleato
Solutos en la solución de fármaco	20 % p de clorfeniramina maleato
Disolvente en la solución de fármaco	80 % de etanol 20 % de agua desionizada
Densidad de la solución g/cc	1,15
Espaciado de línea ( $\mu\text{m}$ )	120
Orificio de la boquilla ( $\mu\text{m}$ )	50,4
Caudal (g/min)	0,98
Frecuencia de modulación (KHz)	45,7
<b>Saturación aparente</b>	1,46
<b>DOSIFICACIÓN</b> (mgs totales impresos por comprimido)	23,0
<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí

ES 2 663 873 T3

Fuerza de compresión (kPa)	103400
Compresión vertical %	55,0
Dosis por volumen unitario de comprimido $\bar{\delta}$ mg/cc	277

Parámetros de impresión para las formas farmacéuticas del ejemplo 2 que contienen una distribución uniforme constante de diclofenaco sódico

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>	
Sistema de polvo	70 % en peso de HPMC K4M 30 % en peso de lactosa monohidratada
Tamaño del polvo ( $\mu\text{m}$ )	53-74
Espesor de la capa ( $\mu\text{m}$ )	300
Fracción de empaquetamiento	0,412
<b>AGLUTINANTE</b>	N/A
Solutos en la solución aglutinante	-
Disolvente en la solución aglutinante	-
Densidad de la solución g/cc	-
Fracción de peso	-
Espaciado de línea ( $\mu\text{m}$ )	-
Orificio de la boquilla ( $\mu\text{m}$ )	-
Caudal (g/min)	-
Frecuencia de modulación (KHz)	-
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Diclofenaco sódico
Solutos en la solución de fármaco	18 % p de diclofenaco, 1 % p de PVP, 0,05 % p de fluoresceína
Disolvente en la solución de fármaco	Metanol
Densidad de la solución g/cc	0,90
Espaciado de línea ( $\mu\text{m}$ )	120
Orificio de la boquilla ( $\mu\text{m}$ )	50,4
Caudal (g/min)	0,97
Frecuencia de modulación (KHz)	42
<b>SATURACIÓN</b> (% de espacio vacío llenado por pase)	0,56
Número total de pases	1
Fracción de volumen de polímero	N/A
<b>DOSIFICACIÓN</b>	
mgs totales impresos por comprimido	44,1
<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí
Fuerza de compresión (kPa)	103400
Compresión vertical %	50,0
Dosis por volumen unitario de comprimido $\bar{\delta}$ mg/cc	107

Parámetros de impresión para formas farmacéuticas de distribución no uniforme de liberación radial con 80 % de lactosa 20 % de HPMC

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>	
Sistema de polvo	80 % en peso de HPMC K4M 20 % en peso de lactosa monohidratada
Tamaño del polvo ( $\mu\text{m}$ )	53-74
Espesor de la capa ( $\mu\text{m}$ )	300
Fracción de empaquetamiento	0,425

<b>AGLUTINANTE</b>	N/A				
Solutos en la solución aglutinante	-				
Disolvente en la solución aglutinante	-				
Densidad de la solución g/cc	-				
Fracción de peso	-				
Espaciado de línea (µm)	-				
Orificio de la boquilla (µm)	-				
Caudal (g/min)	-				
Frecuencia de modulación (KHz)	-				
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Diclofenaco sódico				
Solutos en la solución de fármaco	18 % p de diclofenaco, 1 % p de PVP, 0,05 % p de fluoresceína				
Disolvente en la solución de fármaco	Metanol				
Densidad de la solución g/cc	0,90				
Espaciado de línea (µm)	120				
Orificio de la boquilla (µm)	50,4				
Caudal (g/min)	0,98				
Frecuencia de modulación (KHz)	45,7				
Velocidad del eje rápido cm/s	150				
<b>SATURACIÓN</b> (% de espacio vacío llenado por pase)	0,584				
	<b>Región 1</b>	<b>Región 2</b>	<b>Región 3</b>	<b>Región 4</b>	<b>Región 5</b>
Número total de pases	1	2	3	4	5
<b>DOSIFICACIÓN</b> por zona en mg	22,34	14,72	11,08	9,09	44,58
mgs totales impresos por comprimido	101,8				
<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí				
Fuerza de compresión (kPa)	103400				
Compresión vertical %	50,0				
Dosis por volumen unitario de comprimido ð mg/cc	108	217	325	434	542

Parámetros de impresión para formas farmacéuticas de distribución no uniforme de liberación radial con 70 % de lactosa 30 % de HPMC

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>	
Sistema de polvo	70 % en peso de HPMC K4M 30 % en peso de lactosa monohidratada
Tamaño del polvo (µm)	53-74
Espesor de la capa (µm)	300
Fracción de empaquetamiento	0,412
<b>AGLUTINANTE</b>	N/A
Solutos en la solución aglutinante	-
Disolvente en la solución aglutinante	-
Densidad de la solución g/cc	-
Fracción de peso	-
Espaciado de línea (µm)	-
Orificio de la boquilla (µm)	-
Caudal (g/min)	-
Frecuencia de modulación (KHz)	-
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Diclofenaco sódico
Solutos en la solución de fármaco	18 % p de diclofenaco, 1 % p de PVP, 0,05 % p de fluoresceína
Disolvente en la solución de fármaco	Metanol

ES 2 663 873 T3

Densidad de la solución g/cc	0,90				
Espaciado de línea (µm)	120				
Orificio de la boquilla (µm)	50,4				
Caudal (g/min)	0,97				
Frecuencia de modulación (KHz)	42				
Velocidad del eje rápido cm/s	150				
<b>SATURACIÓN</b> (% de espacio vacío llenado por pase)	0,566				
	<b>Región 1</b>	<b>Región 2</b>	<b>Región 3</b>	<b>Región 4</b>	<b>Región 5</b>
Número total de pases	1	2	3	4	5
<b>DOSIFICACIÓN</b> por zona en mg	22,1	14,56	10,96	8,99	44,10
mgs totales impresos por comprimido	100,7				
<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí				
Fuerza de compresión (kPa)	103400				
Compresión vertical %	50,0				
Dosis por volumen unitario de comprimido δ mg/cc	107	215	322	429	536

Parámetros de impresión para formas farmacéuticas de distribución no uniforme de liberación 3D con 70 % de lactosa 30 % de HPMC

<b>PARÁMETRO DE IMPRESIÓN</b>					
Sistema de polvo	70 % en peso de HPMC K4M 30 % en peso de lactosa monohidratada				
Tamaño del polvo (µm)	53-74				
Espesor de la capa (µm)	305				
Fracción de empaquetamiento	0,412				
<b>AGLUTINANTE</b>	N/A				
Solutos en la solución aglutinante	-				
Disolvente en la solución aglutinante	-				
Densidad de la solución g/cc	-				
Fracción de peso	-				
Espaciado de línea (µm)	-				
Orificio de la boquilla (µm)	-				
Caudal (g/min)	-				
Frecuencia de modulación (KHz)	-				
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Diclofenaco sódico				
Solutos en la solución de fármaco	18 % p de diclofenaco, 1 % p de PVP				
Disolvente en la solución de fármaco	Metanol				
Densidad de la solución g/cc	0,90				
Espaciado de línea (µm)	120				
Orificio de la boquilla (µm)	50,4				
Caudal (g/min)	0,96				
Frecuencia de modulación (KHz)	45,6				
Velocidad del eje rápido cm/s	150				
<b>SATURACIÓN</b> (% de espacio vacío llenado por pase)	0,573				
	<b>Región 1</b>	<b>Región 2</b>	<b>Región 3</b>	<b>Región 4</b>	<b>Región 5</b>
Número total de pases	1	2	3	4	5
<b>DOSIFICACIÓN</b> por zona en mg	28,19	13,34	6,99	5,75	17,38
mgs totales impresos por comprimido	71,65				

<b>COMPRESIÓN (sí/no)</b>	Sí				
Fuerza de compresión (kPa)	103400				
Compresión vertical %	47,7				
Dosis por volumen unitario de comprimido $\delta$ mg/cc	110	220	330	440	550

Detalles adicionales se dan en Fabrication of Complex Oral Drug Delivery Forms by Three-Dimensional Printing, by Wendy E. Katstra, PhD thesis at Massachusetts Institute of Technology, 2001.

Otras consideraciones y resumen y ventajas

- 5 Se puede apreciar que virtualmente cualquier distribución espacial de concentración de API puede ser depositada en la forma farmacéutica. Dicha distribución de API podría ser modelada y diseñada y fabricada utilizando las técnicas ya descritas. Ingrediente Farmacéutico Activo (API) se debe entender que se refiere a un ingrediente farmacéutico activo (o aditivo similar) como mínimo, no exactamente uno. Diferentes API se pueden depositar en diferentes lugares dentro de la forma farmacéutica, o se pueden depositar en las mismas regiones uno con otro. El perfil de liberación para un API puede ser diferente del perfil de liberación para otro API. Dentro de una sola forma farmacéutica, y ocupando la misma forma farmacéutica, las regiones que definen la distribución de concentración de un API se pueden definir de manera diferente de las regiones que definen la distribución de concentración para otro API. Los parámetros de saturación para 3DP pueden ser diferentes en diferentes lugares dentro de la forma farmacéutica y pueden ser diferentes para una sustancia impresa en comparación con otra sustancia impresa con un líquido aglutinante diferente.
- 10
- 15 Aunque los experimentos realizados han pertenecido a formas farmacéuticas orales, se debe entender que los mismos principios se aplican a dispositivos implantables de administración de fármacos (no incluidos en la invención). La escala de tiempo de liberación para los dispositivos implantables probablemente será más larga que para las formas farmacéuticas orales, y los materiales pueden ser diferentes (tales como polímeros biodegradables).
- 20 Sin embargo, los diseños y métodos de diseño de formas farmacéuticas serían similares a los ya descritos.
- También se debe entender que, aunque la liberación de un API se ha descrito en términos de erosión y se ha descrito la difusión como una situación de algún modo contrapuesta, la liberación real de un API puede implicar una combinación de ambos procesos que están activos simultáneamente. Las principales características del fenómeno de liberación que permite la metodología de trabajo de diseño son que la superficie o, más generalmente, a la característica determinante de la liberación de la forma farmacéutica retrocede en función del tiempo y que la velocidad de liberación instantánea es proporcional a una concentración del API presente en la superficie o, más generalmente, la característica determinante de la liberación. Aunque estas características son las más asociadas con la liberación erosiva, también se pueden encontrar, al menos en un grado suficiente de precisión, en formas farmacéuticas que no son puramente erosivas.
- 25
- 30 Las cuestiones que no están englobadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido de liberación controlada (210) fabricado por impresión tridimensional, que comprende:

una región más interior impresa tridimensionalmente (335), y

5 cuatro regiones adicionales anidadas que no son las más interiores, impresas tridimensionalmente (331, 332, 333, 334), en donde cada una de las regiones adicionales que no son las más interiores, rodea la región más interior y cualquier otra región que no es la más interior localizada interiormente en la región;

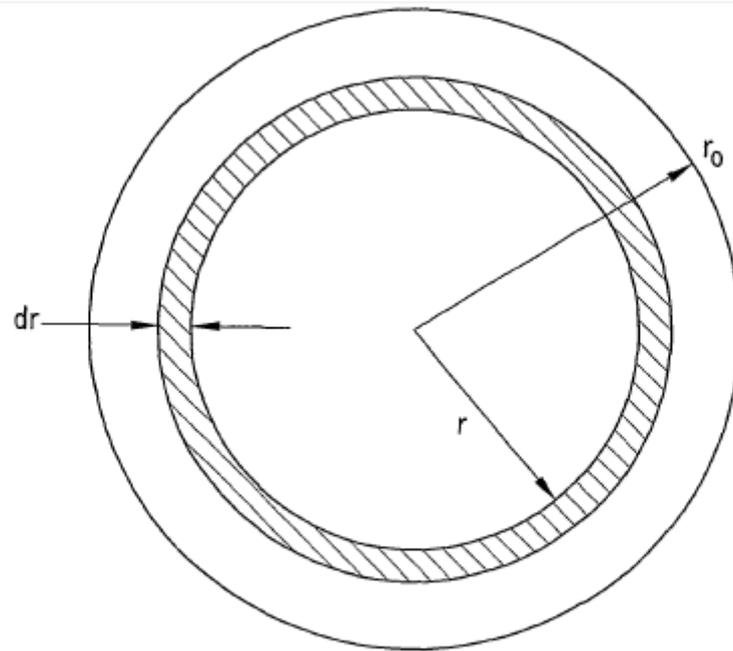
en donde la región más interior y las regiones adicionales que no son las más interiores, están ordenadas de forma concéntrica anidadas;

10 en donde la concentración de al menos un Ingrediente Farmacéutico Activo aumenta monótonamente desde una región más exterior hasta la región más interior;

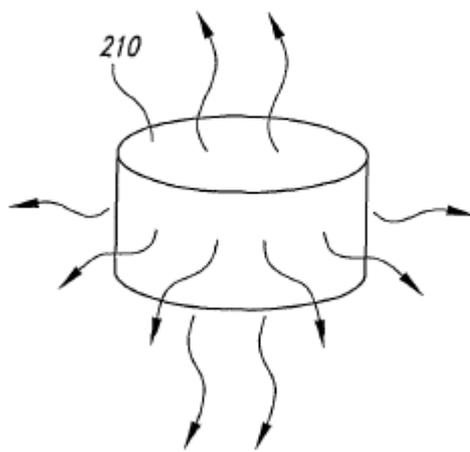
en donde la concentración regional del Ingrediente Farmacéutico Activo en todas las regiones no es cero;

en donde el Ingrediente Farmacéutico Activo de todas las regiones es el mismo;

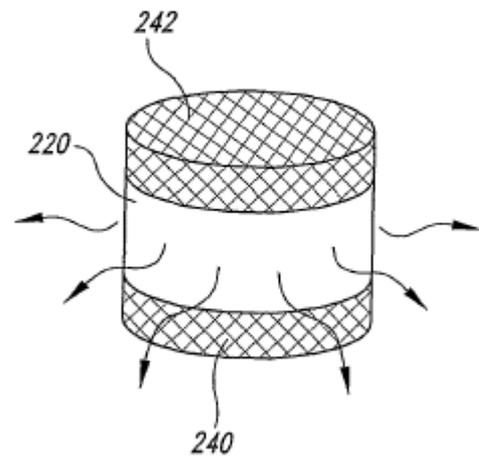
15 en donde la concentración creciente se selecciona de modo que al menos un Ingrediente Farmacéutico Activo se libera en una liberación de aproximadamente orden cero; y en donde el comprimido ha sido comprimido después de impresión tridimensional.



*FIG. 1*



*FIG. 2A*



*FIG. 2B*

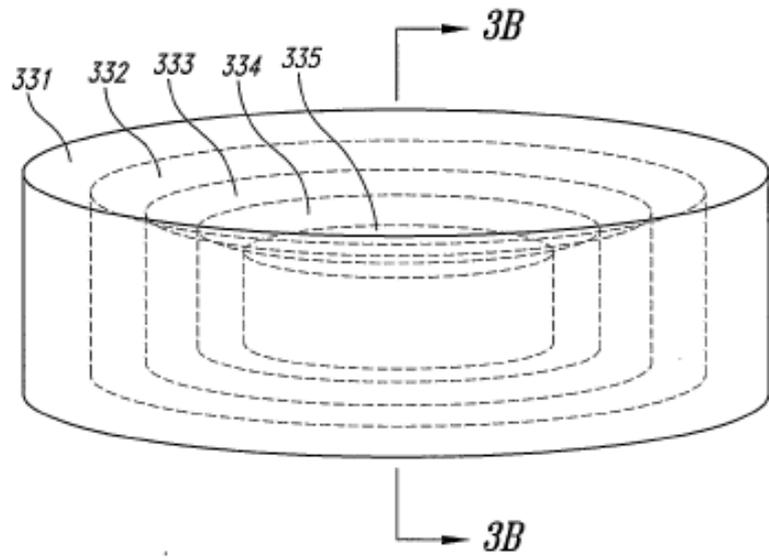


FIG. 3A

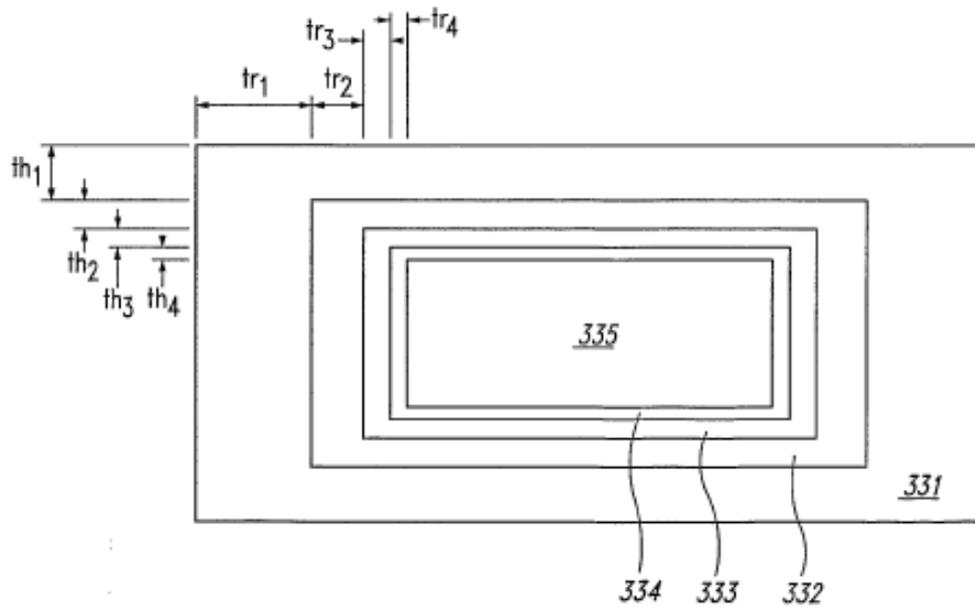
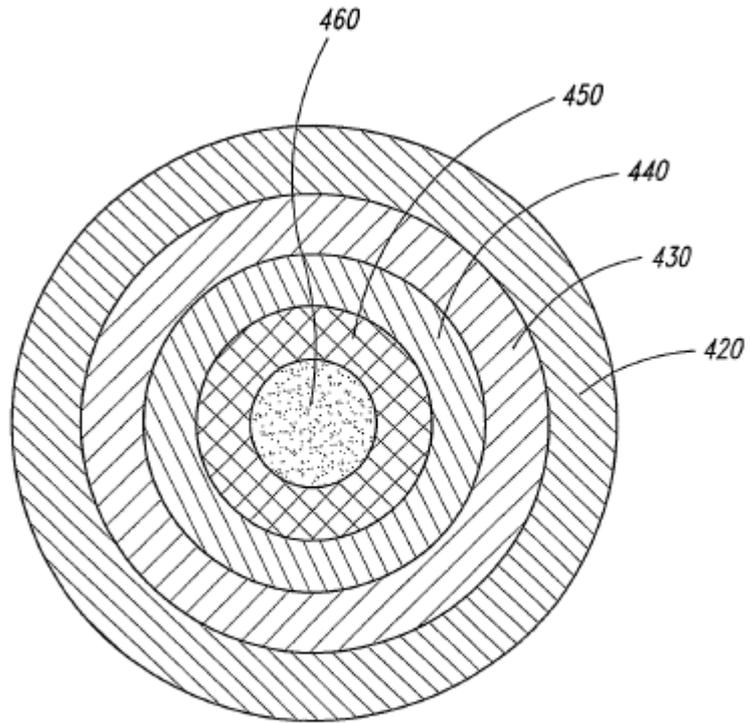


FIG. 3B



*FIG. 4*

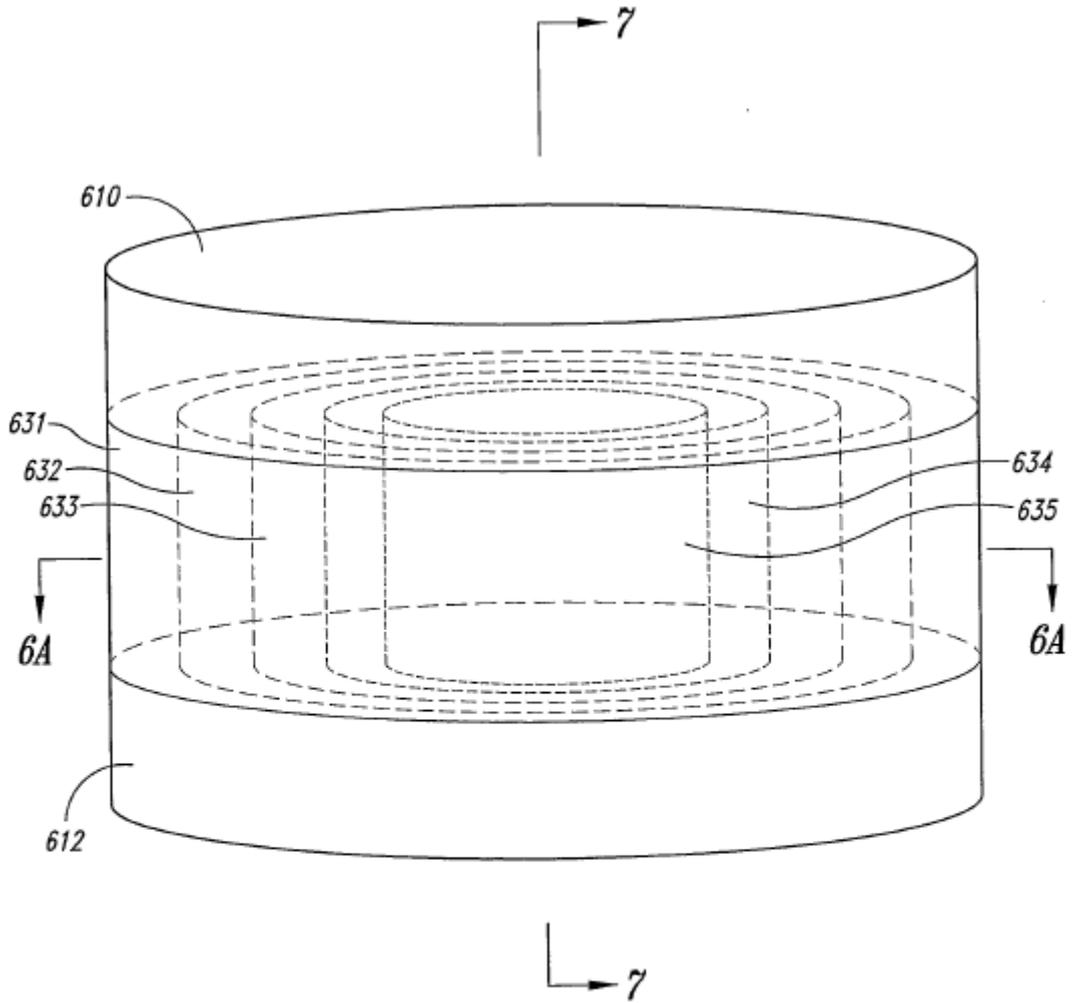


FIG. 5

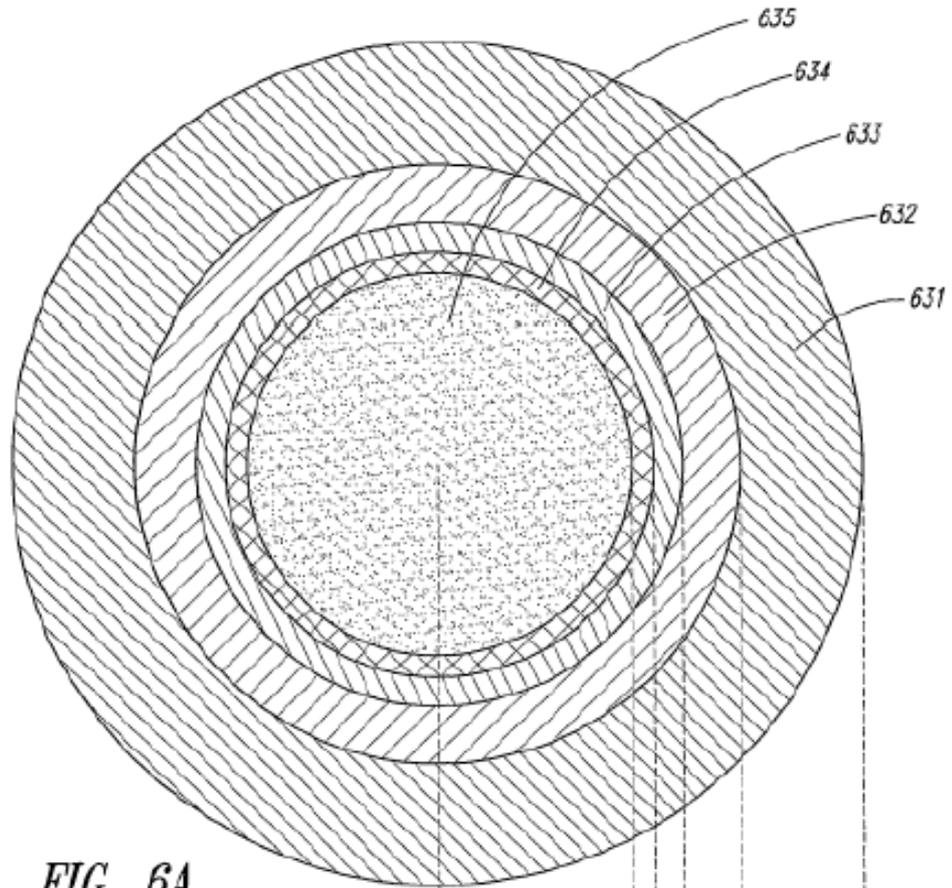


FIG. 6A

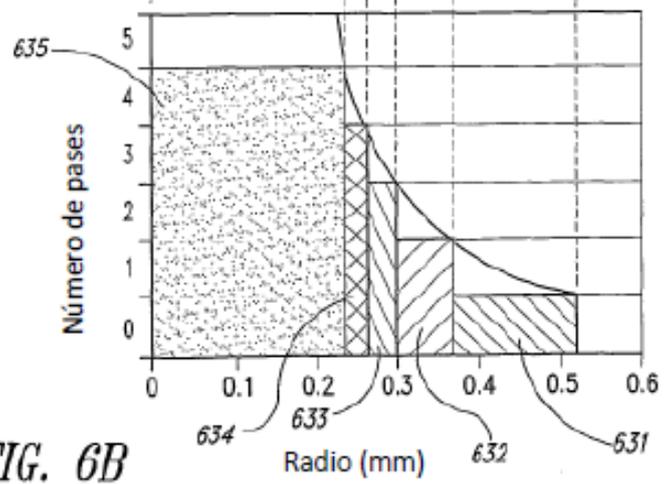
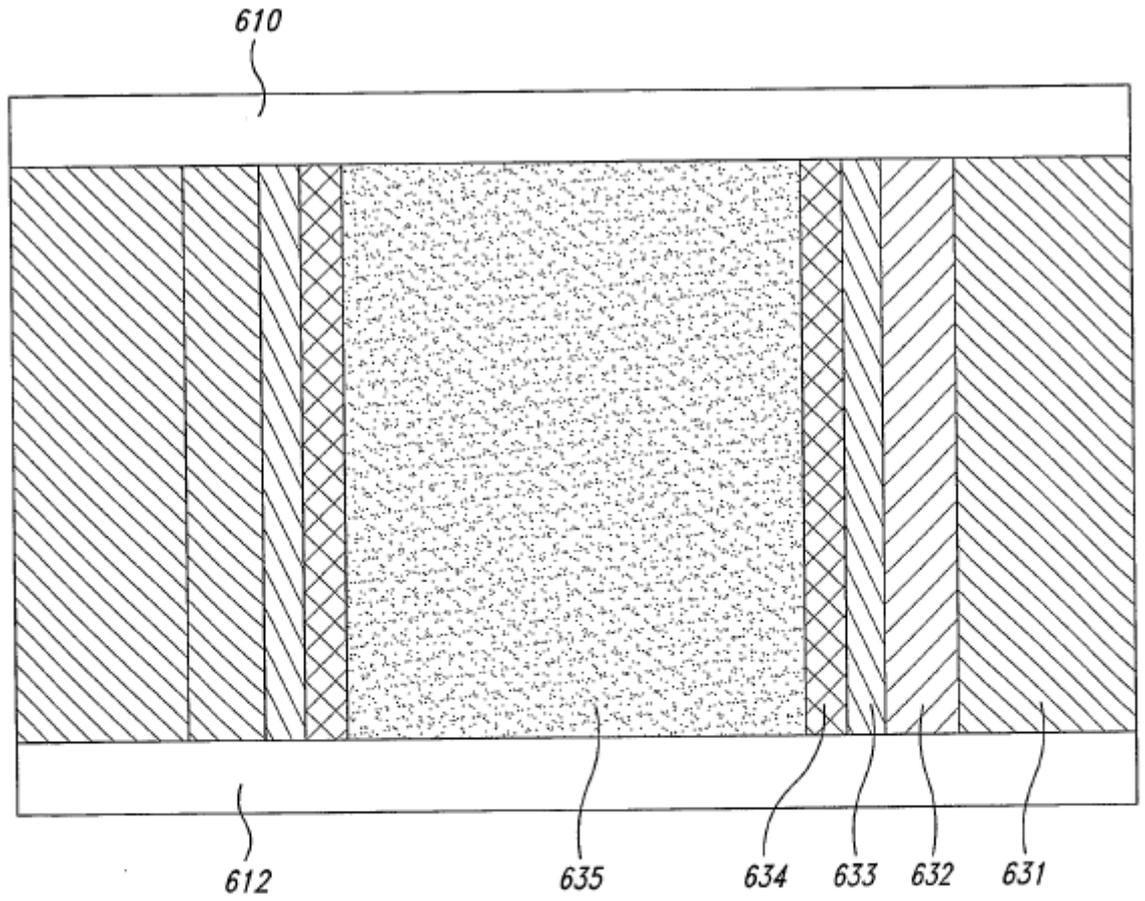
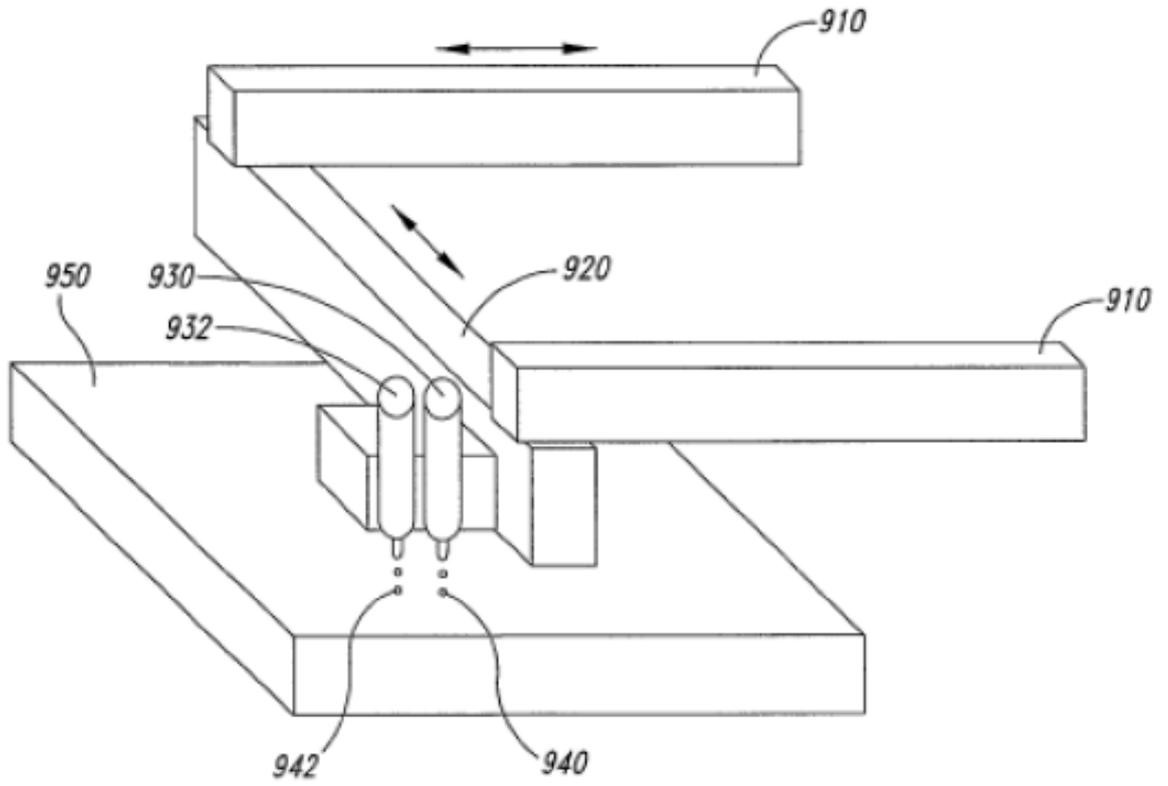


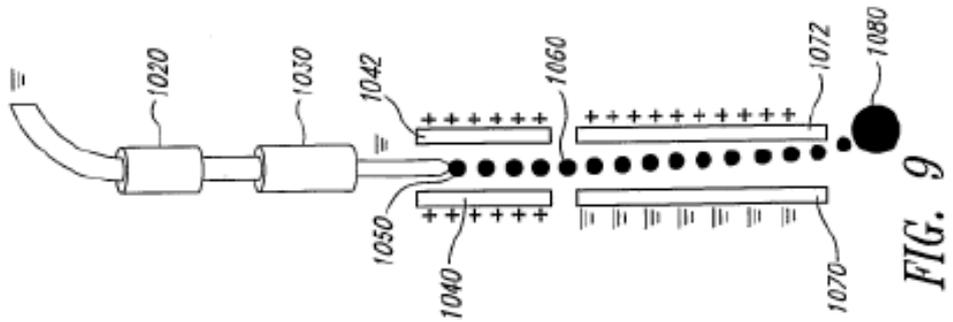
FIG. 6B



*FIG. 7*

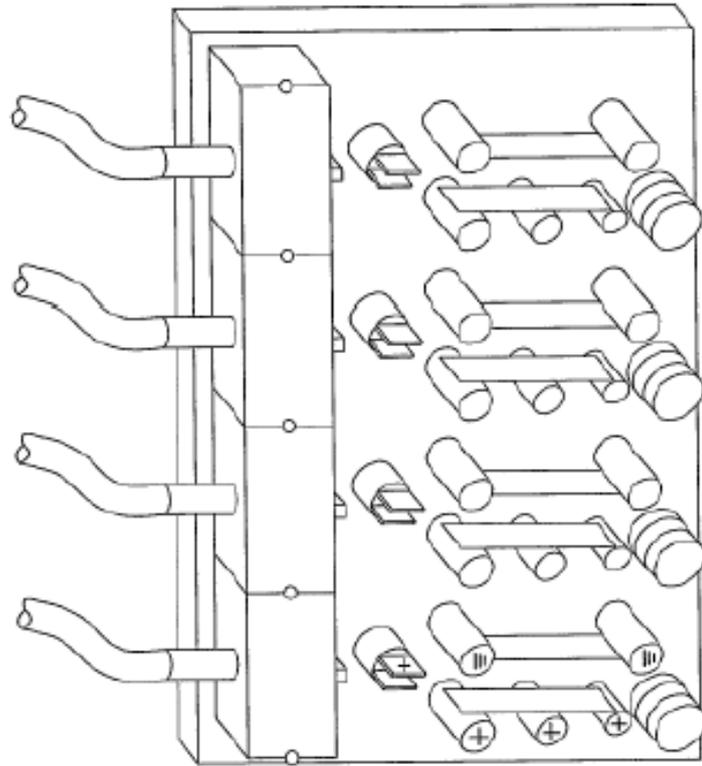


*FIG. 8*  
*(Técnica anterior)*



**FIG. 9**

(Técnica anterior)



**FIG. 10**

(Técnica anterior)

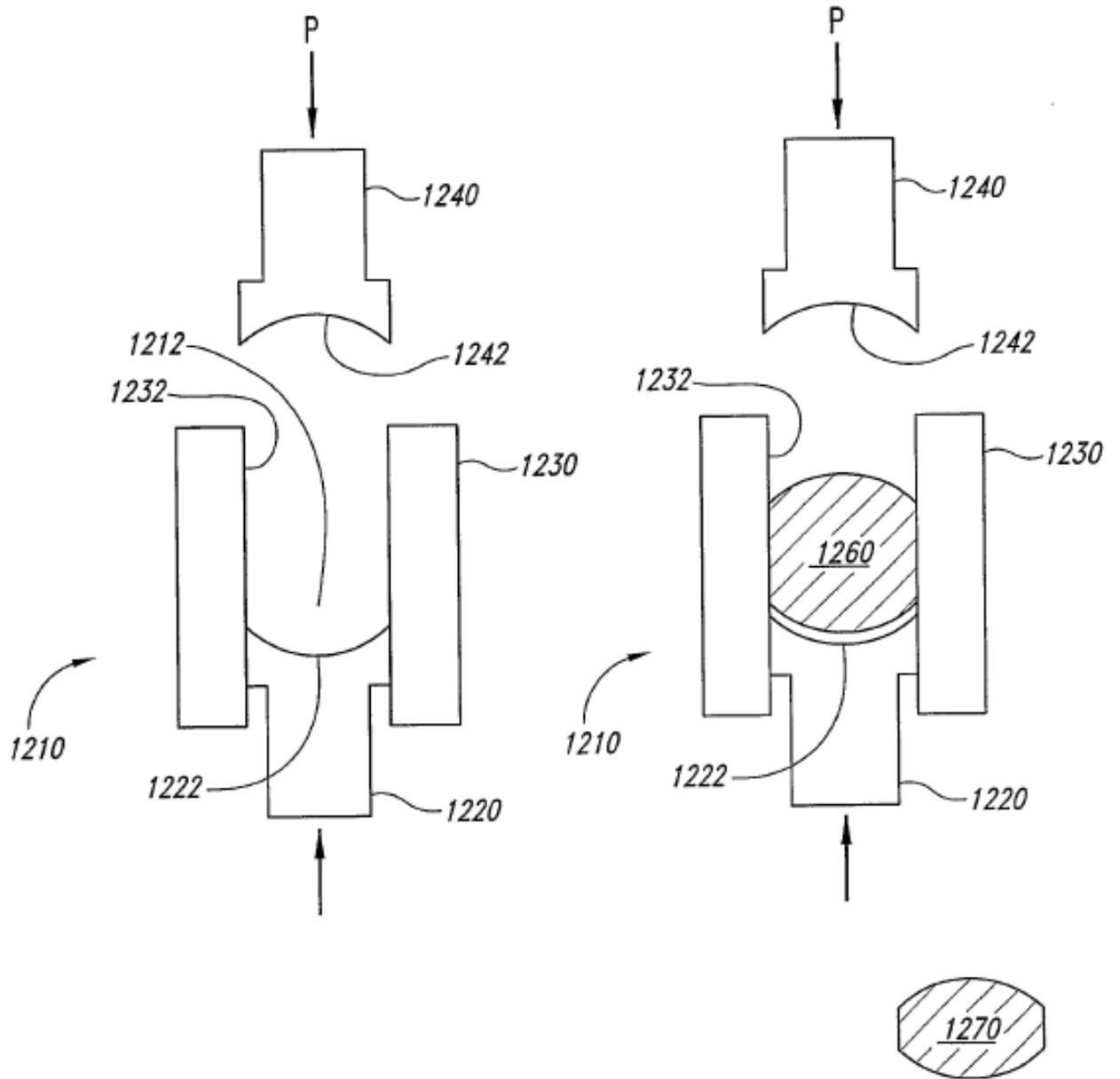
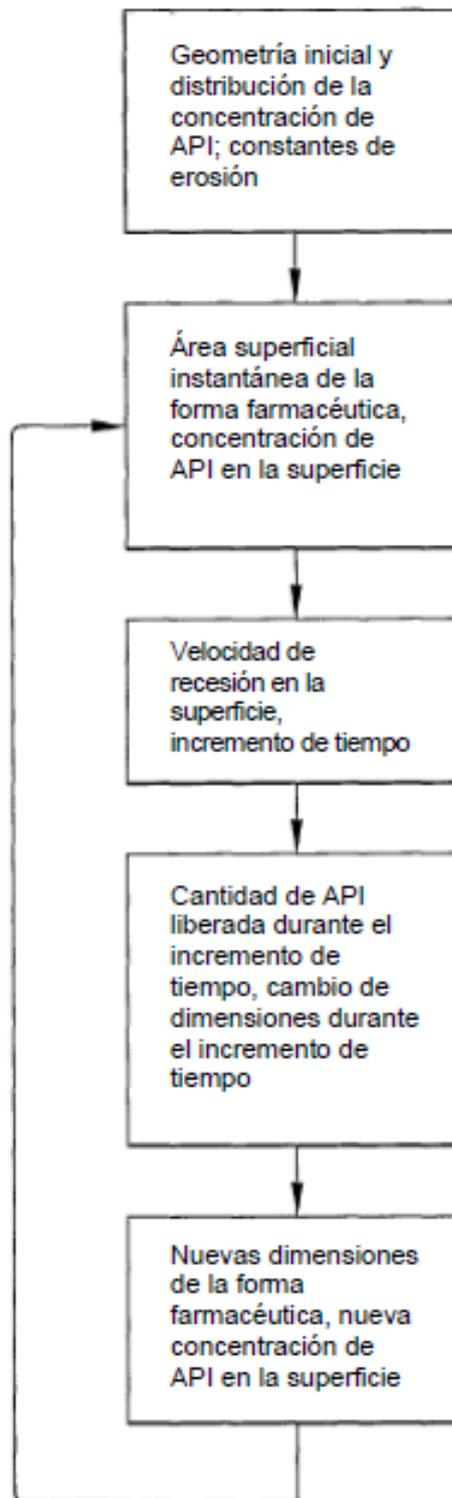
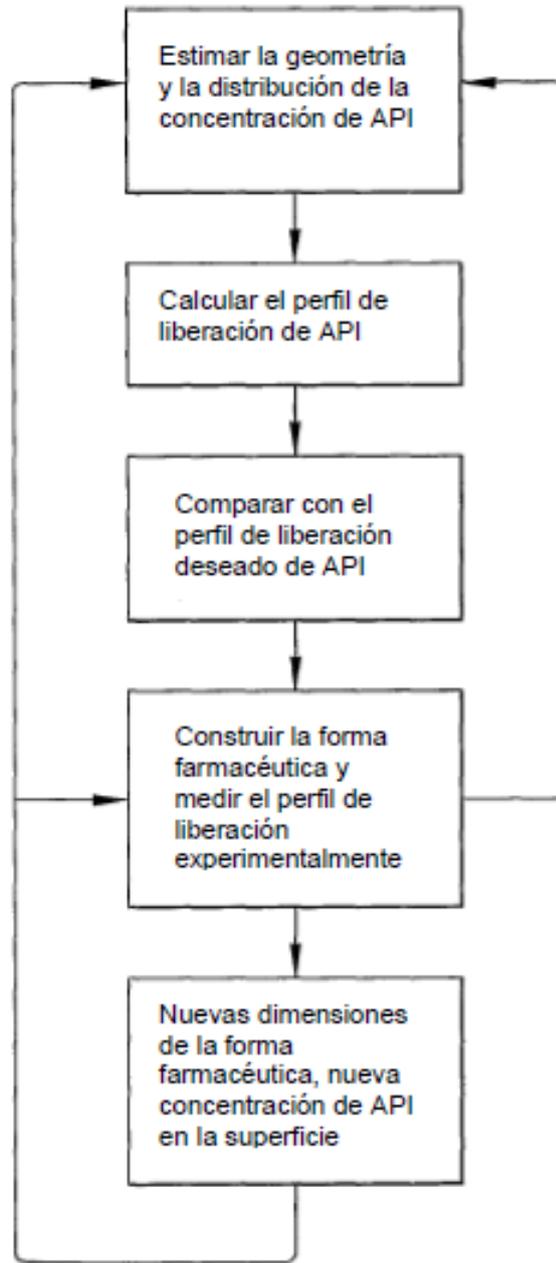


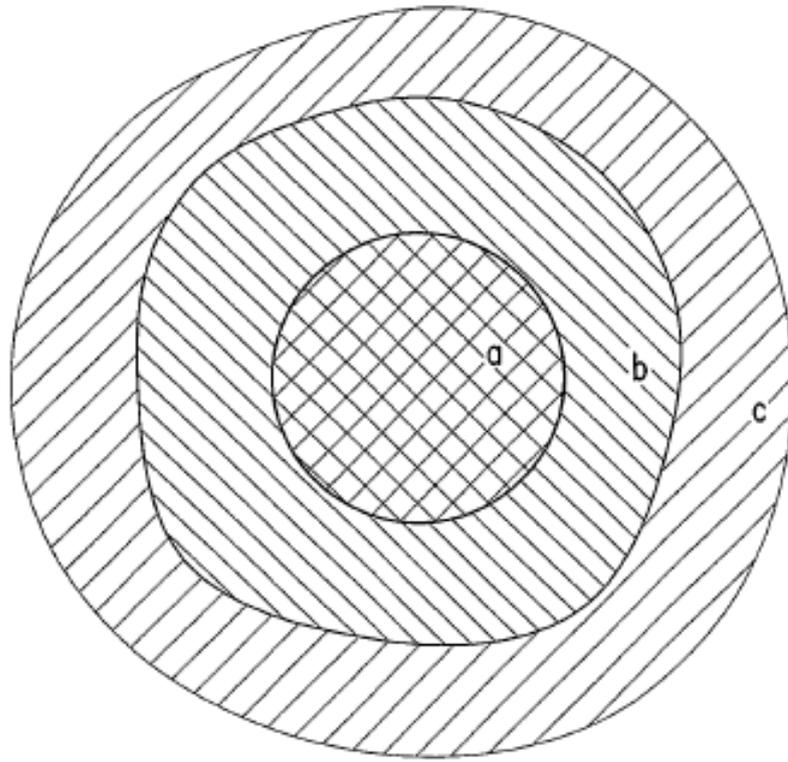
FIG. 11



*FIG. 12*



*FIG. 13*



*FIG. 14*

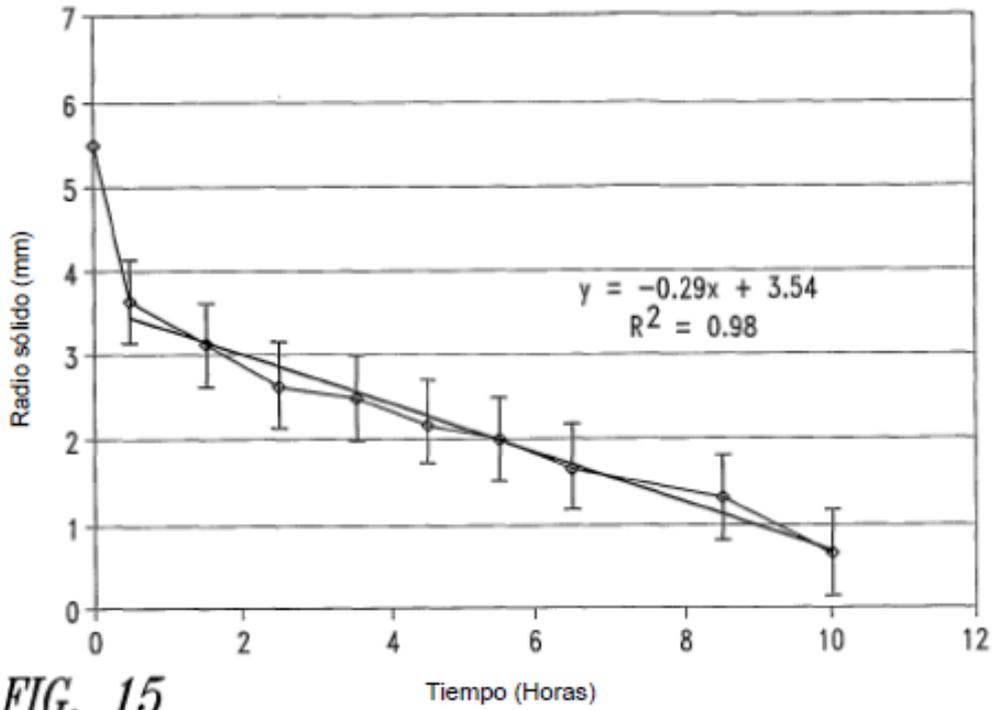


FIG. 15

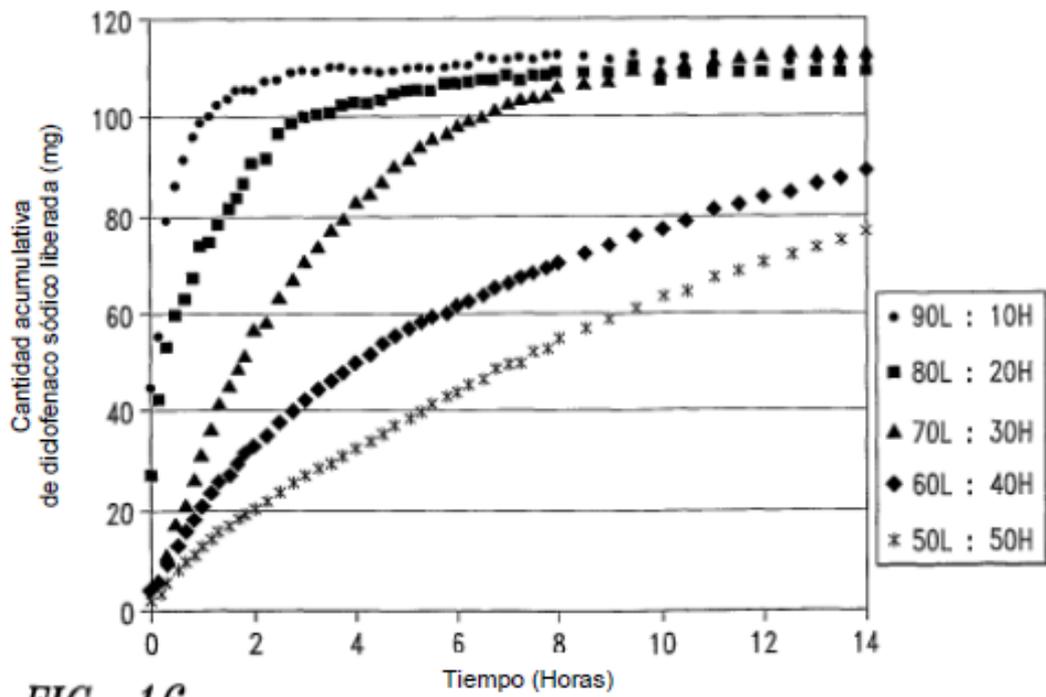


FIG. 16

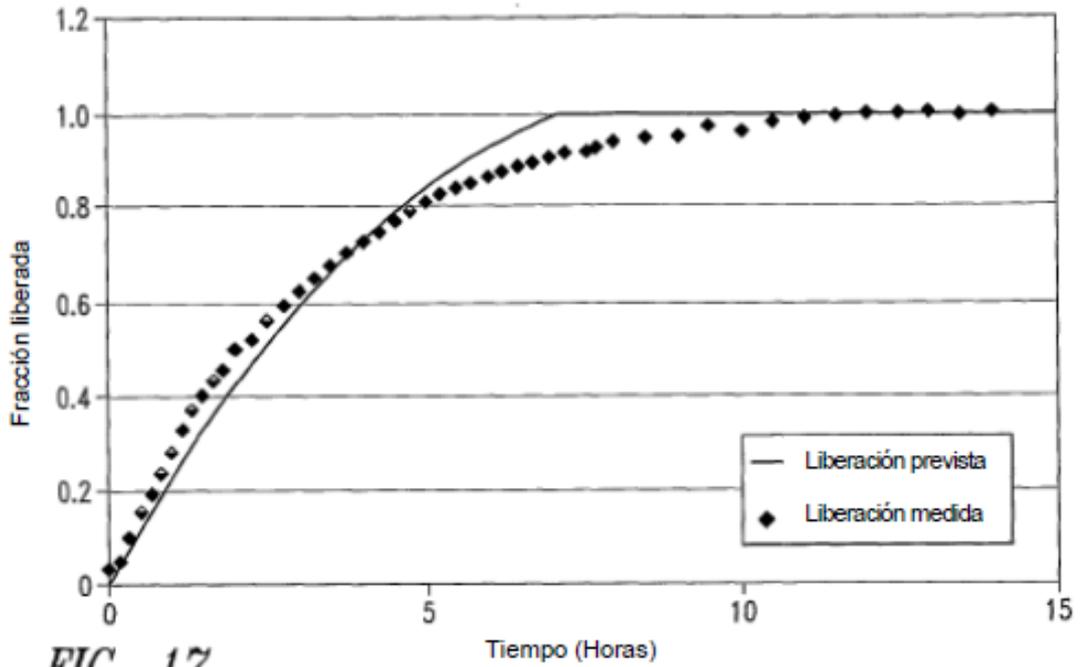


FIG. 17

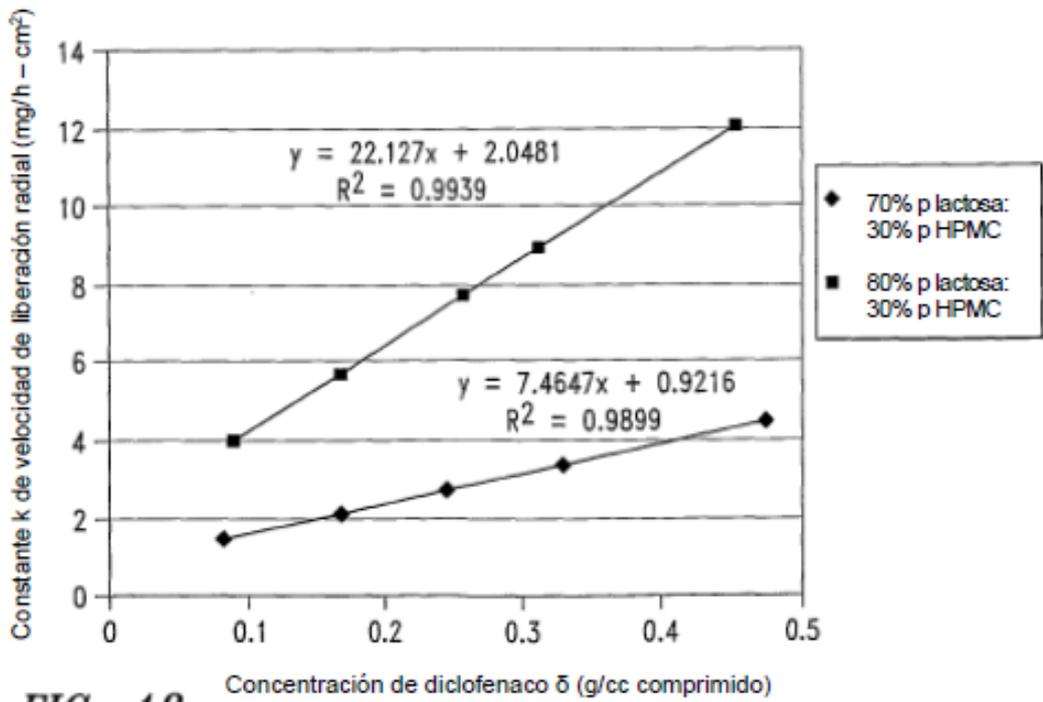
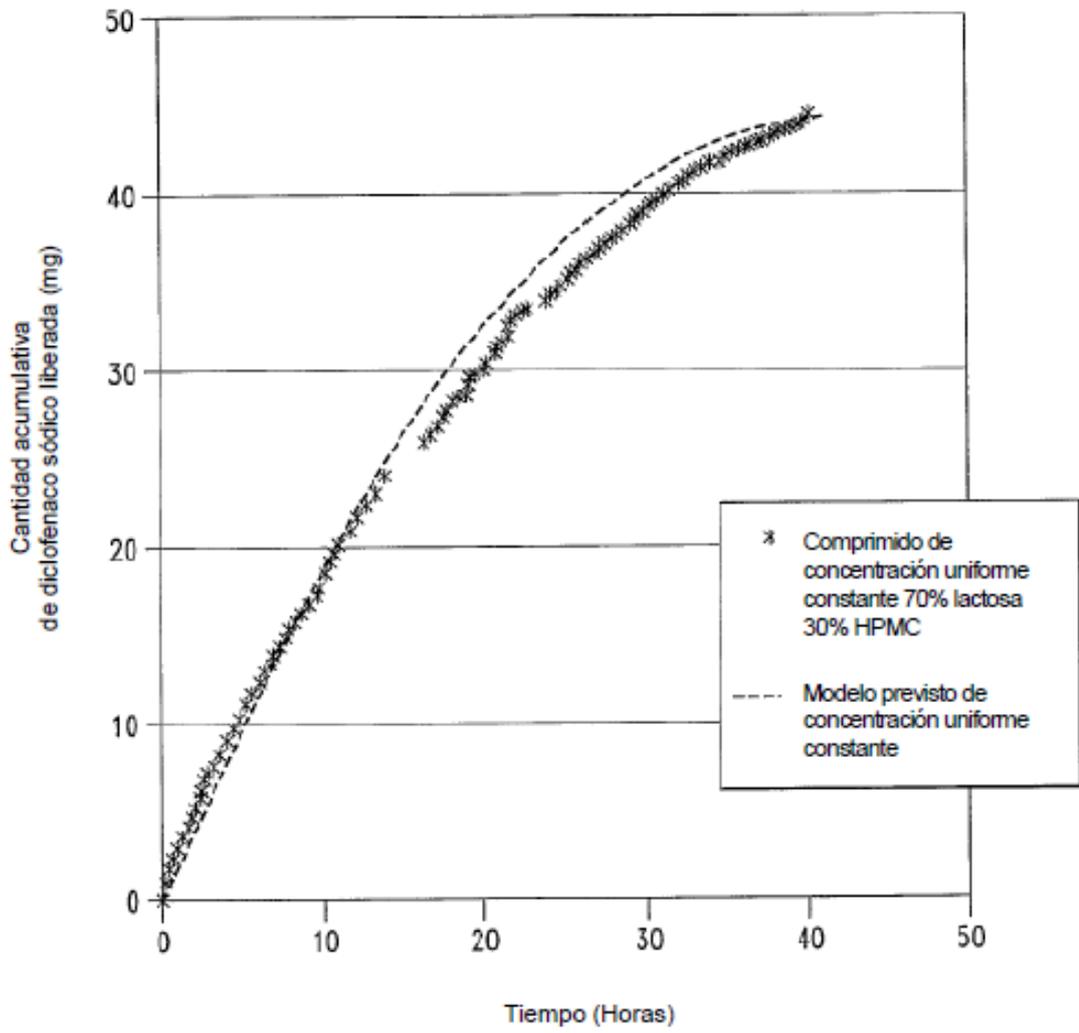


FIG. 18



*FIG. 19*

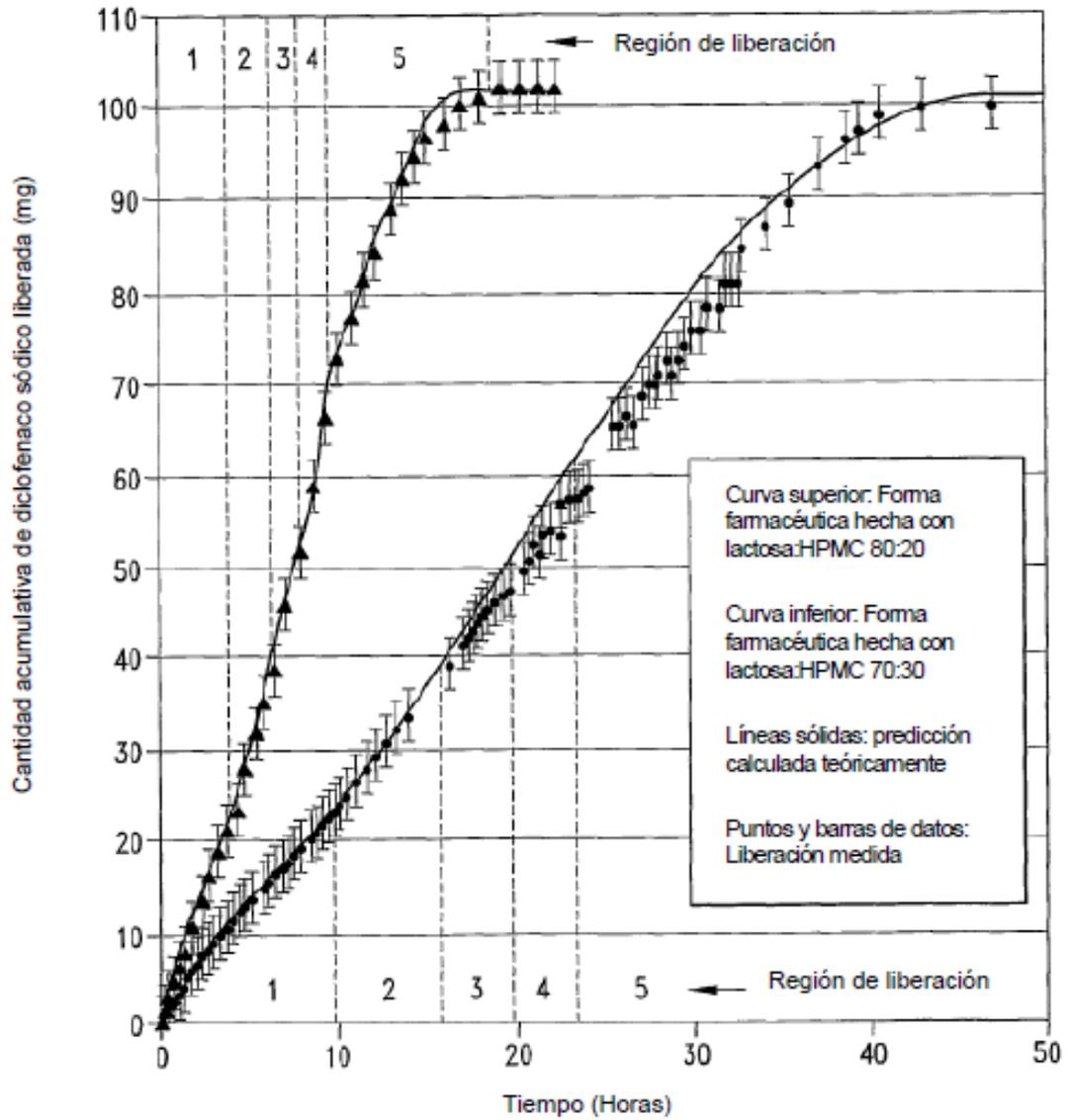
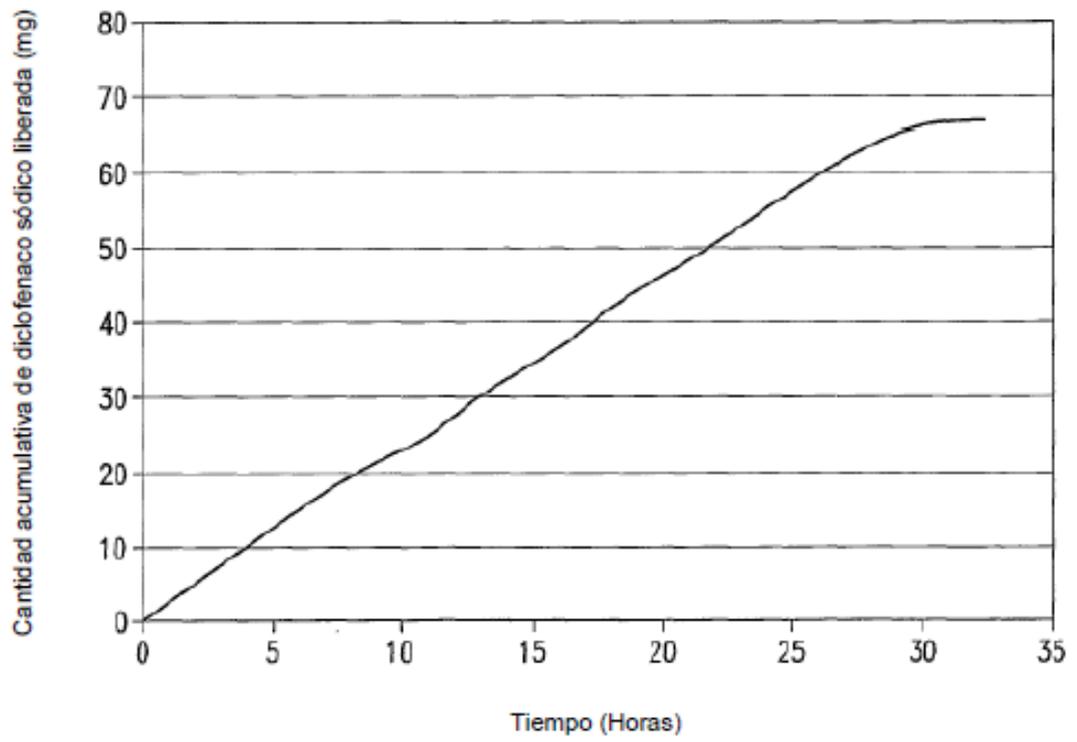


FIG. 20



*FIG. 21*

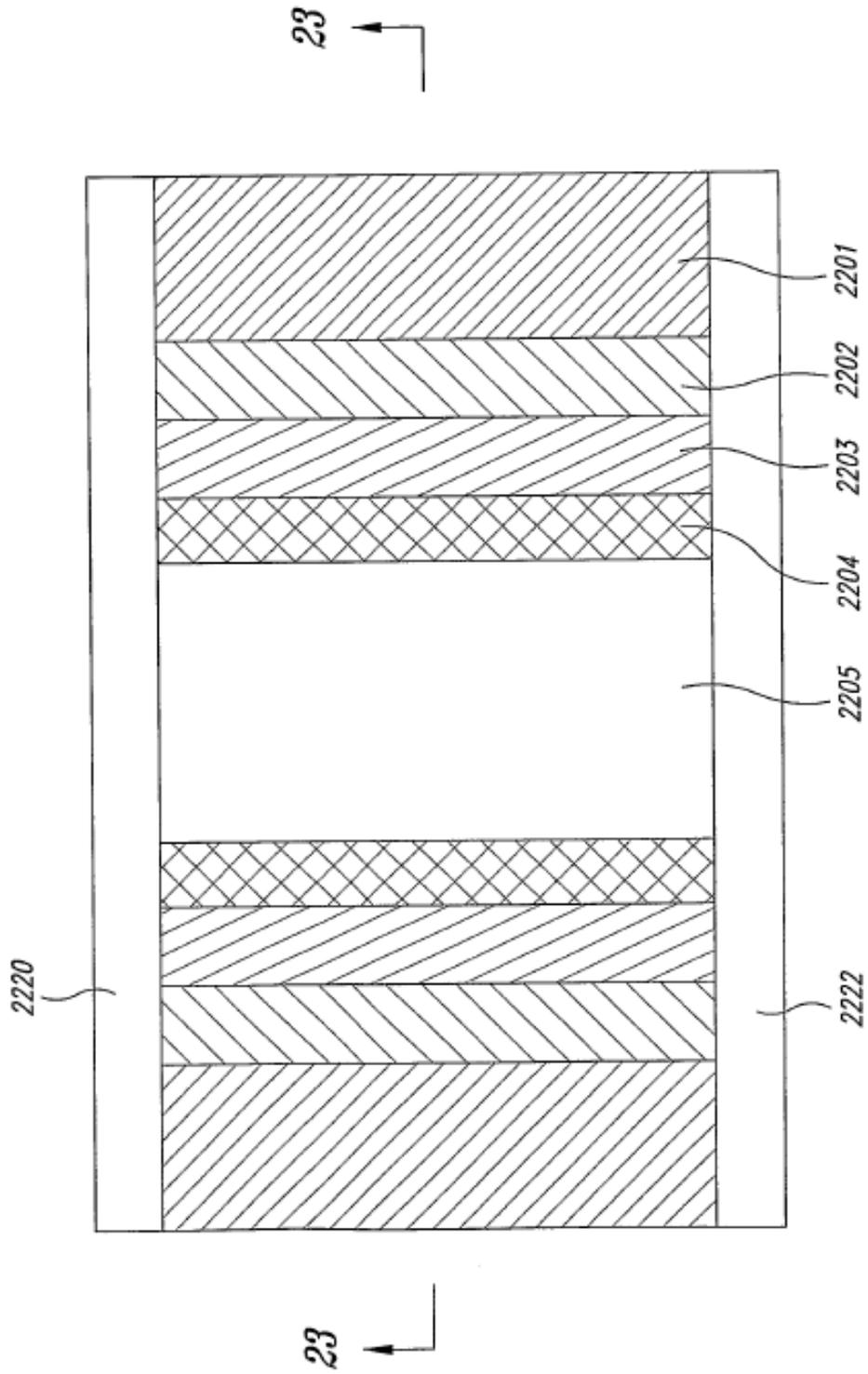


FIG. 22

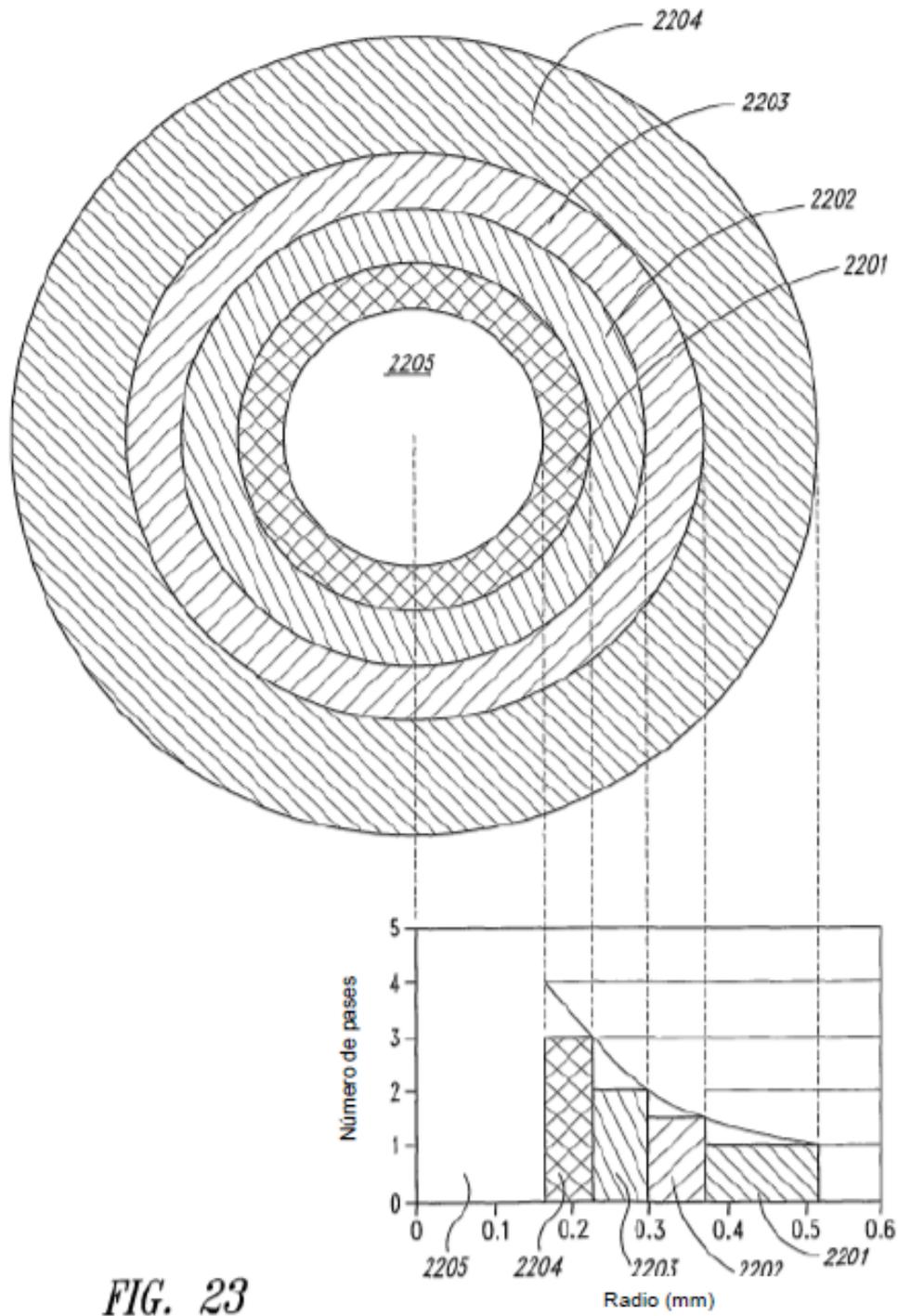
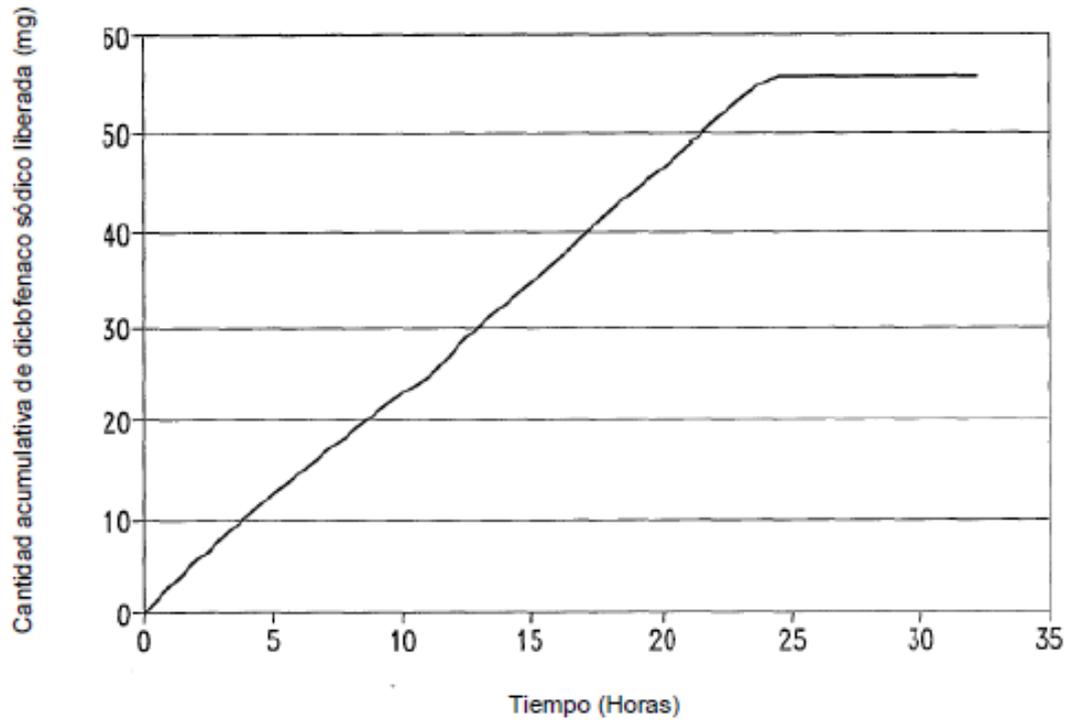
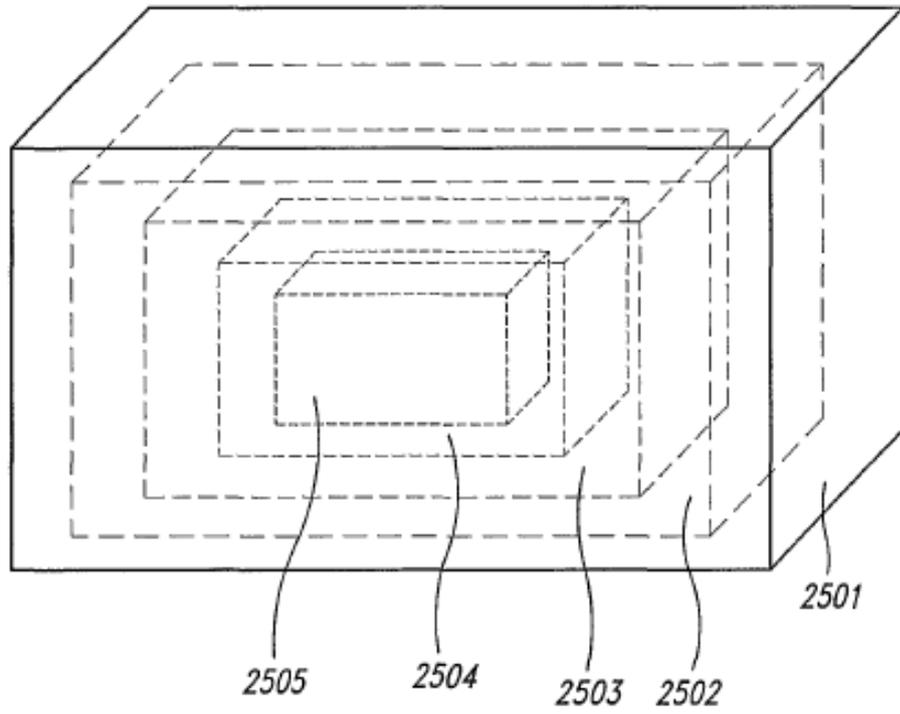


FIG. 23



*FIG. 24*



*FIG. 25*

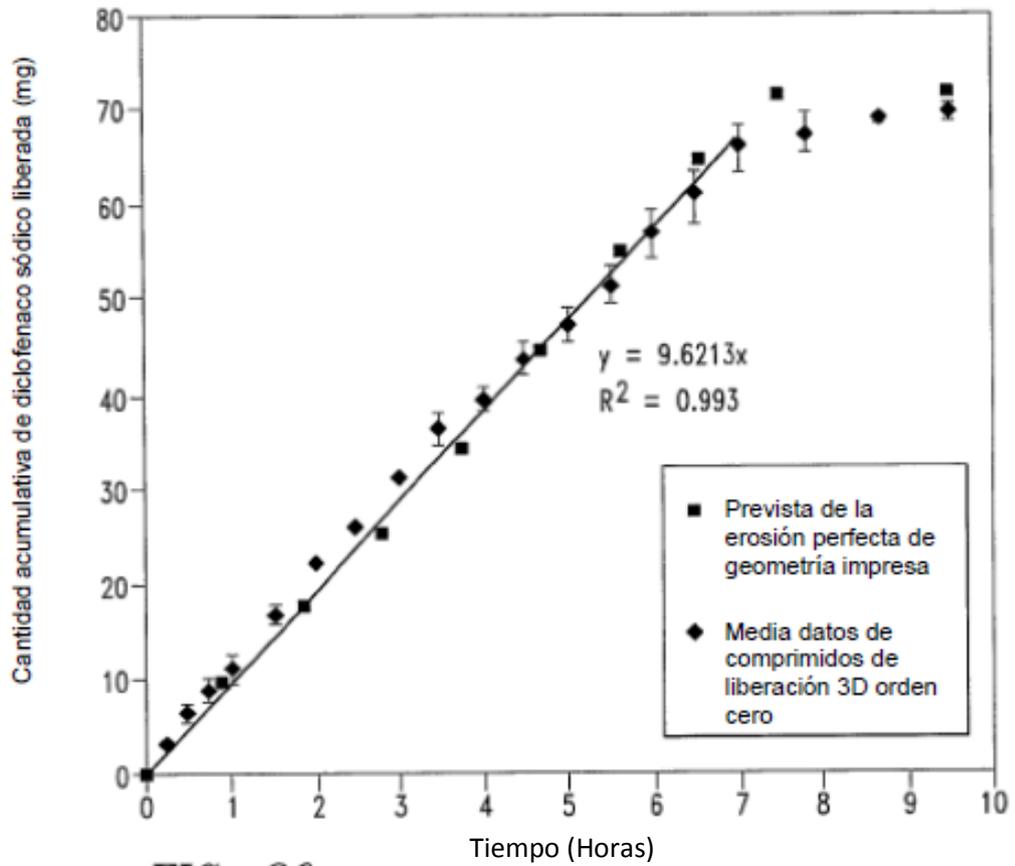


FIG. 26

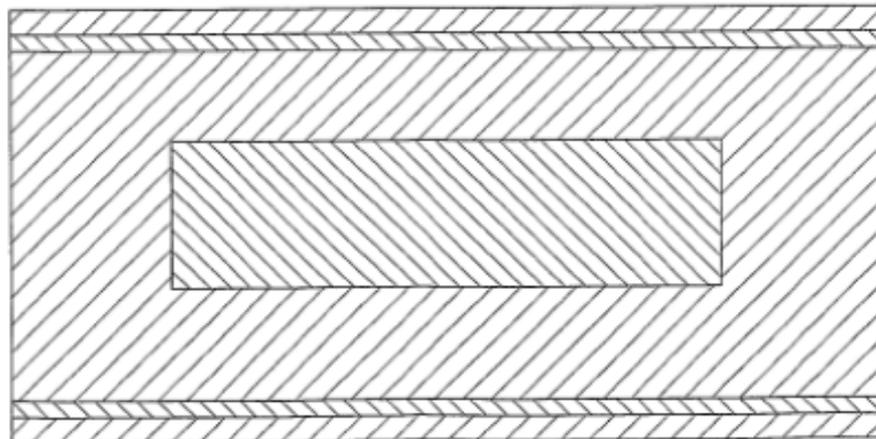


FIG. 27

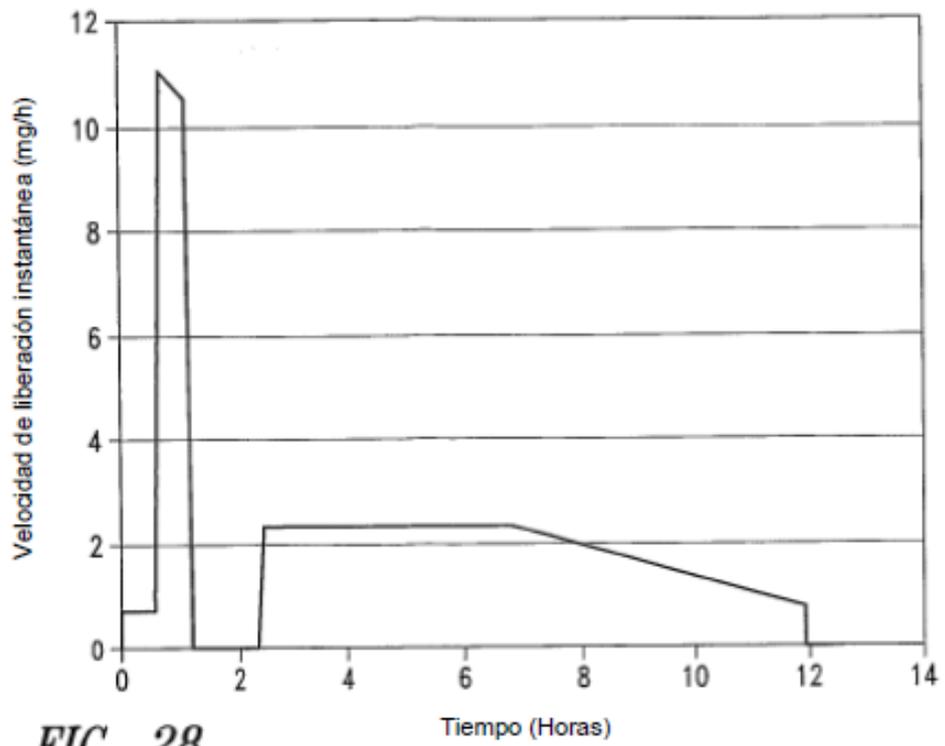


FIG. 28

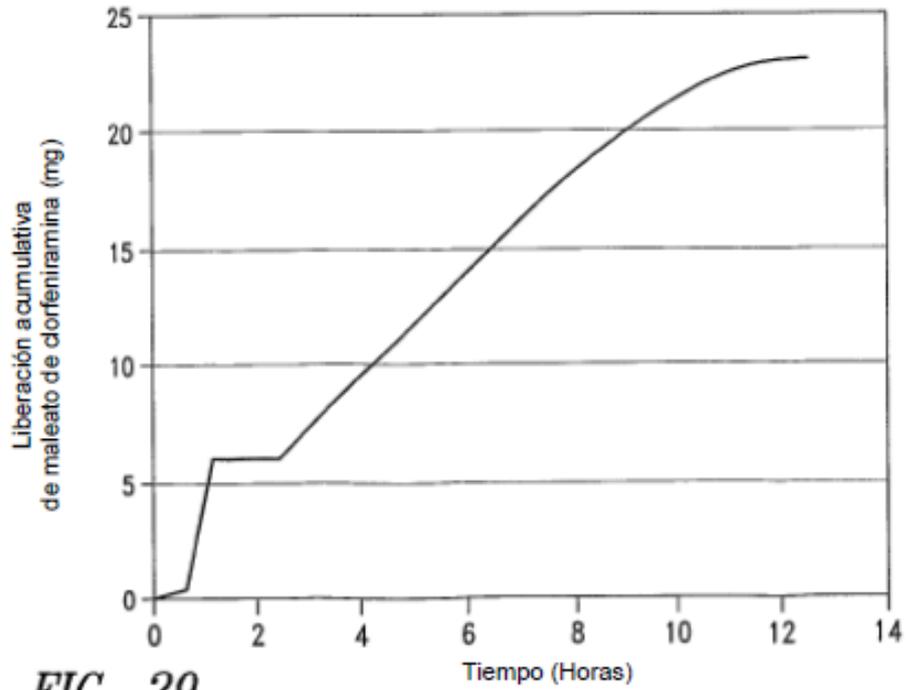


FIG. 29

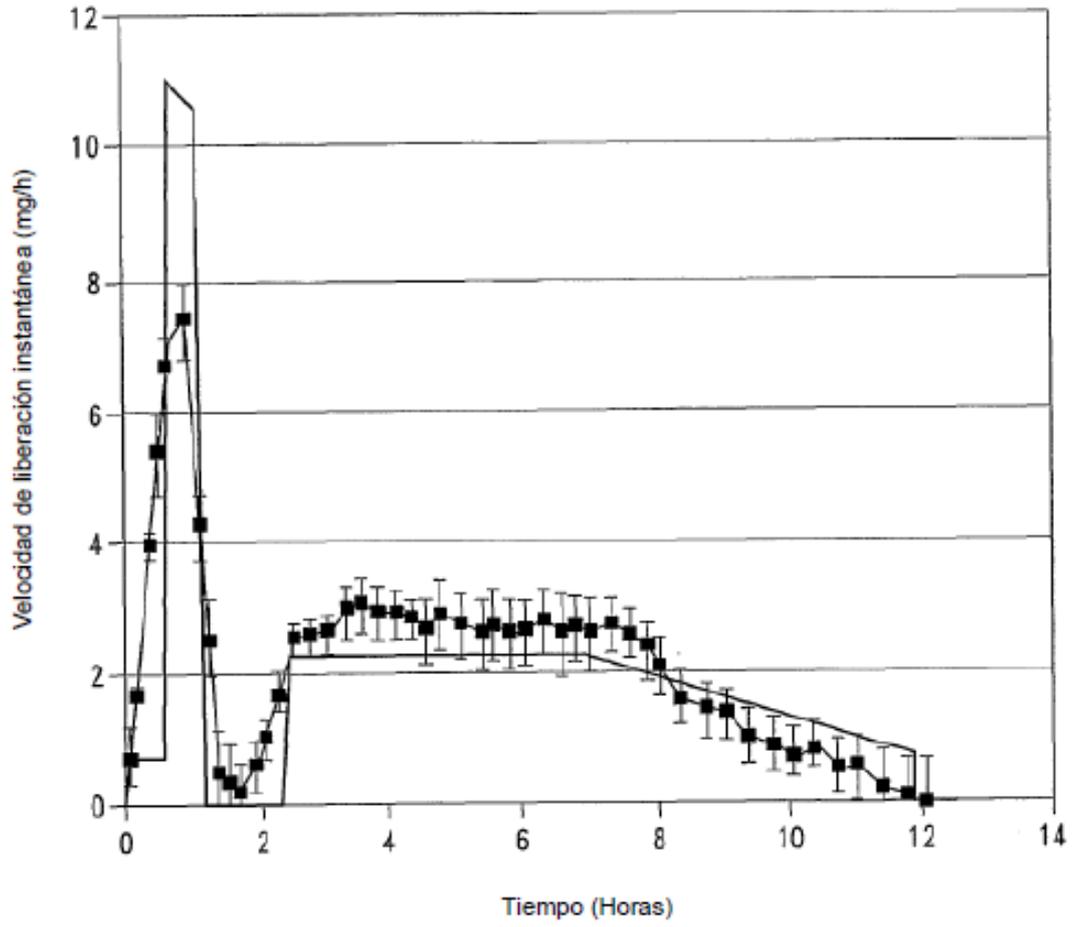
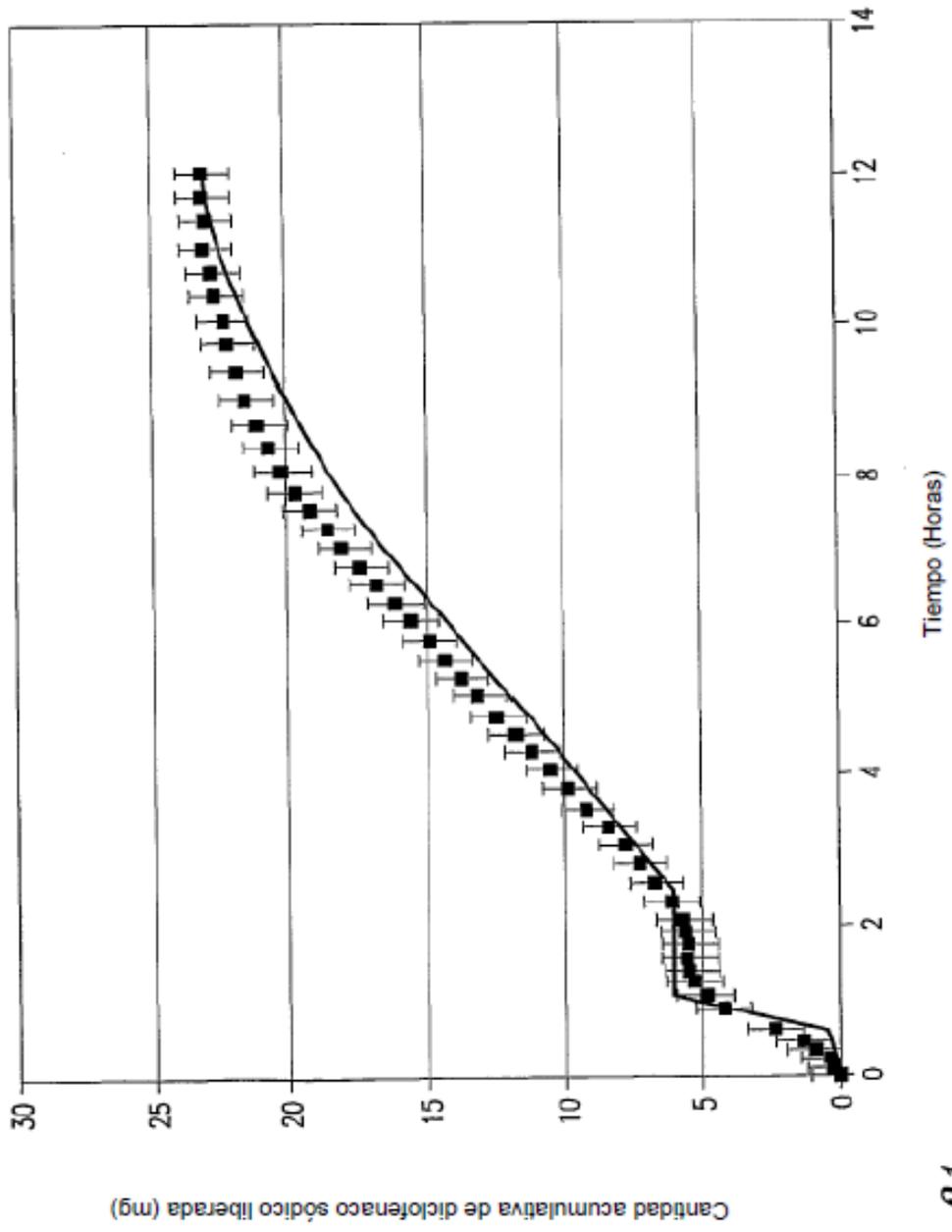
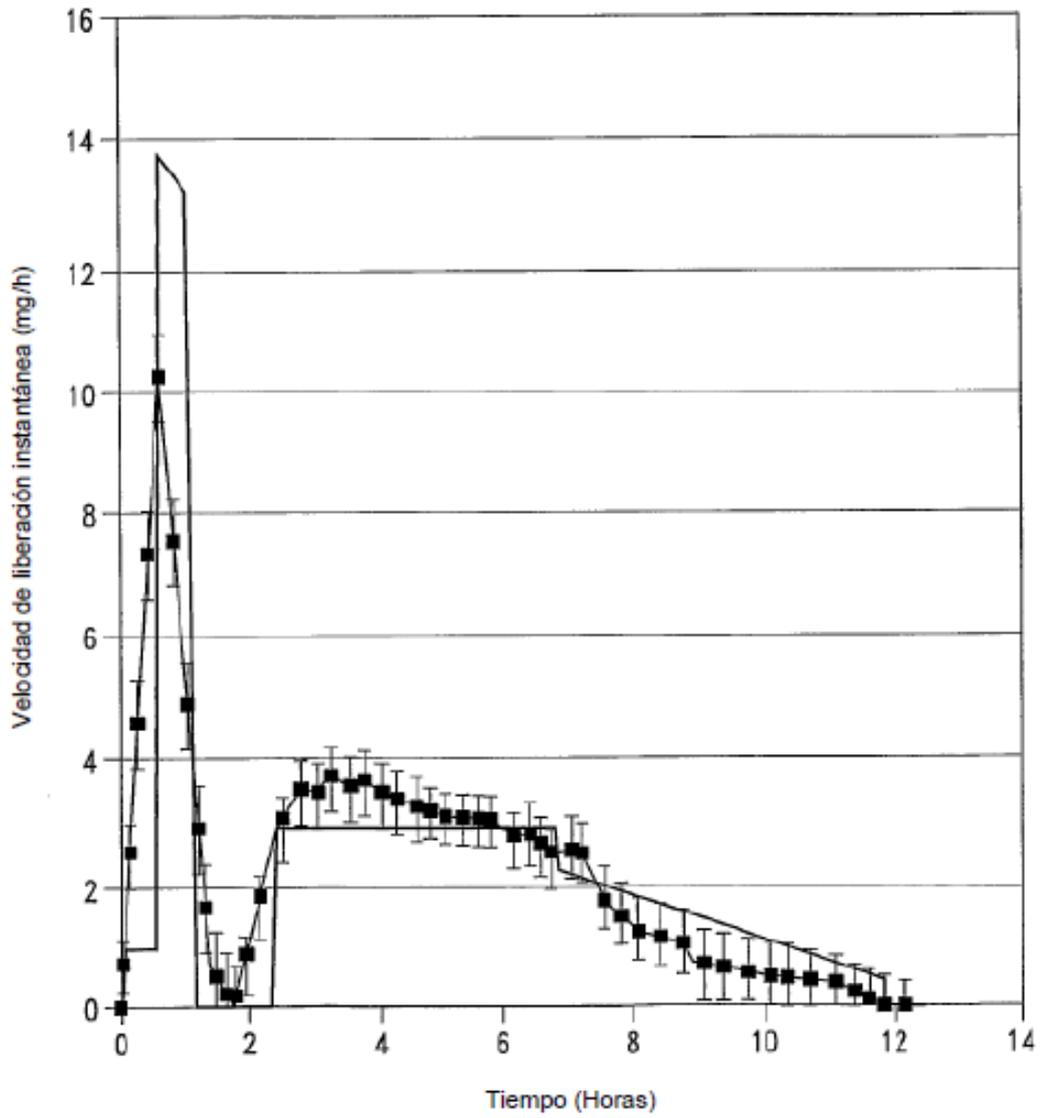


FIG. 30



*FIG. 31*



*FIG. 32*

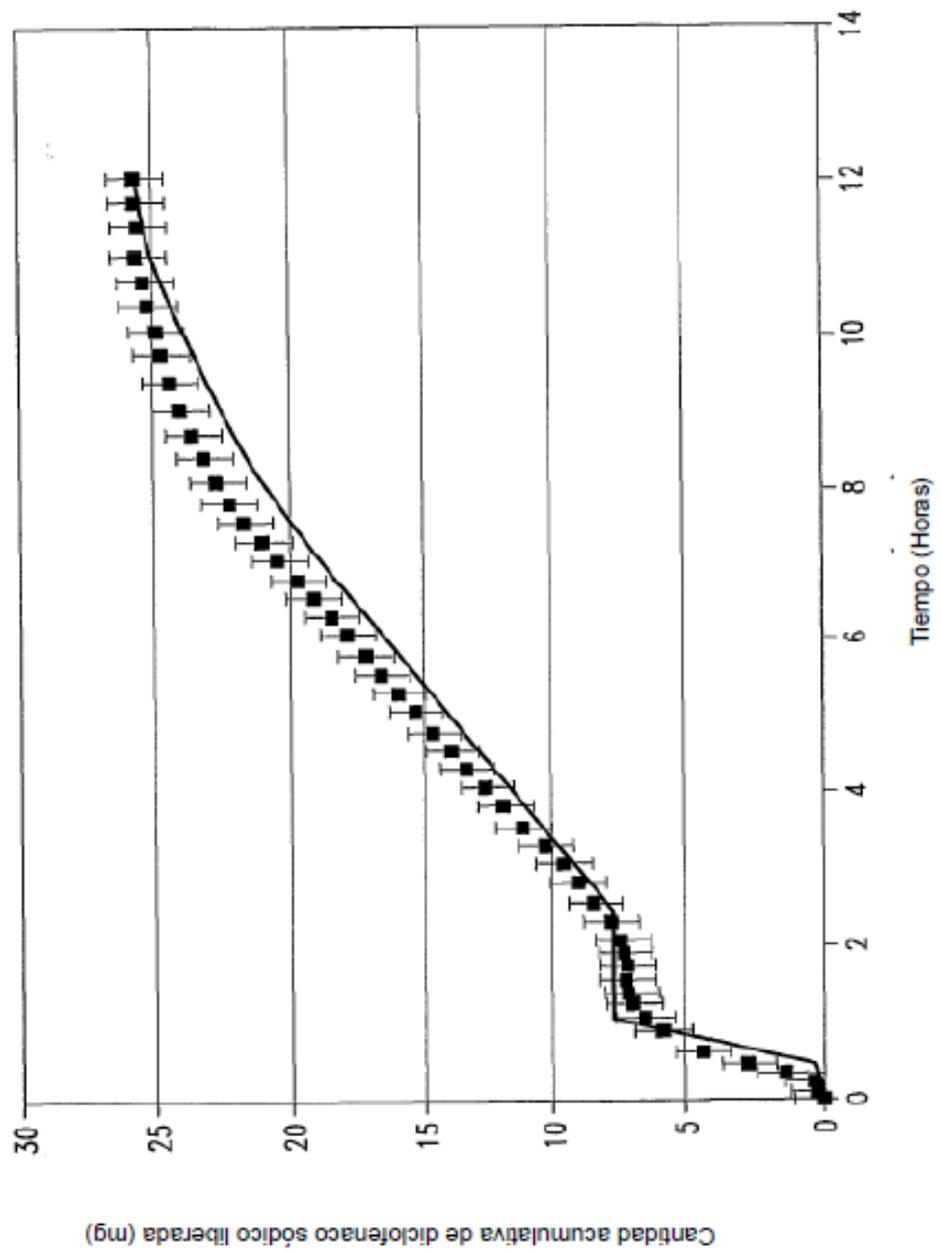


FIG. 33