

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 888**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2010 PCT/US2010/057811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2011 WO11066287**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2010 E 10833860 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2506835**

54 Título: **Composiciones y comprimidos farmacéuticos con recubrimiento compresible y métodos de fabricación**

30 Prioridad:

**30.11.2009 US 265213 P**

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

**04.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VENKATESH, GOPI, M.;  
LAI, JIN-WANG;  
CLEVINGER, JAMES, M. y  
KRAMER, CRAIG**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 739 888 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

Composiciones y comprimidos farmacéuticos con recubrimiento compresible y métodos de fabricación

## 5 Antecedentes de la invención

10 Aunque dos de las formas de dosificación más ampliamente usadas son los comprimidos y las cápsulas, dichas formas de dosificación tienen varias desventajas. Por ejemplo, un estimado del 50 % de la población tiene problemas para tragar los comprimidos (ver Seager en Journal of Pharmacol. and Pharm. 50, páginas 375-382, 1998); es difícil especialmente para las personas mayores tragar comprimidos o cápsulas o medicar a niños que son incapaces o que no están dispuestos a tragar comprimidos o cápsulas. Esto conduce a un cumplimiento pobre, incluso al incumplimiento, del tratamiento y, por lo tanto, tiene un impacto negativo en la eficacia del tratamiento. Muchos fármacos son amargos, lo que impide que los medicamentos se esparzan fácilmente en alimentos como la compota de manzana, un método usado comúnmente para administrar medicamentos a los niños. La forma de dosificación de cápsula o comprimido convencional es, además, un inconveniente para las "personas en movimiento" que a menudo no tienen acceso a agua potable o fluidos.

20 Las formas de dosificación que se desintegran por vía oral han crecido constantemente en popularidad como alternativas más convenientes y potencialmente más seguras con respecto a los comprimidos y cápsulas convencionales. Estas formas de dosificación que se desintegran rápidamente se desintegran o disuelven en la cavidad oral y pueden tragarse fácilmente sin agua. Son una bendición para los individuos que tienen dificultad para tragar los comprimidos convencionales (común entre los pacientes pediátricos y geriátricos); personas que no tienen acceso fácil al agua (por ejemplo, pacientes postrados en cama o inmóviles, o personas activas que a menudo están lejos de casa); y cuidadores cuyos pacientes son reacios a tomar sus medicamentos. Las formas de dosificación que se desintegran por vía oral ayudan a mejorar el cumplimiento del paciente con los regímenes de dosificación oral porque son fáciles de administrar, convenientes para tomar discretamente en cualquier lugar y difíciles de desechar una vez que se administran.

30 Las partículas con fármaco necesitan ser lo suficientemente pequeñas, recubrirse con uno o más polímeros para un enmascaramiento eficaz del sabor, y formularse en un comprimido de desintegración oral ("ODT") de manera que el ODT se desintegre rápidamente en la cavidad oral del paciente, lo que crea una suspensión lisa fácil de tragar que contiene partículas con fármaco recubiertas con una sensación en la boca no arenosa y sin regusto. Las partículas que contienen fármaco adecuadas para su incorporación en comprimidos que se desintegran por vía oral deben mostrar una o más de las siguientes características:

- 35 • Recubiertas con uno o más polímeros a un nivel de recubrimiento apropiado para lograr propiedades organolépticas convenientes (por ejemplo, liberación insignificante o nula del fármaco en la cavidad oral para un enmascaramiento eficaz del sabor y del regusto).
- Un tamaño de partícula promedio deseado (por ejemplo, típicamente < 500  $\mu\text{m}$ ) para lograr una sensación en la boca no arenosa.
- 40 • Propiedades farmacocinéticas deseadas (es decir, liberación del fármaco *in vitro*, perfil de concentración plasmática-tiempo,  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ , vida media de eliminación terminal y AUC).

45 Las microcápsulas son partículas pequeñas (típicamente < 400  $\mu\text{m}$  de diámetro promedio) encapsuladas mediante capas de recubrimiento que comprenden uno o más polímeros o ácidos grasos y/o ésteres que son lo suficientemente gruesos para evitar la liberación del fármaco en la cavidad oral, es decir, en realidad, las capas de recubrimiento enmascaran eficazmente el sabor del fármaco subyacente y son particularmente adecuadas para formulaciones de ODT. En tales casos, es necesario asegurar que las partículas con fármaco recubiertas proporcionen los perfiles de liberación de fármaco deseados en condiciones *in vitro* e *in vivo*. En el caso de las formas de dosificación de liberación inmediata (IR), las propiedades farmacocinéticas/de liberación del fármaco *in vitro* deseadas (es decir, liberación rápida del fármaco,  $C_{\text{máx}}$  y AUC) deben ser similares a la RLD (lista de fármacos de referencia) para ser bioequivalentes. Por el contrario, los ODT que comprenden partículas con fármaco de liberación controlada deben exhibir propiedades farmacocinéticas/de liberación del fármaco *in vitro* deseadas [por ejemplo, perfiles de liberación sostenida (SR), bimodal {IR + SR, IR + TPR (liberación pulsátil cronometrada), o IR + TSR (liberación sostenida cronometrada)}, perfiles de concentración plasmática-tiempo,  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ , vida media de eliminación plasmática y AUC] para adecuarse a un régimen de dosificación de una o dos veces al día.

55 Puede ser desafiante recubrir partículas pequeñas que contienen fármaco para lograr un equilibrio entre el enmascaramiento eficaz del sabor y la liberación rápida del fármaco para ser bioequivalentes, en el caso de las formas de dosificación de IR, o perfiles de liberación del fármaco *in vitro* prolongados, en el caso de las formas de dosificación de CR que usan la tecnología Microcaps® (microencapsulación) o Diffucaps® (recubrimiento en lecho fluido). Esto es particularmente cierto cuando el fármaco es extremadamente amargo, libremente soluble en agua o en fluidos gastrointestinales y/o tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH. Un enfoque de acuerdo con las descripciones del documento Núm. US 6,139,865 o las solicitudes de patente juntas en trámite con Núm. de Serie 10/827,106 presentada el 19 de abril de 2004 (Publicación Núm. US 2005/0232988), Núm. 11/213,266 presentada el 26 de agosto de 2005 (Publicación Núm. US 2006/0105038); Núm. 11/256,653 presentada el 21 de octubre de 2005 (Publicación Núm. US 2006/0105039); Núm. 11/248,596 presentada el 12 de octubre de 2005 (Publicación Núm. US 2006/0078614), y Núm.

12/370,852 presentada el 13 de febrero de 2009 (Publicación Núm. US 2009/0202630), ha sido recubrir las partículas que contienen fármaco (cristales de fármaco, gránulos de fármaco, pelets de fármaco o perlas con fármaco estratificado) con capa(s) gruesa(s) que comprenden de aproximadamente 10 % a 65 % p/p de polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 100 cps) sola o en combinación con un formador de poros orgánico, inorgánico o polimérico gastrosoluble por coacervación con solvente o recubrimiento en lecho fluido para asegurar que el API amargo no se esponga mientras esté en la cavidad oral. Otro enfoque basado en las descripciones en los documentos Núms. US 6,627,223; US 7,387,793, o las solicitudes de patente de Estados Unidos juntas en trámite con Núms. de Serie 11/668,408 presentada el 29 de enero de 2007 (Publicación Núm. US 2008/0196491) 11/847,219 presentada el 29 de agosto de 2006 (Publicación Núm. US 2007/0069878), y 12/424,201 presentada el 15 de abril de 2009 (Publicación Núm. US 2009/0258066), y Publicaciones PCT 2010/096820 y WO 2010/096814 es producir perlas de SR o TPR que muestran perfiles de liberación sostenida o de liberación pulsátil cronometrada. Además, es un requisito que las partículas que contienen fármaco recubiertas (por ejemplo, micropartículas con sabor enmascarado, recubiertas de SR o recubiertas de TPR) con un tamaño medio de partícula de no más de 500 µm para su incorporación en un ODT, de manera que dicho ODT se desintegra rápidamente en la cavidad oral en una suspensión lisa y fácil de tragar, muestren una sensación en la boca no arenosa y sin regusto. Como consecuencia, los fármacos amargos que requieren una liberación rápida en el tracto GI presentan desafíos únicos en la formulación de formas de dosificación de disolución oral. Bowen (2002; "Particle size distribution measurement from millimeters to nanometers and from rods to platelets" Journal of Dispersion Science and Technology vol.23 (5) 631-662) describe diversos métodos para obtener partículas de un tamaño deseado, y métodos para medir el tamaño de partículas.

Por último, los comprimidos que se desintegran por vía oral se comprimen típicamente con fuerzas de compresión bajas para lograr una rápida desintegración en la cavidad oral o cuando se prueban de acuerdo con la prueba de tiempo de desintegración de la USP. En consecuencia, los ODT son más friables que los comprimidos convencionales. La dureza y la friabilidad de los comprimidos puede mejorarse mediante la inclusión de un auxiliar de compresión tal como celulosa microcristalina en la matriz del comprimido. Sin embargo, esto resulta en una sensación en la boca harinosa. Además, se requiere también de formulaciones de comprimidos robustas que exhiban una dureza y friabilidad del comprimido aceptables para el empaque a granel y/o el empaque en botellas de HDPE o blísteres de empuje (el empaque que más se prefiere), para su transportación, distribución comercial y uso final. Aunque los ODT se introdujeron en el mercado en la década de 1980, estos desafíos no se han abordado adecuadamente.

El documento WO2010/1276346 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de micropartículas que contienen fármacos analgésicos opioides/analgésicos no opioides con sabor enmascarado, formas de dosificación que comprenden dichas composiciones farmacéuticas (tales como un comprimido que se desintegra por vía oral) y métodos para preparar las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación.

El documento US 5,004,595 describe un sistema de suministro de partículas de flujo libre para proporcionar un mejor sabor y dulzor a composiciones comestibles que comprenden una composición de sabor en polvo encapsulada en una matriz que comprende un recubrimiento hidrófilo exterior que contiene hasta el límite de solubilidad del recubrimiento de un edulcorante intenso. El sistema de suministro es útil particularmente en gomas de mascar, confiterías y preparaciones farmacéuticas, así como también en otros productos alimenticios.

El documento US2009/169620 describe composiciones de comprimidos que se desintegran por vía oral que comprenden una cantidad eficaz terapéuticamente de al menos un fármaco tal como temazepam, 0,5-3 % de un polímero aglutinante para ODT, un alcohol de azúcar y/o sacárido y un desintegrante.

Desde un punto de vista farmacéutico y práctico, los inventores de la presente invención han examinado diversos métodos para mejorar las propiedades de compresión (por ejemplo, mayor dureza y menor friabilidad) de los ODT que comprenden micropartículas que contienen fármaco fuertemente recubiertas, sin sacrificar las propiedades organolépticas (por ejemplo, enmascaramiento eficaz del sabor, sensación en boca no arenosa y sin regusto). El método de aplicar una capa de recubrimiento compresible que comprende un edulcorante compresible soluble en agua no polimérico tal como la sucralosa, dispuesta directamente sobre micropartículas que contienen fármaco recubiertas con un polímero para un enmascaramiento eficaz del sabor y propiedades de liberación rápida, liberación sostenida o liberación pulsátil cronometrada, antes de su incorporación en ODT, se encontró sorprendentemente que resultó en ODT con propiedades de compresión mejoradas significativamente, aunque se comprimieron con fuerzas de compresión significativamente más bajas.

#### Resumen de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas multiparticuladas que comprenden micropartículas recubiertas que comprenden uno o más fármacos en donde las partículas recubiertas se recubren adicionalmente con un agente de recubrimiento compresible para mejorar las propiedades de compresión y métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden micropartículas recubiertas compresibles y comprimidos de desintegración oral.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende micropartículas con recubrimiento compresibles que comprenden:

a. partículas con fármaco que comprenden un fármaco y/o una sal, éster, polimorfo o solvato de este aceptable farmacéuticamente;

5 b. al menos una capa de membrana de liberación modificada que comprende un material polimérico insoluble en agua dispuesto sobre los núcleos que contienen fármaco; y

c. una capa de recubrimiento compresible que comprende un edulcorante no polimérico, dispuesta directamente sobre las partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada de (b).

10 En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de partículas que contienen fármaco, que comprende una o más capas de membrana para enmascarar eficazmente el sabor así como también el regusto del fármaco y para proporcionar el perfil farmacocinético deseado tras la administración oral a un paciente que necesita medicación. En otra modalidad, la presente invención se dirige a una  
 15 composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de partículas que contienen fármaco, que comprende una o más capas de membrana para enmascarar eficazmente el sabor, así como también para proporcionar una liberación rápida de la dosis al ingresar en el estómago para ser bioequivalente al producto farmacológico de liberación inmediata (IR) de la lista de referencia. En ciertas otras modalidades, la presente invención se dirige a una  
 20 composición farmacéutica que comprende un fármaco que comprende una o más capas de membrana para enmascarar eficazmente el sabor del fármaco, así como también para proporcionar un perfil de liberación controlada (por ejemplo, una liberación sostenida (SR), liberación pulsátil cronometrada (TPR), liberación sostenida cronometrada (TSR) o liberación modificada (IR + TPR, -IR + SR, SR+ TPR o IR+ TSR)) para adecuarse a un régimen de dosificación de una o dos veces  
 25 al día, es decir, en otras palabras, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un fármaco que comprende una o más capas de membrana no solo para enmascarar eficazmente el sabor del fármaco sino, además, para proporcionar un perfil de liberación controlada (CR), lo que mejora de esta manera el cumplimiento del paciente. En cada uno de los casos, las micropartículas que contienen fármaco recubiertas se recubren adicionalmente  
 30 con un edulcorante compresible no polimérico tal como sucralosa, lactitol, sorbitol o maltitol para minimizar o eliminar la ruptura de la membrana durante la compresión de la mezcla de compresión que comprende micropartículas recubiertas con sabor enmascarado y/o de liberación controlada, microgránulos de dispersión rápida y otros excipientes de ODT, lo que incluye uno o más sabores, un edulcorante, etcétera, en donde el comprimido ODT producido de esta forma se desintegra rápidamente en la cavidad oral para formar una suspensión lisa y fácil de tragar que muestra una sensación en la boca no arenosa y sin regusto.

La invención proporciona, además, una composición de comprimido de desintegración oral (ODT) o comprimido de dispersión rápida (RDT) que comprende un núcleo que contiene fármaco recubierto con sabor enmascarado y/o de liberación modificada de la invención que comprende:

a. partículas con fármaco que comprenden una cantidad eficaz terapéuticamente de un fármaco y/o una sal, éster o solvato de este aceptable farmacéuticamente;

40 b. una o más membranas poliméricas, donde cada membrana comprende un polímero insoluble en agua u opcionalmente, un material de mezcla polimérica insoluble en agua y gastrosoluble;

45 c. un recubrimiento compresible con un edulcorante no polimérico seleccionado del grupo que consiste en sucralosa, lactitol, sorbitol, maltitol, o una mezcla de estos, dispuesto directamente sobre partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada de la etapa (b.); y

d. gránulos de dispersión rápida que comprenden (i) un desintegrante y (ii) un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, a una relación de 90:10 a 99:1.

50 En ciertas otras modalidades, la presente invención se dirige a una composición con sabor enmascarado que comprende una primera capa de recubrimiento que comprende un material polimérico coacervado y, opcionalmente, una segunda capa de recubrimiento que comprende un material polimérico mezclado recubierto en lecho fluido que comprende una combinación de un polímero insoluble en agua y un polímero formador de poros soluble en agua o gastrosoluble para producir micropartículas con sabor enmascarado. Las micropartículas de liberación controlada y/o con sabor enmascarado  
 55 se recubren adicionalmente con una capa de recubrimiento compresible de lactitol, y las partículas con fármaco con recubrimiento compresible se mezclan con otros excipientes aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, un diluyente, un auxiliar de compresión, lubricante, etcétera) y se comprimen en comprimidos de dispersión rápida que se dispersan rápidamente en micropartículas recubiertas al entrar en contacto con el agua o fluidos corporales, lo cual controla la liberación del fármaco y los perfiles farmacocinéticos.

60 La invención proporciona, además, un método para fabricar una composición con sabor enmascarado que comprende las etapas de:

a.  
 65 (i) aplicar una o más membranas poliméricas sobre partículas con fármaco que contienen un fármaco y/o una sal, solvato, polimorfo o éster de este aceptable farmacéuticamente, con una distribución de tamaño de partícula deseada; o

- (ii) aplicar una primera capa de recubrimiento que comprende un material polimérico insoluble en agua para un aumento de peso de 5 % p/p a 20 % p/p, sobre micropartículas que contienen un fármaco y/o una sal, solvato, polimorfo, o éster de este aceptable farmacéuticamente, con especificaciones de tamaño de partícula deseadas; y aplicar una segunda capa de recubrimiento opcional que comprende un material mezclado de polímero entérico-polímero insoluble en agua en una relación de polímero insoluble en agua con respecto al polímero entérico de 9:1 a 1:2 para un aumento de peso de 10 % p/p a 40 % p/p, sobre partículas con fármaco
- b. un recubrimiento compresible con un material no polimérico dispuesto directamente sobre las partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada de la etapa (a);
- c. producir gránulos de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de 400 µm, que comprenden un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, y un superdesintegrante con un tamaño de partícula promedio de no más de 30 µm, mediante la granulación de dicha mezcla a una relación de 99/1 a 90/10 mediante el uso de agua como fluido de granulación y el secado en un secador de lecho fluido o en secado en bandeja;
- d. mezclar las partículas con fármaco con sabor enmascarado con recubrimiento compresible de (b), microgránulos de dispersión rápida de (c) y excipientes adicionales que comprenden uno o más agentes saborizantes, uno o más colorantes, un edulcorante, un desintegrante adicional y un diluyente tal como celulosa microcristalina; y
- e. comprimir la mezcla de (d) en comprimidos de desintegración oral mediante el uso de una prensa rotativa para comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo,
- en donde
- (1) una o más de dichas capas de enmascaramiento del sabor enmascaran eficazmente el sabor de dicho fármaco y/o la sal, éster o solvato de este aceptable farmacéuticamente,
- (2) dicho comprimido que se desintegra por vía oral se desintegra rápidamente en la cavidad oral de un paciente en una suspensión lisa y fácil de tragar que contiene partículas con sabor enmascarado que presentan una sensación en la boca no arenosa y sin regusto.
- Estas y otras modalidades, ventajas y características de la presente invención se hacen evidentes a partir de la descripción detallada y los ejemplos proporcionados en secciones posteriores.
- Breve descripción de las figuras
- La Figura 1 muestra el inserto Granurex GRX-35 montado sobre el VFC-Lab 3
- La Figura 2 muestra los histogramas: Análisis de Tamaño de Partícula QICPIC de Pelets de Ibuprofeno del Ejemplo 3.
- Descripción detallada de la invención
- El término "fármaco", "activo", "agente terapéutico" o "ingrediente farmacéutico activo", como se usa en la presente, incluye una cantidad aceptable farmacéuticamente y eficaz terapéuticamente del fármaco, tal como la ranitidina o las sales, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, solvatos (lo que incluye los hidratos), polimorfos y/o ésteres de esta aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, de ranitidina). Cuando se hace referencia a un fármaco tal como la ranitidina en las descripciones de las diversas modalidades de la invención, la referencia abarca, además, las sales, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, solvatos (lo que incluye los hidratos), polimorfos y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de dicho fármaco.
- Los términos "comprimido de desintegración oral", "comprimido de disolución oral", "comprimido de dispersión oral" u "ODT" se refieren a una forma de dosificación sólida de la presente invención, la cual se desintegra rápidamente en la cavidad oral de un paciente después de la administración, sin masticar. La tasa de desintegración puede variar pero es más rápida que la tasa de desintegración de las formas de dosificación sólidas convencionales o las formas de dosificación sólidas masticables (por ejemplo, comprimidos) que se destinan a tragarse inmediatamente con agua o masticarse después de la administración. Las composiciones de desintegración oral de la presente invención pueden contener ingredientes aceptables farmacéuticamente que se hinchan, disuelven o facilitan de cualquier otra manera la desintegración o disolución de la composición de ODT. Dichos ingredientes pueden incluir un desintegrante farmacéutico tal como crospovidona, un alcohol de azúcar soluble en agua tal como manitol, un sacárido tal como lactosa o una mezcla de estos, un aglutinante soluble en agua tal como povidona, un sólido fundible (por ejemplo, una cera) de polietilenglicol, el cual puede liberar el fármaco al ingresar en el estómago. Las composiciones de desintegración oral de la presente invención pueden estar en forma de un comprimido o minicomprimido.
- El término "aproximadamente", como se usa en la presente para referirse a una cantidad numérica, incluye "exactamente". Por ejemplo, "aproximadamente 60 segundos" incluye exactamente 60 segundos, así como también valores cercanos a los 60 segundos (por ejemplo, 50 segundos, 55 segundos, 59 segundos, 61 segundos, 65 segundos, 70 segundos, etcétera).

5 El término "núcleo" incluye, pero no se limita a, una perla, pelet, microgránulo, granulado, minicomprimido, cristal de fármaco, etcétera, que tiene un tamaño típicamente en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 800 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 600 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 500 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 600 µm, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 500 µm, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 500 µm, de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 600 µm y subintervalos entre ellos.

10 Como se usa en la presente, el término recubrimiento de "liberación modificada" abarca recubrimientos que incluyen enmascaramiento del sabor que retrasa la liberación, la liberación sostenida, la liberación extendida, previene la liberación y/o de cualquier otra manera prolonga la liberación de un fármaco con relación a formulaciones que carecen de dichos recubrimientos, las cuales liberan un fármaco relativamente rápido (es decir, composiciones de "liberación inmediata"). El término "liberación controlada" abarca "liberación sostenida", "liberación extendida", "liberación retardada" y "liberación pulsátil cronometrada". El término recubrimiento de "tiempo de retraso" se refiere a un tipo particular de recubrimiento de "liberación controlada" en la cual el recubrimiento de tiempo de retraso retrasa la liberación de un fármaco después de la administración. El término "liberación controlada" se usa indistintamente, además, con "liberación modificada". El término "partícula de liberación controlada" se refiere a una partícula que muestra una o más propiedades de liberación controlada, como se describe en la presente descripción. El término "partícula de liberación controlada" se refiere, además, a una partícula que contiene un fármaco recubierta con uno o más recubrimientos de liberación controlada, como se describe en la presente descripción.

25 El término "tiempo de retraso" se refiere a un período de tiempo inmediatamente después de la administración de la partícula que contiene un fármaco en donde menos de aproximadamente el 10 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 9 %, menos de aproximadamente el 8 %, menos de aproximadamente el 7 %, menos de aproximadamente el 6 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 4 %, menos de aproximadamente el 3 %, menos de aproximadamente el 2 %, menos de aproximadamente el 1 %, o más sustancialmente aproximadamente el 0 % del fármaco se libera de una partícula. En el contexto de la prueba de disolución *in vitro*, tiempo de retraso se refiere al período de tiempo inmediatamente después de la exposición a las condiciones de disolución, en donde menos de aproximadamente el 10 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 9 %, menos de aproximadamente el 8 %, menos de aproximadamente el 7 %, menos de aproximadamente el 6 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 4 %, menos de aproximadamente el 3 %, menos de aproximadamente el 2 %, menos de aproximadamente el 1 %, o más sustancialmente aproximadamente el 0 % del fármaco se libera de la partícula que contiene el fármaco.

35 Como se usa en la presente, el término "liberación inmediata" (IR) se refiere a una liberación mayor o igual a aproximadamente el 50 % (especialmente si se enmascara el sabor para su incorporación en un comprimido de desintegración oral), en algunas modalidades mayor de aproximadamente el 75 %, en otras modalidades mayor de aproximadamente el 90 %, y en aún otras modalidades mayor de aproximadamente el 95 % del fármaco dentro de aproximadamente 2 horas, o en otras modalidades dentro de aproximadamente una hora después de la administración de la forma de dosificación.

45 Como se usa en la presente, el término "núcleo de liberación inmediata" se refiere a un núcleo como se define en la presente descripción que comprende un fármaco y un agente alcalino, opcionalmente estratificado con una capa selladora, en donde la capa selladora opcional cumple la función de proteger el núcleo de liberación inmediata del desgaste y la abrasión, pero no proporciona cualesquiera propiedades de liberación controlada sustanciales. Un "núcleo de liberación inmediata" puede incluir cristales de fármacos (o partículas amorfas); un agente alcalino y gránulos o granulados del fármaco con uno o más excipientes, un núcleo inerte (por ejemplo, una esfera de azúcar) estratificado con un fármaco (y un aglutinante opcional), un recubrimiento sellador protector opcional, y una capa de tampón alcalino, o un agente alcalino estratificado con un fármaco (y un aglutinante opcional), y un recubrimiento sellador protector opcional. Los núcleos de liberación inmediata tienen propiedades de liberación inmediata como se describe en la presente descripción. Las partículas de liberación controlada (por ejemplo, partículas de liberación extendida; partículas de liberación sostenida; partículas de liberación retardada; partículas de liberación pulsátil cronometrada, etcétera) pueden prepararse al recubrir los núcleos de liberación inmediata con uno o más recubrimientos de liberación controlada.

55 Como se usa en la presente, el término "liberación sostenida" (SR) se refiere a la propiedad de liberación lenta a partir de una partícula de núcleo que contiene un fármaco, sin un tiempo de retraso apreciable. El término "recubrimiento de liberación sostenida" o "recubrimiento de SR" se refiere a un recubrimiento que muestra propiedades de liberación sostenida. El término "partícula de liberación sostenida" se refiere a una partícula que contiene un fármaco que muestra propiedades de liberación sostenida. En una modalidad, un recubrimiento de liberación sostenida comprende un polímero insoluble en agua y, opcionalmente, un polímero soluble en agua. Un recubrimiento de SR puede contener, opcionalmente, un plastificante u otros ingredientes que no interfieran con las propiedades de "liberación sostenida" del recubrimiento.

65 Como se usa en la presente, el término "liberación pulsátil cronometrada" (TPR) se refiere a la propiedad de liberación modificada de un fármaco después de un tiempo de retraso predeterminado. El término "recubrimiento de liberación pulsátil cronometrada" o "recubrimiento de TPR" se refiere a un recubrimiento que muestra propiedades de liberación

5 pulsátil cronometrada. El término "partícula de liberación pulsátil cronometrada" se refiere a una partícula que contiene un fármaco que muestra propiedades de liberación pulsátil cronometrada. En algunas modalidades, se logra un tiempo de retraso de al menos aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas al recubrir la partícula con, por ejemplo, una combinación de al menos un polímero insoluble en agua y al menos un polímero entérico (por ejemplo, una combinación de etilcelulosa y ftalato de hipromelosa). Un recubrimiento de TPR puede contener, opcionalmente, un plastificante u otros ingredientes que no interfieran con las propiedades de "liberación pulsátil cronometrada" del recubrimiento.

10 Como se usa en la presente, el término "liberación retardada" (DR) se refiere a la propiedad de la liberación inmediata de un fármaco después de un tiempo de retraso predeterminado. El término "recubrimiento de liberación retardada" o "recubrimiento de DR" se refiere a un recubrimiento que muestra propiedades de liberación retardada. El término "partícula de liberación retardada" se refiere a una partícula que contiene un fármaco que muestra propiedades de liberación retardada. En algunas modalidades, una partícula que contiene un fármaco que muestra propiedades de liberación retardada, de manera que no se produce una liberación sustancial del fármaco hasta que no se expone a un pH alcalino, se logra al recubrir la partícula con un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa). Un recubrimiento de liberación retardada puede contener, opcionalmente, un plastificante u otros ingredientes que no interfieran con las propiedades de liberación retardada del recubrimiento.

20 El término "dispuesto sobre", por ejemplo, en referencia a un recubrimiento sobre un sustrato, se refiere a la ubicación relativa de, por ejemplo, el recubrimiento con referencia al sustrato, pero no requiere (a menos que se indique claramente lo contrario) que el recubrimiento esté en contacto directo con el sustrato. Por ejemplo, un primer recubrimiento "dispuesto sobre" un sustrato puede estar en contacto directo con el sustrato, o uno o más materiales o recubrimientos intermedios pueden interponerse entre el primer recubrimiento y el sustrato. En otras palabras, por ejemplo, un recubrimiento de SR dispuesto sobre un núcleo que contiene un fármaco puede referirse a un recubrimiento de SR depositado directamente sobre el núcleo que contiene un fármaco, o puede referirse a un recubrimiento de SR depositado sobre un recubrimiento de sellado protector depositado sobre el núcleo que contiene el fármaco.

25 Los términos "capa selladora" o "recubrimiento de sellado" se refieren a una membrana protectora dispuesta sobre una partícula de núcleo que contiene un fármaco, tal como una perla estratificada con un fármaco.

30 El término "se desintegra sustancialmente" se refiere a un nivel de desintegración equivalente a la desintegración de al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, o aproximadamente el 100 % de desintegración. El término "desintegración" se diferencia del término "disolución", en que "desintegración" se refiere a la ruptura o pérdida de la cohesión estructural de, por ejemplo, las partículas constituyentes que comprenden un comprimido, mientras que "disolución" se refiere a la solubilización de un sólido en un líquido (por ejemplo, la solubilización de un fármaco en solventes o fluidos gástricos).

40 El término "enmascara sustancialmente el sabor", en referencia a la capa de enmascaramiento del sabor de las partículas de IR en una forma de dosificación (cuando está presente), se refiere a la propiedad de la capa de enmascaramiento del sabor de evitar sustancialmente la liberación o disolución del fármaco en la cavidad oral de un paciente, lo que evita de esta manera que el paciente saboree el fármaco. Una capa de enmascaramiento del sabor la cual "enmascara sustancialmente" el sabor del fármaco libera típicamente menos de aproximadamente el 10 % del fármaco en la cavidad oral del paciente, en otras modalidades, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 1 %, menos de aproximadamente 0,5 %, menos de aproximadamente 0,1 %, menos de aproximadamente 0,05 %, menos de aproximadamente 0,03 % o menos de aproximadamente 0,01 % del fármaco. Las propiedades de enmascaramiento del sabor de la capa de enmascaramiento del sabor de las composiciones de la presente invención pueden medirse *in vivo* (por ejemplo, mediante el uso de métodos de prueba organolépticos convencionales conocidos en la técnica) o *in vitro* (por ejemplo, mediante el uso de pruebas de disolución como se describe en la presente descripción). El experto en la materia reconocerá que la cantidad de liberación de fármaco asociada con una capa de enmascaramiento del sabor que "enmascara sustancialmente" el sabor de un fármaco no se limita a los intervalos descritos expresamente en la presente descripción, y puede variar en dependencia de otros factores, tales como el sabor amargo percibido del fármaco y, por ejemplo, la presencia de agentes saborizantes en la composición.

55 El término "libre sustancialmente" significa que el ingrediente indicado no está presente, o está presente solo en cantidades insignificantes. En una modalidad, "libre sustancialmente" significa menos de aproximadamente el 10 %. En otras modalidades, "libre sustancialmente" significa menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, o aproximadamente el 0 %. Por ejemplo, un recubrimiento que está libre sustancialmente de polímeros insolubles en agua no contiene ningún polímero insoluble en agua en una cantidad sustancial. El término "libre sustancialmente de polímeros insolubles en agua" no excluye los polímeros que son solubles en agua o ingredientes insolubles en agua que no son polímeros.

60 El término "insoluble en agua" significa insoluble o muy escasamente soluble en medios acuosos, independientemente del pH, o en un amplio intervalo de pH relevante fisiológicamente (por ejemplo, pH 1 a aproximadamente pH 8). Un polímero que se hincha pero no se disuelve en medios acuosos puede ser "insoluble en agua", como se usa en la presente.

65 El término "soluble en agua" significa soluble (es decir, se disuelve una cantidad significativa) en medios acuosos,

independientemente del pH. Un ingrediente que es soluble en un intervalo de pH limitado podría (pero no necesariamente) considerarse "soluble en agua", como se usa en la presente. Un ingrediente que es "soluble en agua" (como se usa en la presente) no contiene grupos funcionales ionizables; es decir, grupos funcionales que se ionizan por un cambio en el pH. Por ejemplo, un polímero que es soluble en condiciones ~ neutras a alcalinas, o soluble a pH 5,5 y superiores, pH 6 y superiores, o aproximadamente pH 7,0, y es insoluble en condiciones de pH más bajo puede (pero no necesariamente) considerarse "soluble en agua", como se usa en la presente.

El término "entérico" o "enterosoluble" significa soluble (es decir, se disuelve una cantidad significativa) en condiciones intestinales; es decir, en medios acuosos en condiciones alcalinas e insoluble en condiciones ácidas (es decir, pH bajo). Por ejemplo, un polímero entérico que es soluble en condiciones neutras a alcalinas e insoluble en condiciones de pH bajo no es necesariamente "soluble en agua", como se usa en la presente. El ftalato de polivinilacetato, soluble a pH 4,5 y superior, es un ejemplo de un polímero entérico.

El término "entérico inverso" significa soluble en condiciones ácidas e insoluble en condiciones neutras a alcalinas. Como se usa en la presente, un polímero entérico inverso no se considera "soluble en agua".

El término "formador de poros gastrosoluble" se refiere a un formador de poros que es insoluble a valores de pH neutro a alcalino, pero es fácilmente soluble en condiciones ácidas. Puede usarse un formador de poros orgánico (por ejemplo, sacárido de calcio, succinato de calcio), un formador de poros inorgánico (por ejemplo, carbonato de calcio, óxido de magnesio) o un formador de poros polimérico (por ejemplo, Eudragit E PO o AEA®) como un formador de poros gastrosoluble, de acuerdo con la presente invención.

El término "comprimido de dispersión rápida" se refiere a un comprimido en el cual se embeben micropartículas de liberación controlada o con sabor enmascarado (por ejemplo, núcleos que contienen fármacos, tales como partículas cristalinas con fármaco, fármaco estratificado sobre núcleos inertes y pelets esferonizados o estratificados en polvo recubiertos con al menos una capa de membrana polimérica de enmascaramiento del sabor o al menos una capa de polímero de liberación sostenida insoluble en agua) en una matriz de excipiente, que se dispersa rápidamente al entrar en contacto con el agua y/o el fluido corporal. La membrana dispuesta sobre dichas micropartículas dispersas controla la liberación del fármaco. Si bien estos comprimidos se destinan a tragarse, existen al menos otros dos modos de administración oral para sujetos o pacientes que necesitan medicamentos que tienen dificultades para tragar un comprimido o una cápsula: romper un comprimido de dispersión rápida en dos mitades para la ingestión de una mitad, después la otra, y dispersar rápidamente el comprimido en aproximadamente 150 ml de agua, agitar y beber la preparación del fármaco.

Los términos "perfil de concentración plasmática frente a tiempo", "C<sub>máx</sub>", "AUC", "T<sub>máx</sub>" y "vida media de eliminación" tienen sus significados aceptados generalmente según se define en la Guidance for Industry de la FDA: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (publicado en marzo de 2003).

En una modalidad, las composiciones de desintegración oral de la presente invención comprenden una cantidad eficaz terapéuticamente de partículas con fármaco altamente esféricas, tales como clorhidrato de ranitidina, recubiertas con al menos una capa de enmascaramiento del sabor y una capa de recubrimiento compresible dispuesta directamente sobre dicha micropartícula con sabor enmascarado, y en la forma de un comprimido de desintegración oral (ODT), que comprende además microgránulos que se dispersan rápidamente que comprenden un desintegrante y un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos. Tras la administración de una composición de desintegración oral en una forma de dosificación oral de la presente invención (por ejemplo, un ODT) a la cavidad oral de un paciente, la forma de dosificación oral (por ejemplo, el comprimido) se desintegra rápidamente en la cavidad oral del paciente mientras los microgránulos de dispersión rápida se disuelven en una suspensión lisa y fácil de tragar que contiene partículas con fármaco con sabor enmascarado.

La tasa de desintegración de las composiciones de desintegración oral en la cavidad oral de un paciente puede estar en el orden de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 50 segundos o menos, aproximadamente 40 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

Alternativamente, la tasa de desintegración de las composiciones de desintegración oral de la presente invención puede medirse mediante el uso de diversos métodos de prueba *in vitro*, por ejemplo, la prueba de desintegración USP <701>. Cuando se usa la prueba de desintegración USP <701>, la tasa de desintegración de las composiciones de desintegración oral es más rápida que la de las composiciones convencionales orales que no se desintegran por vía oral, por ejemplo, aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

El término "perfil de disolución del fármaco" se refiere al perfil de disolución de una composición que contiene un fármaco. La tasa de disolución de las composiciones de desintegración oral de la presente invención que comprenden micropartículas de IR con sabor enmascarado puede evaluarse mediante el uso del Aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas a 50 o 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N o tampón pH=4,5, 5,8 o 6,8). Cuando se usa la prueba del

Aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos, la tasa de disolución del fármaco (por ejemplo, ranitidina) debe ser comparable a la de la composición convencional que no se desintegra por vía oral (es decir, el producto de liberación inmediata de la lista de fármacos de referencia (RLD) (por ejemplo, Zantac®)), por ejemplo, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 75 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % de la cantidad total de fármaco que se libera en 45 min.

La expresión "composición de fármaco de liberación inmediata que no se desintegra por vía oral" se refiere a composiciones que no se desintegran por vía oral que contienen dicho fármaco, tal como comprimidos o cápsulas convencionales destinados a tragarse y absorberse en el tracto gastrointestinal, comprimidos masticables que requieren de masticación para separarse de la estructura del comprimido, conocidas en la técnica.

Por lo tanto, una composición de desintegración oral que comprende partículas con fármaco de liberación inmediata (IR) o con sabor enmascarado de la presente invención tendrá perfiles de concentración plasmática-tiempo sustancialmente similares a los de la composición de liberación inmediata que no se desintegra por vía oral, y los parámetros farmacocinéticos (PK), AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>máx</sub>, estarán dentro del intervalo de confianza (CI) del 90 % de 80,0 % -125,0 % de los valores respectivos para el producto de la RLD, tal como Zantac, dosificados en condiciones idénticas en un estudio de PK cruzado realizado apropiadamente, para ser bioequivalente al producto comercializado.

Alternativamente, la tasa de liberación del fármaco a partir de partículas que contienen fármaco con recubrimientos múltiples que constituyen las composiciones de desintegración oral de la presente invención puede evaluarse mediante el uso del Aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas a 50 rpm a 37 °C y un medio de disolución en 2 etapas (por ejemplo, en 700 ml de tampón HCl 0,1 N durante las primeras 2 horas y, a continuación, probar en 900 ml de tampón pH = 6,8).

Una micropartícula, como se usa en la presente invención, se refiere a una partícula o un gránulo con un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 500 µm, más particularmente, no más de aproximadamente 400 µm. Los términos "partícula", "micropartícula", "gránulo" y/o "microgránulo" se usan en la presente descripción indistintamente para significar una partícula con un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 500 µm, independientemente de si dicha partícula contiene o no un fármaco y/o un alcohol de azúcar. El término "microcapas" se refiere específicamente a partículas que contienen un fármaco con sabor enmascarado con un tamaño de partícula medio de no más de aproximadamente 500 µm.

Las micropartículas pueden describirse como partículas primarias o partículas secundarias. Las partículas primarias no son aglomeradas, mientras que las partículas secundarias son partículas primarias aglomeradas. De esta forma, los microgránulos de dispersión rápida de partículas primarias que comprenden un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos (por ejemplo, D-manitol con un tamaño de partícula promedio o diámetro de no más de 30 µm) y un desintegrante (por ejemplo, Crospovidona XL-10) con un tamaño de partícula promedio o diámetro de no más de 30 µm) son generalmente más pequeños que las partículas secundarias (por ejemplo, microgránulos de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio o diámetro de no más de 400 µm).

A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso. A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los porcentajes y relaciones se calculan en base a la composición total.

Las composiciones de desintegración oral de la presente invención pueden tener una o más de las siguientes ventajas: formulaciones de fármaco palatables con buenas características de desintegración y farmacocinética; mejora del cumplimiento del paciente para pacientes que tienen dificultad para tragar los comprimidos convencionales; y una administración fácil y/o conveniente por el paciente o el cuidador del paciente.

Idealmente, una composición de desintegración oral debe ser palatable, por ejemplo, tener un sabor y sensación en la boca característicos aceptables. Para fármacos de sabor amargo, tales como la ranitidina, la formulación de desintegración oral puede incluir un polímero de enmascaramiento del sabor para mejorar las características de sabor de la formulación, así como también un desintegrante, un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, para proporcionar una rápida desintegración en la cavidad oral, así como también una sensación en la boca "cremosa". Adicionalmente, la formulación de desintegración oral debe proporcionar, además, una farmacocinética y biodisponibilidad aceptables para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Estas propiedades deseadas de una formulación de desintegración oral pueden ser contradictorias, ya que los componentes de la formulación que proporcionan propiedades de enmascaramiento del sabor aceptables pueden inhibir o retrasar la liberación del fármaco, lo que proporciona de esta manera propiedades farmacocinéticas inaceptables. A la inversa, los componentes de la formulación que promueven la liberación del fármaco en la cavidad oral dan como resultado propiedades de sabor o sensación en la boca indeseables. En consecuencia, una composición de comprimido de desintegración oral aceptable diseñada para ser bioequivalente al producto farmacológico de IR debe equilibrar estas características contradictorias para proporcionar una composición de comprimido de desintegración rápida palatable (por ejemplo, con buen enmascaramiento del sabor) con una farmacocinética aceptable (por ejemplo, una disolución rápida del fármaco tras ingresar al estómago). Además, estos comprimidos requieren poseer suficiente dureza y baja friabilidad para soportar los rigores de desgaste cuando se empaquetan en recipientes a granel, botellas de HDPE o en blísteres de empuje para su transportación, distribución comercial y uso final. Sin embargo, las partículas que contienen fármaco recubiertas fuertemente con uno o más polímeros insolubles

5 en agua para enmascarar eficazmente el sabor y/o para la liberación prolongada del fármaco son típicamente rígidas y, en consecuencia, forman comprimidos friables, especialmente cuando se comprimen en ODT a bajas fuerzas de compresión. Por lo tanto, las partículas con fármaco recubiertas con polímero requieren un recubrimiento compresible con un material de recubrimiento compresible (por ejemplo, sucralosa) dispuesto sobre las partículas que contienen fármaco para lograr las propiedades de compresión más convenientes, lo que incluye la integridad estructural, es decir, evitar las grietas o la ruptura de la membrana durante la compresión del comprimido.

10 Las composiciones de la presente invención pueden comprender cualquier combinación de cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más fármacos, polímeros de enmascaramiento del sabor y uno o más ingredientes aceptables farmacéuticamente que proporcionan una composición de desintegración oral como se define en la presente descripción. Por ejemplo, la sustancia farmacológica clorhidrato de ranitidina con un intervalo de tamaño de partícula deseado [por ejemplo, no más del 5 % retenido en un tamiz de malla 30 (600  $\mu\text{m}$ ) y no más del 10 % a través del tamiz de malla 270 (53  $\mu\text{m}$ )] se microencapsula con un polímero insoluble en agua por coacervación en solvente de acuerdo con las descripciones del documento Núm. US 6,139,863 y la solicitud de patente de Estados Unidos juntas en trámite con Núm. de Serie 10/827,106 presentada el 19 de abril de 2004 (Publicación Núm. US 2005/0232988). Estas partículas con sabor enmascarado recubiertas posteriormente con sucralosa soluble en agua se combinan con gránulos que comprenden un desintegrante, un alcohol de azúcar y/o un sacárido granulado con agua purificada en un granulador de alto cizallamiento y se secan en un horno convencional de secado en bandeja o en un secador de lecho fluido (en lo sucesivo, este material se denomina microgránulos de dispersión rápida) y se comprimen en comprimidos de desintegración por vía oral lo suficientemente fuertes como para resistir los rigores de la transportación en contenedores a granel o botellas de HDPE, de manera que el desintegrante, el alcohol de azúcar o el sacárido se hincha y/o se disuelve en la saliva de la cavidad oral de un paciente, lo que forma de esta manera una suspensión lisa y fácil de tragar que contiene partículas con fármaco con recubrimiento de CR o con sabor enmascarado. Adicionalmente, otros excipientes de ODT, tal como uno o más agentes saborizantes, tales como un sabor a cereza o menta, un edulcorante tal como la sucralosa, un desintegrante adicional (el mismo o un desintegrante diferente) para promover la desintegración rápida y, opcionalmente, uno o más colorantes, se incluyen y para mejorar aún más las propiedades organolépticas de la formulación de comprimido de desintegración oral.

30 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más poblaciones de micropartículas de liberación controlada, en donde cada micropartícula comprende un núcleo que comprende al menos un fármaco o una sal, solvato y/o éster aceptable farmacéuticamente de este, un primer recubrimiento dispuesto sobre dicho núcleo, que comprende un material formador de película insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa o un éster de ácido graso) y un recubrimiento externo dispuesto directamente sobre dicho núcleo, que comprende un material de recubrimiento compresible (por ejemplo, sucralosa soluble en agua) en donde dicho material de recubrimiento compresible comprende un edulcorante no polimérico, para lograr propiedades de compresión mejoradas significativamente.

40 En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una primera o segunda población de partículas de liberación controlada, en donde cada partícula de liberación controlada comprende un núcleo que comprende al menos un fármaco o una sal, solvato y/o éster de este aceptable farmacéuticamente; un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa), un segundo recubrimiento opcional dispuesto sobre el primer recubrimiento, que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico (por ejemplo, etilcelulosa y ftalato de hipromelosa en una relación de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:2), y un tercer recubrimiento dispuesto directamente sobre el segundo recubrimiento que comprende un material de recubrimiento compresible (por ejemplo, sucralosa soluble en agua) en donde el material de recubrimiento está libre sustancialmente de un polímero.

50 En ciertas otras modalidades como se describe en las Solicitudes de patente de Estados Unidos con Núms. de Serie 11/668,408 presentada el 29 de enero de 2007, (Publicación Núm. US 2008/0196491), 11/847,219 presentada el 29 de agosto de 2007, (Publicación Núm. US 2008/0069878), y 12/424,201, presentada el 15 de abril de 2009, (Publicación Núm. US 2009/0258066), así como también las Publicaciones PCT WO 2010/096820 y WO 2010/096814, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más poblaciones de micropartículas de liberación controlada, en donde cada micropartícula comprende un núcleo que comprende al menos un fármaco o una sal, solvato, éster y/o una mezcla de estos aceptable farmacéuticamente, un primer recubrimiento dispuesto sobre dicho núcleo, que comprende un material formador de película insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa o un éster de ácido graso) y/o un segundo recubrimiento opcional que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico, y una capa de recubrimiento externa dispuesta directamente sobre dicho núcleo con recubrimiento de CR, en donde dicho material de recubrimiento compresible es un polímero hidrófilo tal como hidroxipropilcelulosa. Los comprimidos de desintegración oral que comprenden partículas con fármaco recubiertas con polímero compresible en combinación con microgránulos de dispersión rápida proporcionan comprimidos lo suficientemente duros y menos friables para permitir el empaque en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) y/o el empaque en blísteres de empuje o con papel despegable en la parte posterior para su transporte, distribución comercial y uso final. En tales casos, un recubrimiento adicional con un material de recubrimiento compresible no polimérico (por ejemplo, sucralosa) puede o no dar como resultado una mejora significativa en las propiedades de compresión.

65

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica tal como un comprimido de dispersión rápida, que comprende: (i) una primera o segunda población de partículas de liberación controlada, en donde cada partícula de liberación controlada comprende un núcleo que comprende al menos un fármaco o una sal, solvato, éster y/o una mezcla de estos aceptable farmacéuticamente; disponer un recubrimiento de liberación retardada que comprende un polímero entérico sobre el núcleo; y disponer un recubrimiento de liberación pulsátil cronometrada que comprende un polímero entérico en combinación con un polímero insoluble en agua sobre el núcleo; y un recubrimiento externo dispuesto directamente sobre el recubrimiento de liberación pulsátil cronometrada que comprende un material de recubrimiento compresible (por ejemplo, sucralosa soluble en agua) en donde dicho material de recubrimiento compresible está libre sustancialmente de polímero y (ii) excipientes aceptables farmacéuticamente, lo que incluye rellenos, diluyentes, auxiliares de compresión y gránulos de dispersión rápida que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante.

En aún otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para preparar un comprimido de desintegración oral que comprende: (i) mezclar una o más poblaciones de partículas de liberación controlada, como se describe en la presente descripción, con gránulos de dispersión rápida que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante, y otros excipientes de ODT (por ejemplo, un saborizante, un edulcorante, un desintegrante adicional, un auxiliar de compresión (un relleno tal como celulosa microcristalina y/o manitol secado por pulverización), un colorante, etcétera), lo que forma de esta manera una mezcla de compresión; y (ii) comprimir la mezcla de compresión en un comprimido de desintegración oral.

En otra modalidad, las partículas con fármaco de la presente invención se recubren con un primer recubrimiento con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) mediante separación de fases, un segundo recubrimiento en un recubridor de lecho fluido con un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero gastrosoluble en una relación de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 5:5 como se describe en la Publicación de Estados Unidos Núm. 2009/0202630, seguido de un recubrimiento en lecho fluido con sucralosa compresible. En aún otra modalidad de la presente invención, las partículas que contienen fármaco se recubren primero con un polímero insoluble en agua formador de película (por ejemplo, etilcelulosa) mediante separación de fase para un aumento de peso total de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % p/p de acuerdo con una Publicación de Estados Unidos Núm. 2005/0232988, junta en trámite. Al primer recubrimiento le sigue un recubrimiento en lecho fluido con sucralosa compresible.

En ciertas otras modalidades de la presente invención, a las partículas con fármaco se les enmascara el sabor mediante un recubrimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps cuando se prueba como una solución al 5 % en 80 % de tolueno/20 % de alcohol a temperatura ambiente) en combinación con un formador de poros gastrosoluble tal como Eudragit E PO, un polímero catiónico, carbonato de calcio o succinato de calcio de acuerdo con las descripciones en las Publicaciones de Estados Unidos Núms. 2006/0078614, 2006/0105038 y 2006/0105039. Cada una de estas partículas con fármaco con sabor enmascarado se recubre con una membrana adicional con sucralosa compresible.

En aún otra modalidad de la presente invención, a las partículas con fármaco altamente esféricas que tienen un recubrimiento de un polímero insoluble en agua por separación de fase inducida por temperatura con etilcelulosa con una viscosidad media de 100 cps cuando se prueba como una solución al 5 % en 80 % de tolueno/20 % de alcohol a temperatura ambiente para un aumento de peso de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % p/p y un recubrimiento externo de polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps o más) en combinación con un polímero entérico inverso, se les proporciona un recubrimiento intermedio de una combinación de edulcorante y sabor intercalado entre dichos primer y segundo recubrimientos de acuerdo con la Publicación de los Estados Unidos Núm. 2009/0202630 para evitar experimentar el sabor del fármaco en caso de morder accidentalmente las partículas con fármaco recubiertas. La triple capa es una nueva membrana recubierta adicionalmente con sucralosa compresible.

El polímero formador de película aplicado sobre partículas con fármaco como una capa de recubrimiento de sellado protectora puede comprender cualquier polímero soluble en agua. Los ejemplos no limitantes de polímeros formadores de película adecuados incluyen hidroxipropil metilcelulosa (HPMC; por ejemplo, Opadry® Clear de Colorcon), hidroxipropilcelulosa (HPC; Klucel® LF de Aqualon) y polivinilpirrolidona (PVP) soluble en agua, soluble en alcohol o soluble en agua/acetona. La cantidad de polímero formador de película aplicada sobre las partículas con fármaco puede variar de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 %, lo que incluye de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 %, o aproximadamente el 2 % p/p.

Los ejemplos representativos de polímeros insolubles en agua útiles para el enmascaramiento del sabor en partículas con fármaco de acuerdo con la presente invención incluyen etilcelulosa, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat SR#30D de BASF), acetato de celulosa, acetato de butirato de celulosa, copolímeros neutros basados en acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos de amonio cuaternario tales como Eudragit NE, RS y RS30D, RL o RL30D y similares.

Los ejemplos representativos de agentes formadores de poros orgánicos o inorgánicos gastrosolubles útiles para el enmascaramiento del sabor en partículas con fármaco de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato férrico, hidróxido

férico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y similares, y mezclas de estos. La relación de polímero insoluble en agua con respecto al formador de poros inorgánico u orgánico gastrosoluble para producir partículas con sabor enmascarado puede variar típicamente de aproximadamente 95/5 a aproximadamente 50/50, o en algunas modalidades, de aproximadamente 85/15 a 65/35, a un grosor de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, más particularmente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 % en peso de las partículas con fármaco recubiertas.

En otra modalidad, el material polimérico formador de poros consiste esencialmente en un terpolímero basado en acrilato o metacrilato de aminoalquilo, acrilato o metacrilato de butilo y un metacrilato. En otra modalidad, el material polimérico formador de poros puede ser un terpolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo; y en aún otra modalidad, el terpolímero tiene un peso molecular promedio de 150 000 y la relación de los monómeros es 1:2:1 de metacrilato de metilo, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo y metacrilato de butilo. Un ejemplo de un material polimérico formador de poros es un polímero de la serie EUDRAGIT® E (por ejemplo, EUDRAGIT® E 100 o EUDRAGIT® EPO). Un polímero de esta serie tiene una pKa de 6,3, es soluble en fluido gástrico con pH inferior a 5, a la vez que se hincha y/o es permeable en agua y soluciones tampón con pH superiores a 5,0. La saliva está típicamente en el intervalo de pH de aproximadamente 6,7 a 7,4. Otro ejemplo de polímero formador de poros gastrosolubles es el poli(dietilaminoacetato de vinilacetato), por ejemplo, AEA® disponible de Sankyo Company Limited, Tokio (Japón). En una modalidad, el polímero entérico inverso es un terpolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. En otra modalidad, el terpolímero tiene un peso molecular promedio de 150 000 y la proporción de los monómeros es 1:2:1 de metacrilato de metilo, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo y metacrilato de butilo. La relación de polímero insoluble en agua con respecto al material polimérico formador de poros para producir partículas con fármaco de ranitidina HCl con sabor enmascarado puede variar típicamente de aproximadamente 95/5 a aproximadamente 50/50. La cantidad del recubrimiento de enmascaramiento del sabor varía de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, en peso del gránulo que contiene ranitidina con sabor enmascarado, o aproximadamente 5 %-25 %, aproximadamente 5 %-20 %, aproximadamente 5 %-15 %, aproximadamente 5 %-10 %, aproximadamente 10 %-30 %, aproximadamente 10 %-25 %, aproximadamente 10 %-20 %, aproximadamente 10 %-15 %, aproximadamente 15 %-30 %, aproximadamente 15 %-25 %, aproximadamente 15 %-20 %, aproximadamente 20 %-30 %, aproximadamente 20 %-25 %, o aproximadamente 25 %-30 %.

Las membranas intermedias y las externas descritas en la presente descripción incluyen uno o más plastificantes. Los ejemplos representativos de plastificantes que pueden usarse para plastificar las membranas incluyen glicerol y ésteres de este, preferentemente del siguiente subgrupo: mono o diglicéridos acetilados (por ejemplo, Myvacet® 9-45), monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, ftalatos, preferentemente del siguiente subgrupo: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, citratos, preferentemente del siguiente subgrupo: éster tributílico del ácido acetilcitrónico, éster trietilico del ácido acetilcitrónico, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, gliceroltributirato; sebacatos, preferentemente del siguiente subgrupo: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, adipatos, azelatos, benzoatos, clorobutanol, polietilenglicoles, aceites vegetales, fumaratos, preferentemente fumarato de dietilo, malatos, preferentemente dietil malato, oxalatos, preferentemente dietil oxalato, succinatos, preferentemente dibutyl succinato, butiratos, ésteres de alcohol cetílico, malonatos, preferentemente malonato de dietilo, aceite de ricino (este se prefiere particularmente) y mezclas. Cuando se usa en una modalidad de la presente invención, el plastificante puede constituir de aproximadamente 3 % a aproximadamente 30 % en peso del polímero insoluble en agua. En otra modalidad, el plastificante constituye del 10 % a aproximadamente el 25 % en peso del polímero insoluble en agua. En aún otras modalidades, la cantidad de plastificante con relación al peso del polímero insoluble en agua es de aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 5 %, ~o~7 %, ~o~10 %, ~o~12 %, ~o~15 %, ~o~17 %, ~o~20 %, ~o~22 %, ~o~25 %, aproximadamente el 27 % y aproximadamente el 30 %, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. Un experto en la técnica sabría seleccionar el tipo de plastificante en función del polímero o polímeros y la naturaleza del sistema de recubrimiento (por ejemplo, acuoso o basado en solvente, solución o basado en dispersión) y los sólidos totales. Además, en ciertas modalidades de la invención, la membrana externa que contiene el polímero entérico inverso comprende además un agente antiadherente. Los ejemplos representativos de agentes antiadherentes incluyen talco, estearato de magnesio y similares.

Las composiciones de desintegración oral de la presente invención incluyen gránulos de dispersión rápida que comprenden un desintegrante y un alcohol de azúcar y/o un sacárido. Los ejemplos no limitantes de desintegrantes adecuados para los gránulos que contienen desintegrantes pueden incluir desintegrantes o los llamados superdesintegrantes, por ejemplo, crospovidona (PVP reticulada), almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de estos. La cantidad de desintegrante en los gránulos que se dispersan rápidamente puede variar de aproximadamente 1 %-10 %, o aproximadamente 5 %-10 % del peso total de los gránulos que se dispersan rápidamente, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Los alcoholes de azúcar son formas hidrogenadas de carbohidratos en los que el grupo carbonilo (es decir, aldehído o cetona) se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Los ejemplos no limitantes de alcoholes de azúcar adecuados para los gránulos que se dispersan rápidamente de las composiciones de desintegración oral de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, arabitol, isomaltitol, eritritol, glicerol, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos. El término "sacárido" es sinónimo del término "azúcares" e incluye monosacáridos tales como glucosa, fructosa, lactosa, maltosa, trehalosa y ribosa; y disacáridos tales como sacarosa, lactosa, maltosa y celobiosa. En una modalidad, los ejemplos no limitantes de sacáridos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención

5 pueden incluir, por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa y mezclas de estos. En otra modalidad, los gránulos que se dispersan rápidamente comprenden al menos un desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar. En otra modalidad, los gránulos que se dispersan rápidamente comprenden al menos un desintegrante en combinación con un sacárido. En aún otra modalidad, los gránulos que contienen desintegrante comprenden al menos un desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar y un sacárido. La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en los gránulos que se dispersan rápidamente varía de aproximadamente el 99 %-90 %, o aproximadamente 95 %-90 % del peso total de los gránulos que contienen desintegrante, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. En una modalidad, el tamaño de partícula promedio de un alcohol de azúcar y/o sacárido es 30  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, aproximadamente 1-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-25  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-15  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-10  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-25  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-15  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15-25  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 20-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 20-25  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 25-30  $\mu\text{m}$ .

15 Los gránulos de dispersión rápida de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, los gránulos que se dispersan rápidamente pueden prepararse por granulación de uno o más desintegrantes y uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos en un granulador de alto cizallamiento, y se secan en un equipo de lecho fluido o en bandejas en un horno convencional para producir gránulos de dispersión rápida, por ejemplo, en forma de microgránulos de dispersión rápida. Los microgránulos que se dispersan rápidamente pueden producirse, además, mediante el método descrito en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 2005/0232988 A1.

20 Las composiciones de la presente invención contienen una cantidad de gránulos que se dispersan rápidamente y/o la mezcla de un desintegrante y un alcohol de azúcar y/o un sacárido suficiente para proporcionar una tasa adecuada de desintegración en la cavidad oral de un paciente, lo que forma una suspensión lisa y fácil de tragar, palatable, que contiene partículas con fármaco. La cantidad de un desintegrante en los gránulos que se dispersan rápidamente y/o la cantidad de combinación desintegrante-alcohol de azúcar/sacárido en relación con el fármaco en las composiciones de la presente invención puede ajustarse para proporcionar una tasa de desintegración adecuada, así como también para formar una suspensión lisa y fácil de tragar, palatable, que contiene partículas con fármaco. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención contienen una cantidad de combinación desintegrante-alcohol de azúcar/sacárido en relación con el fármaco suficiente para proporcionar un tiempo de desintegración *in vitro* de aproximadamente < 30 segundos (Prueba de desintegración USP <701>).

35 La cantidad de gránulos que se dispersan rápidamente o la cantidad de gránulos que se dispersan rápidamente (es decir, la combinación desintegrante-alcohol de azúcar/sacárido) en relación con las partículas con fármaco con sabor enmascarado puede variar en dependencia de la tasa de desintegración deseada y las propiedades organolépticas deseadas, lo que incluye enmascaramiento del sabor, sensación en la boca y regusto. La cantidad de gránulos que se dispersan rápidamente en las composiciones de la presente invención puede variar de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, lo que incluye aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 % y aproximadamente 85 %, lo que incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos. En una modalidad, la cantidad de gránulos que se dispersan rápidamente es aproximadamente 60-70 % del peso total de la composición. En otra modalidad, la cantidad de gránulos que se dispersan rápidamente es aproximadamente 65 % en peso.

45 La cantidad total de una o más poblaciones de partículas multirecubiertas que comprenden un fármaco en las composiciones de desintegración oral de la presente invención puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, lo que incluye aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 % y aproximadamente el 50 %, lo que incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos. En una modalidad, la cantidad de partículas con fármaco con sabor enmascarado en las composiciones de desintegración oral de la presente invención es aproximadamente el 30 % en peso de la composición de desintegración oral.

50 En algunas modalidades, la relación de la población de partículas con fármaco con sabor enmascarado con respecto a la población de partículas recubiertas de CR en las composiciones de ODT de la presente invención puede variar de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1: 1. La(s) capa(s) de enmascaramiento del sabor (como se describe en la presente descripción) puede(n) aplicarse sobre las partículas con fármaco mediante cualquier combinación adecuada de métodos de enmascaramiento del sabor, por ejemplo (1) coacervación seguida por recubrimiento en lecho fluido, (2) recubrimiento en lecho fluido seguido por coacervación, (3) coacervación seguida por dos sucesivos recubrimientos en lecho fluido, y (4) recubrimiento en lecho fluido seguido por coacervación seguida por recubrimiento en lecho fluido.

60 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, además, uno o más agentes saborizantes aceptables farmacéuticamente. Los ejemplos no limitantes de dichos agentes saborizantes incluyen, por ejemplo, cereza, menta verde, naranja u otros sabores de fruta aceptables, o mezclas de cereza, menta verde, naranja y otros sabores de fruta aceptables, hasta aproximadamente el 5 % basado en el peso del comprimido. Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden incluir, además, uno o más edulcorantes tales como aspartamo, sucralosa u otros edulcorantes aceptables farmacéuticamente, o mezclas de dichos edulcorantes, hasta aproximadamente el 2 % en peso, basado en el

peso del comprimido. Además, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más colorantes FD&C hasta aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 2 % en peso, basado en el peso del comprimido.

5 Las composiciones de la presente invención pueden incluir, además, un desintegrante adicional, además del desintegrante en los gránulos que contienen desintegrante (por ejemplo, gránulos que contienen ranitidina y/o de dispersión rápida). El desintegrante adicional puede ser el mismo desintegrante usado en los gránulos que contienen desintegrante, o un desintegrante diferente. El desintegrante adicional puede presentarse en las composiciones de la presente invención en hasta aproximadamente un 10 % basado en el peso del comprimido.

10 Las composiciones de la presente invención pueden incluir, además, un relleno aceptable farmacéuticamente tal como celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Ceolus KG-802, Ceolus KG-1000, Ceolus UF 711, Prosolv SMCC 50 o SMCC 90 u otros grados aceptables farmacéuticamente de celulosa microcristalina, así como también mezclas de estos. En una modalidad, las composiciones de desintegración oral de la presente invención comprenden aproximadamente 25-35 % de partículas con fármaco coacervadas con una capa de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) seguido de una capa de recubrimiento compresible de un edulcorante no polimérico, aproximadamente el 60-70 % de los gránulos de dispersión rápida (por ejemplo, que comprenden crospovidona y manitol); aproximadamente el 5 % de desintegrante adicional (por ejemplo, crospovidona); aproximadamente 5 % a 15 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 0,5 - 2,0 % de uno o más sabores, y aproximadamente 0,5 %-1 % de un edulcorante (por ejemplo, sucralosa). Además, los microgránulos de dispersión rápida pueden reemplazarse parcialmente por manitol seco por pulverización o gránulos de manitol procesados especialmente disponibles comercialmente como "Parteck® 200 o 300" de Merck KGaA, "Ludiplus® (gránulos de lactosa procesados especialmente)" y "Ludiflash® (gránulos de manitol procesados especialmente)" de BASF, isomaltitol aglomerado GalenIQ®.

De acuerdo con ciertas modalidades de la presente invención, el método puede incluir las etapas de:

- 25 i. enmascaramiento del sabor de partículas con fármaco (por ejemplo, cristales, perlas, gránulos o pelets con fármaco estratificado mediante esferonización controlada o estratificación del polvo mediante el uso de Granurex de Vector Freund (Iowa) con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 400 µm o menos) mediante (a) coacervación del solvente con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 100 cps) y
- 30 opcionalmente, en combinación con un formador de poros inorgánico u orgánico tal como el carbonato de calcio micronizado para un aumento de peso de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 40 % p/p o mediante (b) coacervación del solvente con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) para un aumento de peso de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 20 % p/p seguido de un recubrimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) en combinación con un formador de poros gastro soluble (por ejemplo, carbonato de calcio) de acuerdo con la descripción en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos juntas en trámites con Núms. de Serie 11/213,266 presentada el 26 de agosto de 2005 (Publicación Núm. US 2006/0105038), 11/256,653 presentada el 26 de agosto de 2005 (Publicación Núm. US 2006/0105039), o 11/248,596 presentada el 12 de octubre de 2005 (Publicación Núm. US 20060078614), y (c) aplicar un recubrimiento compresible con un edulcorante compresible no polimérico (por ejemplo, sucralosa), donde se recubren adicionalmente las partículas con fármaco con sabor enmascarado con un recubrimiento compresible con material de recubrimiento compresible no polimérico tal como sucralosa;
- 40 ii. granular una mezcla en polvo de un alcohol de azúcar tal como manitol o un sacárido tal como lactosa y crospovidona, por ejemplo, mediante el uso de las descripciones en el documento Núm. EP 0914818 y la Solicitud de patente de Estados Unidos junta en trámite de serie 10/827,106 presentada el 19 de abril de 2004 (Publicación Núm. US 2005/0232988), para producir microgránulos de dispersión rápida;
- 45 iii. mezclar cantidades apropiadas de las partículas con fármaco con sabor enmascarado de la etapa (i), microgránulos de dispersión rápida de la etapa (ii) y otros excipientes aceptables farmacéuticamente; y
- iv. comprimir la mezcla de la etapa (iii) en comprimidos de desintegración oral de acuerdo con las descripciones de los documentos Núms. US 6,964,779 y US 5,700,492, que comprende las dosis requeridas de dicho fármaco que se desintegrarían rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal, lo que forma una suspensión lisa y fácil de tragar y que exhibe parámetros farmacocinéticos en el intervalo de 80,0 % a 125,0: de 90 % de intervalo de confianza.

Una modalidad de un método para la preparación de una composición con sabor enmascarado de la presente invención comprende:

- 55 a. una primera etapa de recubrimiento que comprende el recubrimiento en un recubridor de lecho fluido de partículas con fármaco (por ejemplo, cristales, perlas con fármaco estratificado, gránulos o pelets mediante esferonización controlada o estratificación del polvo mediante el uso de Granurex de Vector Freund (Iowa) con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 400 µm o menos) con un polímero insoluble en agua, un polímero entérico o un ácido graso y/o éster para un aumento de peso de 2 % a 50 % en peso;
- 60 b. una segunda etapa de recubrimiento opcional que comprende recubrir dichas partículas con fármaco recubiertas de la etapa (a) con un segundo material de recubrimiento polimérico que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico para un aumento de peso del 10 % al 40 % en peso para formar partículas con fármaco recubiertas de liberación controlada; y
- 65 c. un recubrimiento compresible externo con un edulcorante no polimérico (por ejemplo, sucralosa, lactitol o maltitol) para un aumento de peso del 2 % al 10 % en peso para formar micropartículas que contienen fármaco de liberación controlada (CR) con recubrimiento compresible.

Los materiales poliméricos pueden comprender de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de dicha primera o segunda membrana sobre dichas microcápsulas.

5 De acuerdo con ciertas modalidades de la presente invención, el método puede incluir las etapas de

i. preparar micropartículas que contienen fármacos de un fármaco farmacológicamente activo o una sal, solvato, éster y/o mezcla de estos aceptable farmacéuticamente, mediante coacervación con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad promedio de 100 cps) para un aumento de peso de aproximadamente 4-8 % p/p;

10 ii. estratificar el componente en dosis baja (por ejemplo, un analgésico opioide tal como la hidrocodona) a partir de una solución de aglutinante polimérico sobre las partículas con fármaco de la etapa (i);

15 iii. aplicar una segunda capa de enmascaramiento del sabor dispuesta sobre dichas partículas con fármaco recubiertas con opioide que comprende un polímero hidrófilo solo o en combinación con un polímero insoluble en agua de acuerdo con las descripciones de las Solicitudes de patente de Estados Unidos Núms. de Serie 12/772,770 presentada el 3 de mayo de 2010 o 12/772,776 presentada el 3 de mayo de 2010; y

iv. aplicar un recubrimiento compresible externo con un edulcorante no polimérico (por ejemplo, sucralosa, lactitol o maltitol) para un aumento de peso del 2 % al 10 % en peso para minimizar la ruptura de la membrana durante la compresión de partículas con fármaco con sabor enmascarado.

20 De acuerdo con ciertas otras modalidades de la presente invención, el método puede incluir las etapas de:

i. preparar partículas que contienen fármaco de CR con recubrimiento compresible con un tamaño de partícula promedio de no más de 400  $\mu\text{m}$  como se describió anteriormente;

25 ii. granular una mezcla en polvo de un alcohol de azúcar tal como el manitol o un sacárido tal como la lactosa y un superdesintegrante tal como la crospovidona, para producir microgránulos que se dispersan rápidamente;

30 iii. mezclar cantidades apropiadas de partículas con fármaco recubiertas de CR de la etapa (i), microgránulos de dispersión rápida de la etapa (ii) y/u otros excipientes aceptables farmacéuticamente tal como uno o más agentes saborizantes, colorantes, un edulcorante, diluyentes/rellenos/auxiliares de compresión tales como celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización y un desintegrante adicional; y

35 iv. comprimir la mezcla de la etapa (iii) en comprimidos de desintegración oral o comprimidos de dispersión rápida que comprenden las dosis requeridas del fármaco para la administración oral en pacientes o sujetos que necesitan medicación. El comprimido ODT producido de esta forma se desintegraría rápidamente al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal, lo que forma una suspensión lisa y fácil de tragar. Los comprimidos de dispersión rápida se dispersan rápidamente al entrar en contacto con el agua o los fluidos corporales y muestran los parámetros farmacocinéticos deseados en la digestión.

40 En una modalidad, la primera etapa de recubrimiento comprende (i) mezclar un polímero soluble en agua con una mezcla de solvente orgánico polar y/o no polar para disolver dicho polímero y aplicar el recubrimiento sobre dichas partículas con fármaco a la vez que se mantienen dichas partículas con fármaco a una temperatura del lecho del producto fluidizado deseado, y dicha segunda etapa de recubrimiento implica (i) mezclar dichas primeras partículas con fármaco recubiertas con un primer polímero insoluble en agua (etilcelulosa) y un solvente orgánico no polar (ciclohexano) y un inductor de fase (cera de polietileno) para formar dicha mezcla partícula con fármaco-polímero; (ii) calentar dicha mezcla partícula con fármaco-polímero a una primera temperatura para que dicho primer material polimérico se disuelva en dicho solvente orgánico no polar; (iii) enfriar dicha mezcla partícula con fármaco-polímero en el tiempo mientras se agita hasta una segunda temperatura para formar una dispersión de partículas con fármaco recubiertas; (iv) recuperar dichas partículas con fármaco recubiertas; y (v) aplicar un recubrimiento compresible de un material compresible no polimérico (por ejemplo, sucralosa) sobre dichas partículas con fármaco recubiertas secas. En otra modalidad, puede incluirse en el proceso de fabricación una etapa adicional de aplicar una composición de recubrimiento edulcorante-saborizante sobre dichas primeras partículas con fármaco recubiertas con polímero coacervadas en un recubridor de lecho fluido antes de aplicar el recubrimiento compresible. En aún otra modalidad, puede incluirse en el proceso de fabricación total una etapa adicional de aplicar una segunda composición de recubrimiento sobre dichas partículas con fármaco recubiertas con saborizante en un recubridor de lecho fluido antes del recubrimiento compresible.

55 En una modalidad, las partículas con fármaco con dicho primer recubrimiento, como se describió anteriormente, se recubren adicionalmente con un segundo recubrimiento con etapas que comprenden (i) mezclar un polímero insoluble en agua (etilcelulosa), un polímero entérico inverso (Eudragit E 100), un plastificante (citrato de trietilo) con un solvente no polar para disolver, (ii) suspender homogéneamente un agente antiadherente (talco o estearato de magnesio) y (iii) pulverizar sobre partículas con fármaco con recubrimiento simple mientras se mantienen dichas partículas con fármaco con recubrimiento simple a una temperatura deseada del producto y en un estado fluidizado apropiado para evitar la aglomeración de dichas partículas con fármaco, y (iv) aplicar el recubrimiento compresible sobre dichas partículas con fármaco recubiertas. En otra modalidad, puede incluirse en el proceso de fabricación total una etapa adicional de aplicar una composición de recubrimiento edulcorante-saborizante sobre dichas primeras partículas con fármaco recubiertas con polímero en un recubridor de lecho fluido.

65 En otra modalidad, tanto la primera como la segunda etapa de recubrimiento aplicadas en un recubridor de lecho fluido involucran la primera membrana que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico inverso o soluble

en agua opcional aplicado para un aumento de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso p/p y la segunda membrana aplicada para un aumento de peso total de aproximadamente 40 % en peso de la partícula con fármaco recubierta que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico en una relación de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:4, seguido por el recubrimiento compresible.

En otra modalidad, el método de preparar las composiciones de la presente invención incluye, además, una etapa de recubrimiento para producir partículas con fármaco recubiertas, es decir, perlas de liberación sostenida (SR), liberación retardada (DR), liberación pulsátil cronometrada (TPR) y/o de liberación controlada (recubrimiento de TPR sobre recubrimiento de SR o recubrimiento de DR), que se recubren con un material de recubrimiento compresible no polimérico (por ejemplo, sucralosa). Las partículas con fármaco recubiertas de sabor enmascarado y/o de liberación controlada de las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante diversos métodos, lo que incluye la coacervación con solvente con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa o un polímero insoluble en agua en combinación con un agente formador de poros gastrosoluble o recubrimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua, un polímero entérico, un polímero entérico inverso y una mezcla de estos. El peso del recubrimiento de las partículas con fármaco microencapsuladas puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, lo que incluye aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 % y 45 %, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Alternativamente, las partículas con fármaco se recubren primero en un recubridor de lecho fluido con una solución que comprende un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) o un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa) y un solvente orgánico, y/o una solución que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico para un aumento de peso de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % p/p. La relación de polímero insoluble en agua con respecto a polímero entérico puede variar de aproximadamente 50/50 a 95/05, lo que incluye aproximadamente 55/45, aproximadamente 60/40, aproximadamente 65/35, aproximadamente 70/30, aproximadamente 75/25, aproximadamente 80/20, aproximadamente 85/15, y aproximadamente 90/10, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. El peso del recubrimiento de las partículas con fármaco microencapsuladas puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 %, lo que incluye aproximadamente el 10 %, el 15 %, el 20 % y el 25 %, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. Ejemplos de dichos procesos de recubrimiento de liberación controlada se describen en los documentos Núms. US 6,627,223; US 6,500,454; US 7,387,793 y las solicitudes juntas en trámite US 2006/0246134; US 2007/0190145; US2007/0196491; US 2009/0232885; US 2009/0258066; WO 2010/096820; WO 2010/096814). Estas partículas con fármaco recubiertas de CR se recubren adicionalmente con un recubrimiento compresible más externo que comprende un edulcorante compresible no polimérico (por ejemplo, lactitol).

Una modalidad de un método para producir formulaciones de comprimidos de desintegración oral o dispersión rápida (es decir, ODT o RDT) de sabor agradable de la presente invención, que comprende pelets de alta carga de fármaco producidos mediante el uso de Granurex™ de Vector Corporation mediante esferonización controlada o estratificación del polvo o un equipo equivalente (por ejemplo, un rotogranulador), comprende (i) cargar un ingrediente farmacéutico activo, un auxiliar de flujo opcional (Syloid, sílice coloidal de W.R. Grace) y un aglutinante opcional (por ejemplo, PVP K-30) en un recipiente Granurex, (ii) pulverizar una solución de aglutinante al 10 % en el lecho de material rotativo a una tasa controlada mientras se añade simultáneamente el polvo en la unidad con una capa de polvo (K-Tron) a una tasa controlada para unir la mezcla de polvo en la forma de pelets, (iii) secar los pelets producidos de esta forma, (iv) aplicar una o más membranas de enmascaramiento del sabor o membranas de recubrimiento de CR sobre dichos gránulos, seguido de la aplicación del recubrimiento compresible de un material compresible no polimérico, (v) preparar gránulos de dispersión rápida que comprenden un desintegrante, un alcohol de azúcar y/o un sacárido, y (vi) formar la forma de dosificación oral. La etapa de formar la forma de dosificación oral como un ODT o un RDT puede comprender, por ejemplo, comprimir una mezcla que comprende dichas micropartículas que contienen fármaco de CR o con sabor enmascarado con recubrimiento compresible y dichos gránulos que se dispersan rápidamente y/o rellenos, opcionalmente con saborizante(s) aceptable(s) farmacéuticamente, edulcorante(s), otro(s) desintegrante(s), colorante(s) y/o auxiliares de compresión tales como celulosa microcristalina en cantidades suficientes en la forma de comprimido de desintegración oral o comprimido de dispersión rápida mediante el uso de una prensa de comprimidos, tal como una prensa rotativa de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo para lubricar los punzones y troqueles antes de la compresión. Estos comprimidos de desintegración oral se desintegran rápidamente tras la exposición a la saliva en la boca, en una suspensión lisa y fácil de tragar sin un regusto arenoso. Los comprimidos de dispersión rápida son adecuados para la administración oral en sujetos o pacientes que necesitan medicamentos para el tratamiento de un estado de enfermedad mediante uno de los modos de administración: (1) tragar el comprimido completo, (2) romper el comprimido en dos mitades para tragarlas individualmente y (3) dispersar el comprimido en aproximadamente 150 ml de agua, agitar y beber.

En otra modalidad, los métodos de la invención incluyen etapas para preparar comprimidos de desintegración oral mediante la mezcla de micropartículas con recubrimiento compresible, recubiertas de CR o con sabor enmascarado, uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, microgránulos de dispersión rápida, celulosa microcristalina, desintegrante adicional, y estearato de magnesio y comprimir esta mezcla en comprimidos de desintegración oral mediante el uso de una prensa de comprimidos rotativa convencional. Los comprimidos de desintegración oral formados de esta manera pueden proporcionar: una rápida desintegración al entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal, un sabor agradable (buena sensación cremosa para la boca) y una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis en el estómago

o una liberación en el objetivo deseada o perfil de concentración plasmática-tiempo en pacientes para el tratamiento de uno o más estados patológicos.

5 En otra modalidad, los métodos de la invención incluyen etapas para preparar comprimidos de dispersión rápida mediante la mezcla de micropartículas con recubrimiento compresible, recubiertas de CR o con sabor enmascarado, uno o más rellenos/diluyentes (por ejemplo, lactosa secada por pulverización (por ejemplo, Lactosa Fast Flo), celulosa microcristalina, manitol secado por pulverización, Ludiplus® (lactosa granulada), Ludiflash® (manitol granulada), Parteck® 200/300 (manitol procesado), desintegrante adicional, y estearato de magnesio y comprimir esta mezcla en comprimidos de dispersión rápida mediante el uso de una prensa rotativa de comprimidos convencional. Los comprimidos de dispersión rápida formados de esta manera proporcionarían: una dispersión rápida al entrar en contacto con agua o fluidos corporales y una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis en el estómago o un perfil de liberación en el objetivo deseado.

15 Sin limitarse por la teoría y/o el mecanismo de acción, el recubrimiento compresible dispuesto directamente sobre dichas partículas con fármaco recubiertas (es decir, núcleos con fármaco amargo recubiertos de liberación controlada o sabor enmascarado) permite cumplimentar (i) minimizar/eliminar la ruptura de la membrana durante la formación de comprimidos de dicha mezcla de compresión en ODT o RDT, (ii) minimizar/eliminar la experiencia del sabor amargo del fármaco al entrar en contacto con la saliva en la cavidad oral, (iii) perfiles de liberación *in vitro* - *in vivo* similares de dichas partículas con fármaco recubiertas de liberación controlada a partir de dichas formulaciones de ODT o RDT, y (iv) reducir en algunos casos, los niveles de recubrimiento requeridos para lograr un enmascaramiento eficaz del sabor en ausencia de dicho recubrimiento compresible.

Tiempo de desintegración *in vitro*/Prueba de disolución

25 Los tiempos de desintegración se miden mediante el uso de los procedimientos de la prueba de desintegración USP <701>. Las propiedades de enmascaramiento del sabor de las micropartículas con sabor enmascarado y/o recubiertas de CR y los comprimidos de desintegración oral pueden evaluarse mediante el uso de un panel de voluntarios sanos por protocolo aprobado bajo supervisión si es necesario. Por ejemplo, se determina el porcentaje de liberación de fármaco cuando se analiza la disolución mediante el uso del Aparato 2 USP (paletas a 50 rpm) en 500 ml de fluido simulador de saliva a un pH de aproximadamente 6,8-7,0 (se considera aceptable una liberación de no más de aproximadamente 10 % de la dosis en aproximadamente 3 minutos). Adicionalmente, la propiedad de liberación rápida en el estómago de las micropartículas con sabor enmascarado y los comprimidos de desintegración oral puede evaluarse al determinar el porcentaje de liberación de fármaco cuando se analiza la disolución mediante el uso del Aparato 2 USP (paletas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,01 N a 37,0±0,5 °C (una liberación de no menos de aproximadamente el 70 % de la dosis en aproximadamente 30 minutos se considera aceptable en el caso del clorhidrato de ranitidina). La potencia de los comprimidos y los perfiles de liberación de fármaco de las partículas con fármaco recubiertas de CR y las formulaciones de ODT de CR o de RDT de CR se determinan mediante el uso del Aparato 1 de la Farmacopea de Estados Unidos (cestas a 100 rpm) o 2 (paletas a 50 rpm) y una metodología de HPLC, desarrollada específicamente para cada fármaco.

40 En sus diversas modalidades, las composiciones de comprimidos que se desintegran por vía oral de la presente invención comprenden micropartículas con recubrimiento compresible, con sabor enmascarado y/o de CR que presentan una o más de las siguientes propiedades:

45 (1) dureza y friabilidad aceptables adecuadas para el empaque en botellas y el empaque en blísteres de empuje o con papel despegable en la parte posterior para su almacenamiento, transporte y distribución comercial;  
 (2) desintegración al entrar en contacto con la saliva en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos, lo que forma una suspensión lisa y fácil de tragar con un sabor agradable (sin arenosidad ni regusto), lo que cumple la especificación de no más de 30 segundos en la prueba de desintegración <USP 701>;  
 50 (3) las partículas con fármaco recubiertas de CR y/o con sabor enmascarado presentan una sensación en la boca lisa (no arenosa) y sin regusto; y  
 (4) proporciona una liberación rápida y sustancialmente completa de las partículas con fármaco con sabor enmascarado al ingresar al estómago, como es evidente al cumplir con las especificaciones de disolución de aproximadamente el 85 % de la dosis en aproximadamente 45 minutos en 900 ml de tampón HCl 0,01 N cuando se probó su disolución mediante el uso del Aparato 2 USP (paletas a 75 rpm) y/o proporciona el perfil o los perfiles de liberación deseados (objetivo) como es evidente al cumplir con las especificaciones de liberación del fármaco cuando se probó su disolución mediante el uso del Aparato 2 USP (paletas a 50 rpm) en 700 ml de HCl 0,1 N durante las primeras 2 horas, seguido de pruebas adicionales en 900 ml de tampón a pH 6,8).

60 En sus diversas modalidades, las composiciones de comprimidos de dispersión rápida de la presente invención comprenden micropartículas de CR, con sabor enmascarado y/o con recubrimiento compresible que presentan una o más de las siguientes propiedades:

(5) dureza y friabilidad aceptables, adecuadas para el empaque en botellas y el empaque en blísteres de empuje o con papel despegable en la parte posterior para su almacenamiento, transporte, distribución comercial y uso final;

(6) se dispersan rápidamente al entrar en contacto con el agua o los fluidos corporales, lo que permite de esta manera la administración oral en pacientes o sujetos por uno de los tres modos de administración para el tratamiento de uno o más estados patológicos;

5 (7) las partículas con fármaco con sabor enmascarado y/o recubiertas de CR muestran resistencia a la ruptura de la membrana durante la compresión a alta velocidad en RDT; y

10 (8) proporcionan una liberación rápida y substancialmente completa de las partículas con fármaco con sabor enmascarado al ingresar al estómago, como es evidente al cumplir con las especificaciones de disolución de aproximadamente el 85 % de la dosis en aproximadamente 45 minutos en 900 ml de tampón de HCl 0,01 N cuando se probó su disolución mediante el uso del Aparato 2 USP (paletas a 75 rpm) y/o proporcionó el perfil o los perfiles de liberación deseados (objetivo) como es evidente al cumplir con las especificaciones de liberación del fármaco cuando se probó su disolución mediante el uso del Aparato 2 USP (paletas a 50 rpm) en 700 ml de HCl 0,1 N durante las primeras 2 horas, seguido de más pruebas en 900 ml de tampón a pH 6,8).

15 Las composiciones de la presente invención son útiles para tratar o prevenir condiciones de enfermedades tales como trastornos gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema nervioso central, diabetes, enfermedad de Alzheimer o Parkinson, esquizofrenia, psicosis, epilepsia, depresión, trastorno bipolar, infección, obesidad, o trastornos inflamatorios. Las composiciones de la presente invención pueden comprender cantidades requeridas del(de los) fármaco(s) en relaciones apropiadas que proporcionen el perfil de concentración plasmática - tiempo deseado en dependencia de la gravedad del estado de la enfermedad y/o del estado físico del paciente. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o múltiples dosis diarias, en dependencia de, por ejemplo, la gravedad de la afección y la condición física del paciente.

25 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las composiciones de la presente invención, comprenden micropartículas que contienen fármaco con recubrimiento compresible, con sabor enmascarado y/o de CR o las formas de dosificación en comprimidos que se disgregan oralmente o se dispersan rápidamente, en donde la composición comprende un fármaco con recubrimiento compresible, o una sal, isómero, éster y/o una mezcla de estos aceptable farmacéuticamente. Las composiciones de la presente invención se preparan como se describe en la presente descripción, y presentan propiedades organolépticas o de modo fácil de administración oral y/o de compresión aceptables y perfiles farmacocinéticos deseados tras la ingestión en dependencia de los regímenes de dosificación previstos.

30

#### EJEMPLO 1

35 1.A Microcápsulas que comprenden Acetaminofén: La producción a escala industrial de microcápsulas de acetaminofén mediante el uso de un sistema a escala industrial de 200 galones, 500 galones o 1000 galones, usa una receta computarizada para el proceso (por ejemplo, cantidades para el sistema de 200 galones con un recubrimiento del 6 % - Acetaminofén (APAP): 94,1 kg; Ethocel 100: 10,5 kg, Epoleno: 2,1 kg y Ciclohexano: 142 galones). El tanque se calienta a aproximadamente 80 °C mediante un perfil de calentamiento predefinido, con agitación a aproximadamente 107 ± 5 rpm, seguido de un enfriamiento controlado a temperatura ambiente, a NMT (no más de) 35 °C. El lecho de microcápsulas se somete a filtración al vacío y se enjuaga con ciclohexano para eliminar el polietileno residual. Las microcápsulas se transfieren al secador de lecho fluido, se someten a una receta de secado gradual (por ejemplo, la temperatura de entrada se fija a 25 °C, 35 °C y finalmente a 99 °C) y se seca durante un período de 4-6 horas para reducir el nivel de ciclohexano a no más de 1000 ppm. Las microcápsulas secas se tamizan a través de un tamiz de malla 16 MG para desechar agregados más grandes que se hubieran podido formar. Mediante el mismo procedimiento, se preparó un lote de microcápsulas de recubrimiento con EC-100 al 10 % mediante coacervación con solvente en el sistema de 500 galones (tanque único).

45 1.B Microcápsulas de acetaminofén estratificadas con hidrocodona con sabor enmascarado: Se añadió lentamente bitartrato de hidrocodona (HCB) (240 g) a una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (26,7 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel LF) en 2400 g de agua) y se mezcló bien para disolver. Las microcápsulas de acetaminofén al 6 % en peso (3733,3 g) de la etapa 1.A anterior, se recubrieron con la formulación de estratificación del fármaco en un recubridor de lecho fluido Glatt GPCG 5 de Glatt (equipado con un inserto Wurster de pulverizador de fondo de 9", altura de la columna 35 mm, placa de distribución del aire 'D' y tamiz de retención del producto malla 200) en las siguientes condiciones: temperatura del aire entrante: 60±3 °C; temperatura del producto: 40±5 °C; presión de aire de atomización 2,0 bar; tamaño del puerto: 1,0 mm; tasa de flujo: 8 ml/min aumentada gradualmente hasta 26 ml/min, volumen de aire: 50 ± 5 CFM. Después de la estratificación del fármaco, la solución de recubrimiento de sellado/enmascaramiento del sabor de hidroxipropilcelulosa (210,5 g en 50/50 de acetona/agua al 10 % de sólidos, 1650 g cada una) se pulverizó sobre las perlas estratificadas con fármaco para un aumento de peso del 5 %. Las partículas de IR con fármaco secas se tamizaron a través de tamices de malla 35 y 80 para desechar las micropartículas sobretamaño y los finos.

55 1.C Microcápsulas de hidrocodona/acetaminofén con recubrimiento compresible: Las microcápsulas de hidrocodona/acetaminofén (3400 g) de la etapa 1.B, anterior, se recubrieron con una formulación de recubrimiento compresible que contiene sucralosa (179 g) disuelta en agua (1014 g) para un aumento de peso del 5 % en un Glatt GPCG 5 equipado con un inserto Wurster de pulverizador de fondo en las condiciones de procesamiento: - tasa de pulverización de 8 ml/min incrementada gradualmente hasta 15 ml/min; temperatura del producto de 32 ± 2 °C. Una vez completado el recubrimiento, las partículas con fármaco con recubrimiento compresible se secan en la unidad durante aproximadamente 5 min para minimizar la humedad residual y se tamizan para desechar los finos y los dobles que se hubieran podido formar.

65

1.D Gránulos de dispersión rápida: Los microgránulos de dispersión rápida comprenden un alcohol de azúcar tal como manitol y/o un sacárido tal como lactosa y un desintegrante tal como crospovidona. El alcohol de azúcar y/o el sacárido y el desintegrante se presentarán típicamente en los microgránulos de dispersión rápida en una relación de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 90:10 (alcohol de azúcar y/o sacárido con respecto al desintegrante). Por ejemplo, D-manitol, un alcohol de azúcar con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 15 µm y Crospovidona XL-10, un super desintegrante, en una relación de aproximadamente 95/5. se granularon en un granulador de alto cizallamiento mediante el uso de agua purificada como fluido de granulación, se molieron húmedos, se secaron en un horno de secado por bandejas para un LOD de menos de 1 % en peso, y se molieron en seco para producir gránulos que se dispersan rápidamente con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 200-400 µm.

1.E ODT de hidrocodona/acetaminofén: Se mezclaron en un mezclador en V celulosa microcristalina (MCC), sucralosa, el desintegrante y el saborizante (ver tabla 1 para composiciones de formulaciones de ODT (por ejemplo, Fórmula A a D)). Esta premezcla, cantidades requeridas de microcápsulas de hidrocodona/acetaminofén con sabor enmascarado de las etapas 1.C y 1.A (acetaminofén con recubrimiento de EC-100 al 10 %) y microgránulos de dispersión rápida de la etapa 1.D, anterior, se mezclaron en un mezclador en V durante 30 minutos para lograr la uniformidad de la mezcla, y se comprimieron en ODT de 500 mg de acetaminofén que pesan aproximadamente 1400 mg. Mientras que las Fórmulas A, B y D se comprimieron en una prensa para comprimidos Hata equipada con un sistema Matsui Ex-Lub, un dispositivo externo de lubricación para lubricar las superficies de punzones y troqueles justo antes de cada ciclo de compresión, la mezcla de compresión C se mezcló con estearil fumarato de sodio antes de la compresión en la prensa Hata. Las fórmulas A a D consisten en bitartrato de hidrocodona de 5 mg, 5 mg, 25 mg y 34 mg, respectivamente. Como se muestra en la Tabla 1, a medida que aumentaba el porcentaje de microcápsulas de hidrocodona/acetaminofén con recubrimiento compresible, donde se reemplazan las microcápsulas de hidrocodona/acetaminofén recubiertas con un material de recubrimiento polimérico compresible (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)) y/o las microcápsulas de acetaminofén que no tienen una capa de recubrimiento compresible dispuesta sobre la capa de enmascaramiento del sabor hidrófoba, las propiedades de compresión mejoraron, es decir, la dureza del comprimido aumentó mientras que la friabilidad disminuyó, y los comprimidos con compresión mejorada podían comprimirse incluso a fuerzas de compresión más bajas, como se anticipó.

Tabla 1: ODT de bitartrato de hidrocodona/acetaminofén

Ingrediente (%)	Fórmula D (34/500 mg)	Fórmula C (25/500 mg)	Fórmula B (5/500 mg)	Fórmula A (5/500 mg)
Klucel al 5 %/HCB/APAP (6 %)				<b>7,97</b>
Sucralosa/Klucel/HCB/APAP (6 %)	45,31	32,95	6,59	
APAP (PE378; 10 %)		10,86	34,03	
Gránulos de dispersión rápida	31,64	33,14	32,19	30,15
MCC (Avicel PH101)	10,00	10,00	10,00	10,00
Manitol (Parteck M200)	5,00	5,00	10,00	
Crospovidona (XL-10)	5,00	5,00		5,00
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)			3,00	
Sucralosa	1,80	1,80	1,70	1,80
Sabor cereza	1,25	1,25	1,50	1,25
Estearato de magnesio	Trazas	Trazas		
Estearil fumarato de sodio			1,00	
Fuerza de compresión (kN)	A 12,5 kN	A 13,0 kN	A 20 kN	A 20 kN
Peso del comprimido (mg)	1410 mg	1414 mg	1402 mg	1402 mg
Grosor (mm)	6,40 mm	6,33 mm	6,17 mm	6,37 mm
Dureza (N)	72 N	71 N	60,8 N	53,1 N

	Ingrediente (%)	Fórmula D (34/500 mg)	Fórmula C (25/500 mg)	Fórmula B (5/500 mg)	Fórmula A (5/500 mg)
5	Friabilidad (%)	0,12 %	0,11 %	0,05 %	0,35 %
	Fuerza de compresión (kN)	A 16 kN	A 15 kN	A 24 kN	A 24 kN
10	Peso del comprimido (mg)	1412 mg	1412 mg	1402 mg	1402 mg
	Grosor (mm)	6,17 mm	6,26 mm	5,95 mm	6,17 mm
	Dureza (N)	107 N	79 N	80 N	71,1 N
15	Friabilidad (%)	0,08 %	0,03 %	0,15 %	0,18 %

## Ejemplo 2

20 2.A Microencapsulación en sistema de solvente de 5 galones: El clorhidrato de ranitidina (Forma II de Shasun Drugs and  
Chemicals que cumple con las especificaciones deseadas de tamaño de partícula/relación de aspecto) se recubrió en  
lecho fluido con una solución acuosa de Opadry Clear (hipromelosa) al 4 % de sólidos en un Glatt GPCG 1 (VersaGlatt)  
equipado con un pulverizador superior para un aumento de peso del 2 % p/p. Condiciones de pulverización - Tamaño del  
puerto: 0,8 mm; presión de aire de pulverización: 1,5 bar; placa de distribución del aire inferior: placa de granulación;  
25 temperatura del aire entrante: 60 °C; temperatura del producto: 28-34 °C; tasa de pulverización: 5 ml/min, aleta de salida:  
40 %; e intervalo de agitación/tiempo: 30 seg/3 seg. A la ranitidina recubierta en lecho fluido se le enmascaró el sabor  
mediante coacervación con solvente en un sistema de 5 galones. El sistema de 5 galones relleno con 10 000 g de  
ciclohexano se cargó con etilcelulosa (Ethocel Standard Premium 100 de Dow Chemicals; 200 g), polietileno (Epolene C-  
10; 200 g) y el fármaco (466,7 g). El sistema se sometió a un ciclo de calentamiento controlado para lograr una temperatura  
30 de 80 °C para disolver la etilcelulosa mientras se agitaba el contenido a una velocidad de 300 RPM. Posteriormente, el  
sistema se sometió a un ciclo de enfriamiento a <30 °C en no menos de 45 minutos para envolver los cristales del fármaco  
con un recubrimiento liso al 30 % en peso y se evitó la formación de aglomerados. Las microcápsulas se separaron por  
decantación, se lavaron con ciclohexano fresco y se secaron en la campana. Se recogieron las microcápsulas tamizadas  
a través de un tamiz de malla 30 (< 590 µm). Un lote de ranitidina recubierta en lecho fluido se microencapsuló, además,  
35 con Ethocel y carbonato de calcio micronizado, un formador de poros gastrosoluble inorgánico en una proporción de 8:3  
mediante la dispersión homogénea de la suspensión que contiene el formador de poros micronizado a una temperatura  
del tanque de aproximadamente 58 °C durante el ciclo de enfriamiento.

2.B Microcápsulas de ranitidina con recubrimiento compresible: Las microcápsulas de ranitidina (recubiertas con EC-100,  
3401 g) de la etapa 2.A, anterior, se recubren con una formulación de recubrimiento compresible que contiene sucralosa  
40 (179 g) disuelta en agua (1014 g) para un aumento de peso del 5 % en Glatt GPCG 5 donde se siguieron los  
procedimientos descritos en la etapa 1.C. Las microcápsulas de ranitidina (recubiertas con EC-100/CaCO<sub>3</sub>, 3401 g) de la  
etapa 2.A, anterior, también se recubren con una formulación de recubrimiento compresible que contiene sucralosa (179  
g) disuelta en agua (1014 g) para un aumento de peso del 5 % en Glatt GPCG 5.

2.C ODT que comprenden microcápsulas de ranitidina con recubrimiento compresible: Se mezclaron partículas con  
45 fármaco de ranitidina con sabor enmascarado (24-33 % p/p de EC-100 y EC-100/CaCO<sub>3</sub>) recubiertas de la etapa 2.A,  
anterior, gránulos de dispersión rápida (68-55 % p/p), un desintegrante (5 % p/p), edulcorante (0,1 - 0,5 % p/p),  
combinación de sabor (0,5-3,5 % p/p), MCC (0-10 % p/p) y colorantes (0,1 - 0,3 % p/p) en un mezclador en V y se  
comprimieron en ODT de 150 mg (como base de ranitidina). Estos comprimidos tenían propiedades organolépticas y  
50 perfiles de disolución aceptables. Las microcápsulas con recubrimiento compresible (recubiertas con EC-100 o EC-  
100/CaCO<sub>3</sub>) también se comprimen en ODT.

55

60

65

Tabla 2: Composiciones y propiedades de ODT de ranitidina HCl

	Comprimidos de desintegración oral - % por comprimido			
	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C	Fórmula D
5				
	Microcápsulas (EC-100) (Fórmula 1)	24,00		
10	Recubrimiento compresible (CC)/EC-100 (Fórmula 2)		33,00	
	Microcápsulas (EC-100/CaCO <sub>3</sub> ) (Fórmula 3)		25,26	
15	Microcápsulas CC (EC-100/CaCO <sub>3</sub> ) (Fórmula 4)			34,74
	Gránulos de DR	67,40	66,14	58,40
20	Crospovidona XL-10	5,00	5,00	5,00
	Sucralosa	0,20	0,20	0,20
	Combo Menta Vainilla	3,25	3,25	3,25
	Rojo/Amarillo/Azul,	0,15	0,15	0,15
25	Estearato de magnesio	Trazas	Trazas	Trazas
	Fuerza de compresión (kN)	32,0		30,0
30	Peso del comprimido (mg)	1025,6		967,1
	Grosor (mm)	5,49		5,18
	Dureza (N)	71		71
35	Friabilidad (%)	1,99		0,80
	Disolución a los 30 min (%)	84		94

## Ejemplo 3

40

3.A Perlas de IR con difenhidramina HCl: Un tanque de acero inoxidable conectado a tierra equipado con un mezclador de hélice se llenó con 300 kg de Acetona NF. Se añadió lentamente agua purificada USP (93,3 kg) al tanque mientras se agitaba el tanque a aproximadamente 850 rpm  $\pm$  25 rpm. Se añadió lentamente clorhidrato de difenhidramina (76,5 kg) en el tanque para disolverlo, seguido de la adición de 8,42 kg de Klucel LF en el mismo tanque para disolverlo mientras se agitaba constantemente. Se añadió lentamente hidroxipropilcelulosa (Klucel LF; 6,12 kg) a un tanque de acero inoxidable separado que contenía 86,4 kg de acetona y 9,6 kg de agua para disolver. Se cargaron esferas de azúcar de malla 60-80 (215 kg) en un recubridor de lecho fluido Glatt precalentado, GPCG 120, equipado con un inserto Wurster de pulverizador de fondo de 32" (tres 23,75" de alto; placa de distribución del aire de fondo interior: G 1; placa exterior: C 1; placa de retención del producto: tamiz de malla 100; tamaño del puerto de la punta de la boquilla: 50 mm; temperatura del aire del proceso: 70 °C; volumen de aire del proceso: 1500 CFM; tasa de pulverización: 1.500 (intervalo: 200-2000) g/min; temperatura del producto: 49-51 °C). La receta del lote procederá automáticamente con la etapa de estratificación del fármaco a 300 g/min y aumentan en consecuencia las tasas de flujo y las temperaturas de entrada. Los parámetros de procesamiento se registraron aproximadamente cada 30 minutos (mínimo). El producto se inspeccionó periódicamente a través del puerto de muestra para garantizar que no se produjera agregación durante la pulverización. Una vez que se pulverizó la solución de estratificación del fármaco, se aplicó el recubrimiento de sellado a una tasa de pulverización de 300 g/min para un aumento de peso del 2 %. Una vez que se terminó el recubrimiento de sellado, las perlas se secaron en la unidad para eliminar el exceso de acetona residual. Las perlas de IR producidas de esta forma se tamizaron a través de tamices de malla #32 y #80 para desechar las perlas sobretamaño o los finos.

3.B Enmascaramiento del sabor de perlas de IR con difenhidramina HCl: El sistema de coacervación de tanque doble cada uno de 500 galones se cargó con 415 galones de ciclohexano, 61,5 kg de perlas de IR con clorhidrato de difenhidramina, 20,5-25,1 kg de etilcelulosa y 10-25 kg de polietileno mientras se agitaba a 75 $\pm$ 5 rpm. El sistema se sometió a un ciclo de "calentamiento y enfriamiento" controlado por computadora, de manera que los contenidos del tanque se calentaron a aproximadamente 80 °C para disolver completamente la etilcelulosa, y después a una rutina de "filtrado y secado en lecho fluido", de manera que el contenido del tanque se enfrió a aproximadamente 30 °C. A medida que la temperatura desciende a unos 65 °C, la etilcelulosa, que ya no es soluble en el ciclohexano, comienza a precipitar. Mientras lo hace, asistido por el inductor de fase, el polietileno, recubre las partículas con fármaco individuales para

65

proporcionar el enmascaramiento del sabor. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, las microcápsulas formadas de este modo se filtraron al vacío, se enjuagaron con ciclohexano fresco y se secaron al vacío en el equipo de lecho fluido para lograr un nivel de solvente residual predeterminado. Las microcápsulas secas se tamizaron a través de un tamiz de malla 40 mediante el uso de un tamiz Kason y se descargaron en tambores de fibra con doble recubrimiento con bolsas de polietileno. Las microcápsulas obtenidas de este modo tenían un ensayo de aproximadamente 18,4-19,4 %

3.C Recubrimiento con lactitol de micropartículas de difenhidramina: Las micropartículas de difenhidramina de la etapa 3.B, anterior, se recubren con una formulación de recubrimiento compresible que contiene hidroxipropilcelulosa (Klucel LF; g) y lactitol (g) disuelto en agua (% de sólidos) para un aumento de peso del 5 % en un recubridor de lecho fluido Glatt, Glatt GPCG 3, donde se siguieron los procedimientos descritos en la etapa 1.C, anterior. Las perlas con recubrimiento compresible secas se tamizan a través de tamices de malla 50 y 80 para desechar las micropartículas de sobretamaño y los finos.

3.D ODT que comprenden microcápsulas de difenhidramina: Las micropartículas de difenhidramina (34-40 % p/p) de la etapa 3.B, anterior, o micropartículas de difenhidramina con recubrimiento compresible (32-37 % p/p) de la etapa 3.C, anterior, se mezclan con microgránulos que se dispersan rápidamente (50-56 % p/p) y una mezcla premezclada que comprende crospovidona (5 % p/p), celulosa microcristalina (4-10 % p/p), sucralosa (0,2-0,5 %), sabor de vainilla y menta (0,4-1,0 %), y colorantes (0,1-0,3 %) en un mezclador en V durante 15 minutos y se comprimen en ODT mediante el uso de estearato de magnesio como lubricante externo. Estos comprimidos muestran propiedades organolépticas, de compresión y perfiles de liberación de fármaco aceptables.

#### Ejemplo 4

4.A Perlas de IR con diciclomina HCl: Se añadió lentamente povidona (PVP K30; 100,0 g) a 75/25 de etanol al 95 %/agua (2325,0 g de etanol al 95 % y 775,0 g de agua) hasta que se disolvió con agitación constante durante no menos de 10 min. Se añadió lentamente clorhidrato de diciclomina (800,0 g) mientras se agitaba, hasta que se disolvió. Un Glatt GPCG 3 equipado con una columna alta 8" con pulverizador de fondo de 7" Wurster, separación de columna de partición de 15 mm desde la placa de distribución del aire de fondo "B" cubierta con un tamiz de retención de producto de malla 200 (boquilla de puerto de 0,8 mm) se cargó con 2800 g de esferas de azúcar de malla 60-80 y se pulverizaron con la solución de diciclomina (20 % de sólidos) a una tasa inicial de 5 g/min con un aumento gradual hasta 15,5 g/min, a un volumen del aire entrante de 90-105 m<sup>3</sup>/h, presión de atomización del aire de 1,50 bar a la vez que se mantuvo la temperatura del producto de 37±3 °C. Después de enjuagar el sistema de pulverización con 50 g de etanol, las perlas con fármaco estratificado se secaron en la unidad Glatt durante 50 min para eliminar los solventes residuales (lo que incluye la humedad). Las perlas de IR con diciclomina resultantes se tamizaron a través de tamices de malla 35 y 120 para desechar las partículas de sobretamaño y los finos. Además, se prepara un lote de perlas de IR con diciclomina con una carga de fármaco del 30 % p/p mediante el uso de Cellets 200 en lugar de Cellets 100 (esferas de celulosa microcristalinas).

4.B Perlas de SR con Diciclomina HCl: Se añadió lentamente etilcelulosa (EC-10, Ethocel Premium 10 de Dow Chemicals; 159,1 g) a etanol al 95 % mientras se agitaba constantemente hasta que se disolvió. Se añadió lentamente citrato de trietilo (TEC; 15,9 g) hasta que se disolvió. Un Glatt GPCG 1 equipado con una columna alta 6" con pulverizador de fondo de 6" Wurster, una placa de distribución del aire de fondo "B" cubierta con un tamiz de retención de producto de malla 200, boquilla de puerto de 0,8 mm, se cargó con 700 g de perlas de IR de la etapa 4.A, anterior. Las perlas de IR se pulverizaron con la formulación de recubrimiento de polímero funcional de SR (10 % de sólidos) a una temperatura del producto de 33±3 °C, presión de aire de atomización de 1,50 bar, flujo del aire entrante de 50-75 m<sup>3</sup>/h, y una tasa de flujo inicial de 1 g/min con un aumento gradual hasta 6 g/min para un peso de recubrimiento de SR del 20 %. Después de la pulverización, las perlas recubiertas se secaron en la unidad Glatt durante 30 minutos para eliminar los solventes residuales (lo que incluye la humedad). Las perlas de SR resultantes se tamizaron para proporcionar partículas que tienen un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 500 µm. Además, se prepara un lote de perlas de SR con dicicloamina recubiertas (EC-10/TEC) al 15 % mediante el uso de perlas de IR (30 % de carga de fármaco sobre Cellets 200).

4.C Perlas de CR con diciclomina HCl: Se añadió lentamente etilcelulosa (EC-10; 93,0 g) a acetona/agua a 90/10 (1876,4 g de acetona y 208,5 g de agua) mientras se agitaba rigurosamente para disolver. Se añadió ftalato de hipromelosa (HP-55 de Shin Etsu Chemical Company; 50,7 g) a la solución de EC-10 mientras se agitaba vigorosamente hasta que se disolvió. Se añadió TEC (25,4 g) a la solución hasta que se disolvió/dispersó homogéneamente, lo que formó de esta manera una formulación de recubrimiento de TPR. Las perlas de SR al 15 % de recubrimiento (395 g) preparadas en el Ejemplo 4.B se recubrieron en lecho fluido con la formulación de recubrimiento de TPR (7,5 % de sólidos) en un Glatt 1 equipado con un inserto Wurster de 4" a una temperatura del producto de 33±2 °C, presión de aire de atomización de 1,50 bar, volumen del aire entrante de 70-90 m<sup>3</sup>/h, y una tasa de flujo de pulverización de 3-6 g/min para un nivel de recubrimiento de TPR de 30 % en peso. Las muestras se extrajeron a un nivel de recubrimiento del 15 %, 20 % y 25 % en peso para las pruebas de liberación del fármaco. Las perlas secas con un tamaño medio de partículas de menos de aproximadamente 355 µm se recogieron mediante tamizado. Las perlas de SR con dicicloamina recubiertas (EC-10/TEC) al 15 % (Cellets 200) se recubren, además, con la formulación de TPR (EC-10/HP-55/TEC al 60/30/10) para un aumento de peso del 20 % p/p para producir perlas de CR (Cellets 200).

4.D Recubrimiento compresible de perlas de CR con diciclomina: Las perlas de SR con dicicloamina al 20 % de recubrimiento de la etapa 4.B, anterior, se recubren, además, con la formulación de recubrimiento compresible que contiene maltitol para un aumento de peso de 5 % p/p, donde se siguen los procedimientos descritos en la etapa 1.C,

anterior. Mediante el mismo procedimiento, las perlas de CR con dicitolamina de la etapa 4.C, anterior, se recubren, además, con la formulación de recubrimiento compresible que contiene sucralosa para un aumento de peso del 5 % p/p. 4.E ODT de CR con dicitolamina HCl: Los ingredientes aceptables farmacéuticamente (es decir, sabor a cereza (0,5-1,5 % p/p), sucralosa (0,1-0,5 % p/p), crospovidona (Crospovidona XL-10; 3-5 % p/p) y celulosa microcristalina (Ceolus KG-802; 3-10 % p/p), se mezclan primero en un mezclador en V para lograr una premezcla mezclada homogénea. Los microgránulos de dispersión rápida (preparados como se describió en el Ejemplo 1.D, anterior; 54-65 % p/p) se mezclan con las perlas de CR o de SR con dicitolamina HCl con recubrimiento compresible (22-33 % p/p) de la etapa 4.D, anterior, y la premezcla preparada previamente en un mezclador V de doble capa, y comprimida en ODT de CR u ODT de SR con 40 mg de dicitolamina HCl.

De esta forma, los comprimidos de desintegración oral (por ejemplo, ODT de SR u ODT de CR) se comprimen mediante el uso de una prensa de comprimidos Hata a escala de producción equipada con un sistema de lubricación externo (Sistema Matsui Ex-Lub) en condiciones de compresión optimizadas que presentan propiedades aceptables de compresión adecuadas para el empaque en botellas de HDPE, blísteres Aclar 200 con una parte posterior de papel despegable, y/o empaques tipo burbuja Aclar de "empuje". Por ejemplo, los ODT que comprenden 40 mg de dicitolamina HCl como perlas de SR o de CR con recubrimiento compresible se comprimen en las siguientes condiciones: - herramientas: redondas de 14 mm, cara plana, borde de radio; fuerza de compresión: 12-16 kN; peso medio: 800 mg; dureza media:- 30-60 N; y friabilidad: 0,2-0,4 %. Los comprimidos ODT de SR u ODT de CR con dicitolamina HCl producidos de esta forma se desintegrarían rápidamente en la cavidad oral, lo que crea una suspensión lisa y fácil de tragar

que comprende perlas con dicitolamina HCl recubiertas, que tienen un perfil de liberación adecuado para un régimen de dosificación de una o dos veces al día.

#### Ejemplo 5

5.A Pelets de ibuprofeno por esferonización controlada: Se añadió lentamente povidona (PVP K-30; 50 g) a agua purificada (500 g) mientras se agitaba constantemente para preparar una solución de aglutinante de polímero al 10 % p/p de sólidos. Se cargó ibuprofeno (2000 g) mezclado con 10 g de sílice coloidal (un auxiliar de flujo, Syloid de W.R. Grace) en el cuenco de producto de Granurex GX-40 de Vector Corporation (Iowa, EE.UU.). Una solución de aglutinante PVP al 10 % se pulverizó en el lecho de material rotativo a una tasa controlada, a la vez que se añade el polvo simultáneamente a la unidad con una capa de polvo (K-Tron) a una tasa controlada. Parámetros optimizados - temperatura de entrada: 50 °C; velocidad del rodillo: 300 RPM; volumen de aire de la ranura: 10 CFM; tiempo de procesamiento: 20 min. Una vez terminados, los gránulos se secaron en la unidad. Los pelets (tamaño de lote: 2 kg con un rendimiento útil de aproximadamente 96 %) preparados de este modo tenían un tamaño de partícula promedio de 109 µm (ver la Figura 2.A para el perfil de distribución de tamaño de partícula determinado mediante un Sympatec Laser Particle Sizer. Mediante un procedimiento similar (excepto que se mezcló povidona (50 g) con ibuprofeno y Syloid y se empleó una tasa de pulverización más rápida), se prepararon, además, dos lotes de pelets con un tamaño de partícula promedio de 217 y 198 µm (ver Figura 2.B para el perfil de distribución de tamaño de partícula).

5.B Pelets de ibuprofeno por estratificación en polvo: Un conjunto de ensayos usaron estratificación del polvo de Ibuprofeno sobre esferas de lactosa/almidón de malla 50-70 en Granurex GX-40. La solución de povidona (al 10 % de sólidos) se pulverizó a una tasa de pulverización de 12-16 g/min y tasa de pulverización del polvo. Los pelets de ibuprofeno preparados de esta forma tenían una carga de fármaco de aproximadamente el 34 % en peso y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 µm (ver la Figura 2.C para los datos de tamaño de partícula por láser).

5.C Pelets de niacina por esferonización controlada: La niacina (2000 g de ácido nicotínico de Lonza) con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 12 µm según lo determinado mediante un Malvern Particle Sizer, se mezcla con sílice coloidal (10 g de Cab-0-Sil 10 de Cabbott Corporation) y povidona (50 g de PVP K-30). Los pelets de niacina con un tamaño de partícula promedio de 300 µm se preparan por esferonización controlada mediante el uso de Granurex GX-35 como se describió en la etapa 5.A, anterior.

5.D Pelets de SR con Niacina: A los pelets de niacina de la etapa 5.C, anterior (1400 g) se les proporciona primero una capa de sellado con Opadry Clear a aproximadamente 2 % en peso en Glatt GPCG 3, equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 7", columna de partición 7 13/16", placa de distribución del aire 'C' cubierta con un tamiz de retención de producto de malla 200 y tuberías de 16 mm. Mediante los procedimientos descritos en la etapa 4.B anterior, los pelets recubiertos con sellado se recubren para la SR con una solución de EC-10 (Ethocel Standard Premium 10 cps; 230 g) y citrato de trietilo (TEC) (25,6 g) disuelto en mezcla acetona (2180,3 g) - agua (384,7 g) (6 % de sólidos) para un aumento de peso del 20 % en la misma unidad Glatt con los siguientes parámetros de proceso - temperatura de entrada: 45-48 °C; volumen del aire entrante: 40-45 cfm; tasa de flujo: 8 ml/min hasta 18 ml/min (aumento gradual); presión de aire de atomización: 1,25 bar; diámetro del puerto de la boquilla: 1,0 mm; temperatura del producto: 35-40 °C. Las muestras se extraen a un nivel de recubrimiento del 10 %, 15 % y 17,5 % para las pruebas de liberación de fármaco.

5.E Recubrimiento compresible de pelets de SR con Niacina: Los pelets de SR con niacina al 5 % p/p de recubrimiento (1000 g) se recubren adicionalmente con sucralosa a aproximadamente el 20 % p/p de recubrimiento mediante los procedimientos de la etapa 1.C anterior.

5.F Comprimidos de dispersión rápida que contienen pelets de niacina: Se mezclan primero 75-85 partes de pelets de IR con niacina con recubrimiento compresible de la etapa 5.E, anterior, 10-15 partes de celulosa microcristalina, 0-10 partes de gránulos de dispersión rápida y 1,5-2,5 partes de crospovidona en un mezclador en V durante 20 minutos, y después se añaden 0,5 partes de estearil fumarato de sodio a la mezcladora para distribuir homogéneamente el lubricante mediante

mezcla durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de compresión producida de esta forma se comprime en RDT (comprimidos de dispersión rápida) de 500 o 1000 mg mediante el uso de una prensa de comprimidos rotativa.

5 6.A Perlas de IR con melperona HCl: Se añadió lentamente melperona HCl (15,0 kg) a 50/50 de acetona/agua (3425 g cada uno) mientras se agitaba para disolver. Un Glatt GPCG 120 equipado con una columna 23,75" con pulverización de fondo Wurster de 18", separación de partición de 50 mm, tubería de 16 mm, placa de distribución del aire de fondo "C" interior y "G" exterior cubierta con un tamiz de retención de producto de malla 100 y boquilla de 3,0 mm con un HS Collar a una presión de aire de atomización de 2,5 bar, se cargó con 43,8 kg de esferas de azúcar de malla 45-60 que se pulverizaron a 100 g/min con un incremento gradual hasta 700 g/min a la vez que se mantenía el volumen de aire de fluidización objetivo a 500-900 CFM y temperatura del producto a 32 °C (intervalo: 29-36 °C). Se aplicó una capa de sellado de Klucel LF disuelto en acetona/agua al 2 % en peso y las perlas de IR se secaron para eliminar la humedad y la acetona. Las perlas de IR se tamizaron para descartar perlas sobretamaño (> 500 µm o malla 35) y finos (< malla 80).

10 6.B Estratificación de tampón de fosfato de sodio dibásico anhidro (DPA): Se añade fosfato disódico anhidro (6,2 kg) a agua purificada con agitación hasta que se disuelve. La solución tampón se pulverizó sobre las perlas de IR (52,6 kg) a un volumen de aire de fluidización de 650 (400-800) CFM. Después de enjuagar opcionalmente las perlas recubiertas con tampón con un solvente, se aplicó una capa de sellado de Klucel LF para un aumento de aproximadamente el 2 % en peso. Las perlas de IR secas se secaron durante 5 minutos para eliminar los solventes residuales y se tamizaron (por ejemplo, mediante el uso de tamices de malla 35 y 80) para desechar las perlas sobretamaño y los finos.

15 6.C Perlas de SR con Melperona HCl: Las perlas recubiertas con tampón del Ejemplo 6.B (34,0 kg) se recubrieron en el aparato de recubrimiento en lecho fluido con un recubrimiento de SR de polímero insoluble en agua (por ejemplo, 13,9 kg de etilcelulosa y 1,1 kg de sebacato de dibutilo) plastificado (por ejemplo, citrato de trietilo al 10 % p/p de etilcelulosa). Se pulveriza una solución de recubrimiento compresible (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, tal como Klucel® LF) disuelta en un solvente sobre las perlas recubiertas con tampón para un aumento de peso de aproximadamente 2 % en peso. Las perlas de SR resultantes se recubren adicionalmente con un recubrimiento compresible de sucralosa para un aumento de peso del 4 % y se secan para eliminar los solventes residuales.

20 6.D ODT de liberación controlada que contienen perlas de SR: Microgránulos que se dispersan rápidamente (4295 g) se mezclan con perlas de SR con recubrimiento compresible (3720 g) y la premezcla que contiene otros ingredientes farmacéuticos aceptables (por ejemplo, sabor a menta: 100 g, edulcorante (sucralosa): 35 g, crospovidona: 500 g, dióxido de silicio (Cab-0-Sil): 25 g y celulosa microcristalina (Avicel PH10): 1350 g) en un mezclador en V de doble capa durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla distribuida homogéneamente para la compresión. Los ODT que comprenden 30 50 mg de melperona HCl como perlas de SR con recubrimiento compresible se comprimen mediante el uso de una prensa de comprimidos a escala de producción (Hata) equipada con un sistema de lubricación externo en las siguientes condiciones: - herramientas: redonda 15 mm, cara plana, borde de radio; fuerza de compresión: 16 kN; peso medio: 1000 mg; dureza media (objetivo): 45 N; y friabilidad: < 0,5 %. El ODT resultante (dosis de 50 mg) producido de esta forma se desintegra rápidamente en la cavidad oral, lo que crea una suspensión lisa y fácil de tragar que comprende perlas recubiertas y proporciona como se esperaba un perfil de liberación de fármaco adecuado para un régimen de dosificación de una vez al día.

40

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende micropartículas con recubrimiento compresible que comprende:  
a. partículas con fármaco que comprenden un fármaco y/o una sal, éster, polimorfo o solvato de este aceptable farmacéuticamente;  
b. al menos una capa de membrana de liberación modificada que comprende un material polimérico insoluble en agua dispuesto sobre los núcleos que contienen fármaco; y  
c. una capa de recubrimiento compresible que comprende un edulcorante no polimérico, dispuesta directamente sobre las partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada de (b).
- 10 2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha capa de membrana de liberación modificada se aplica para un aumento de peso de 5 % a 50 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible.
- 15 3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha membrana de liberación modificada es una capa de enmascaramiento del sabor, en donde dicha capa de enmascaramiento del sabor se aplica para un aumento de peso de 5 % a 50 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible.
- 20 4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en donde dicha capa de enmascaramiento del sabor comprende, además, un formador de poros gastrosoluble, en donde la relación de material polimérico insoluble en agua con respecto al formador de poros gastrosoluble en dicha capa varía de 95:5 a 50:50 y la capa total se aplica para un aumento de peso de 5 % a 50 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible y en donde dicha capa de enmascaramiento del sabor enmascara eficazmente el sabor del fármaco y/o la sal, éster, o solvato de este aceptable farmacéuticamente y proporciona una liberación sustancialmente completa de la dosis al ingresar al estómago.
- 25 5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, que comprende, además, una capa selladora que comprende un polímero hidrófilo dispuesto sobre dicha partícula de núcleo que contiene fármaco, en donde dicha capa selladora se aplica para un aumento de peso de 1 % a 10 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible.
- 30 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, que comprende, además, una segunda capa de membrana que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero formador de poros gastrosoluble dispuesto sobre dicha capa de enmascaramiento del sabor, en donde dicha segunda capa de membrana se aplica para un aumento de peso de 5 % a 50 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible, y en donde dicho primer y/o segundo recubrimiento(s) enmascara sustancialmente el sabor de la partícula de núcleo que contiene el fármaco.
- 35 7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en donde dicha composición farmacéutica libera al menos el 70 % de dicho fármaco o una sal, éster, solvato de este aceptable farmacéuticamente, o sus combinaciones, al ingresar al estómago o dentro de los 30 minutos cuando se prueba la disolución en fluido gástrico simulado o HCl 0,01 N en el Aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas a 50 rpm en 900 ml de tampón pH 1,2 o pH 2,0).
- 40 8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además una capa selladora que comprende un polímero hidrófilo dispuesto sobre dicha partícula de núcleo que contiene fármaco.
- 45 9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde se aplica dicha capa de membrana recubierta de liberación modificada para un aumento de peso de 5 % a 25 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible.
- 50 10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, en donde dicha composición farmacéutica proporciona un perfil de liberación sostenida de dicho fármaco o una sal, éster, o solvato aceptable farmacéuticamente, o sus combinaciones, al ingresar al tracto gastrointestinal o cuando se prueba su disolución en un Aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas a 50 rpm a 37 °C en 700 ml de tampón de pH 1,2 durante las primeras 2 horas, seguido de otras pruebas a pH 6,8 obtenidas mediante la adición de 200 ml de un modificador del pH).
- 55 11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, en donde dicha capa de membrana comprende, además, un polímero entérico en donde la relación de material polimérico insoluble en agua con respecto al polímero entérico en dicha primera membrana varía de 9:1 a 1:2 y se aplica la membrana total para un aumento de peso del 10 % al 40 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible.
- 60 65

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, que comprende, además, una segunda membrana, en donde la segunda membrana comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico, en donde la relación de polímero insoluble en agua con respecto al polímero entérico en dicha segunda membrana varía de 9:1 a 1:2 y se aplica la membrana total para un aumento de peso del 10 % al 40 % en peso basado en el peso total de las micropartículas con recubrimiento compresible.
13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde dichas micropartículas con fármaco recubiertas de liberación modificada tienen un tamaño medio de partícula de 500 µm o menos.
14. Un comprimido de desintegración oral (ODT) o una composición de comprimido de dispersión rápida (RDT) que comprende núcleos que contienen un fármaco recubierto de liberación modificada y/o con sabor enmascarado de conformidad con la reivindicación 1 o 9 que comprende:
- partículas con fármaco que comprenden una cantidad eficaz terapéuticamente de un fármaco y/o una sal, éster o solvato de este aceptable farmacéuticamente;
  - una o más membranas poliméricas, donde cada membrana comprende un polímero insoluble en agua u opcionalmente, un material de mezcla polimérica insoluble en agua y gastrosoluble;
  - un recubrimiento compresible con un edulcorante no polimérico seleccionado del grupo que consiste en sucralosa, lactitol, sorbitol, maltitol, o una mezcla de estos, dispuesto directamente sobre partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada de la etapa (b.); y
  - gránulos de dispersión rápida que comprenden (i) un desintegrante y (ii) un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, a una relación de 90:10 a 99:1.
15. La composición de comprimidos de desintegración oral (ODT) de conformidad con la reivindicación 14, que comprende micropartículas de un fármaco y/o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente, recubierto con una o más membranas de enmascaramiento del sabor, que presenta una o más de las siguientes propiedades:
- dureza y friabilidad aceptables adecuadas para el empaque en botellas y el empaque en blísteres para su almacenamiento, transporte, distribución comercial y uso final;
  - desintegración al entrar en contacto con la saliva en la cavidad oral en 60 segundos, lo que forma una suspensión lisa y fácil de tragar con un sabor agradable (sin arenosidad ni regusto), lo que cumple la especificación de no más de 30 segundos en la prueba de desintegración <USP 701>;
  - las partículas con fármaco con sabor enmascarado presentan una sensación en la boca lisa (no arenosa) y sin regusto;
  - proporcionan una liberación rápida y sustancialmente completa de la dosis al ingresar al estómago, como es evidente al cumplir con las especificaciones de disolución de aproximadamente el 85 % de la dosis en aproximadamente 45 minutos en 900 ml de tampón HCl 0,01 N cuando se prueba la disolución mediante el uso del Aparato 2 de la USP (paletas a 75 rpm);
  - aumenta la probabilidad de lograr bioequivalencia con respecto al fármaco de la lista de referencia, un producto no ODT de igual resistencia, conveniencia para el paciente y cumplimiento con el régimen de dosificación.
16. Un método para fabricar una composición con sabor enmascarado que comprende las etapas de:
- aplicar una o más membranas poliméricas sobre partículas con fármaco que contienen un fármaco y/o una sal, solvato, polimorfo o éster de este aceptable farmacéuticamente, con una distribución de tamaño de partícula deseada; o
    - aplicar una primera capa de recubrimiento que comprende un material polimérico insoluble en agua para un aumento de peso de 5 % p/p a 20 % p/p, sobre micropartículas que contienen un fármaco y/o una sal, solvato, polimorfo, o éster de este aceptable farmacéuticamente, con la especificaciones de tamaño de partícula deseadas; y aplicar una segunda capa de recubrimiento opcional que comprende un material de mezcla de polímero entérico insoluble en agua en una relación de polímero insoluble en agua con respecto al polímero entérico de 9: 1 a 1:2 para un aumento de peso de 10 % p/p a 40 % p/p, sobre partículas con fármaco
  - un recubrimiento compresible con un material no polimérico dispuesto directamente sobre las partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada de la etapa (a);
  - producir gránulos de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de 400 µm, que comprenden un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, y un superdesintegrante con un tamaño de partícula promedio de no más de 30 µm, mediante la granulación de dicha mezcla a una relación de 99/1 a 90/10 mediante el uso de agua como fluido de granulación y el secado en un secador de lecho fluido o en secador por bandejas;
  - mezclar partículas con fármaco con sabor enmascarado con recubrimiento compresible de (b), microgránulos de dispersión rápida de (c) y excipientes adicionales que comprenden uno o más agentes saborizantes, uno o más colorantes, un edulcorante, un desintegrante adicional y un diluyente, tal como celulosa microcristalina; y
  - comprimir la mezcla de (d) en comprimidos de desintegración oral mediante el uso de una prensa rotativa para comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo, en donde

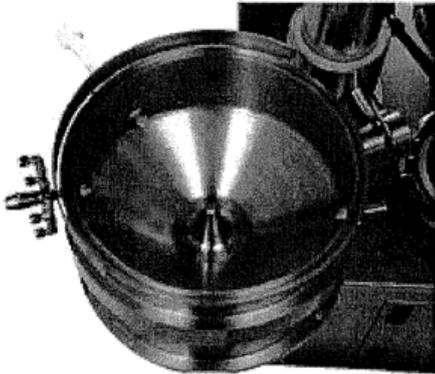
(1) una o más de dichas capas de enmascaramiento del sabor enmascaran eficazmente el sabor de dicho fármaco y/o la sal, éster o solvato de este aceptable farmacéuticamente,

5 (2) dicho comprimido que se desintegra por vía oral se desintegra rápidamente en la cavidad oral de un paciente en una suspensión lisa y fácil de tragar que contiene partículas con sabor enmascarado que presentan una sensación en la boca no arenosa y sin regusto.

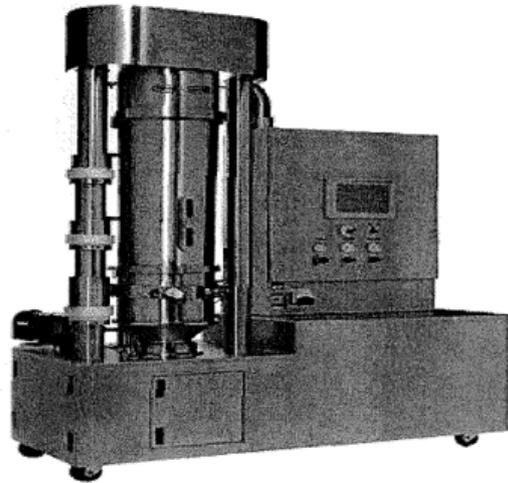
17. El método para fabricar una composición de liberación modificada, de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la fabricación de micropartículas que comprenden recubrimientos de enmascaramiento del sabor o de liberación modificada dispuestos sobre partículas con fármaco comprende, además, las etapas de aplicar una capa de recubrimiento compresible que comprende un edulcorante no polimérico seleccionado del grupo que consiste en sucralosa, lactitol, sorbitol, maltitol, o una mezcla de estos, sobre partículas con fármaco recubiertas de liberación modificada o con sabor enmascarado.

15

Figura 1

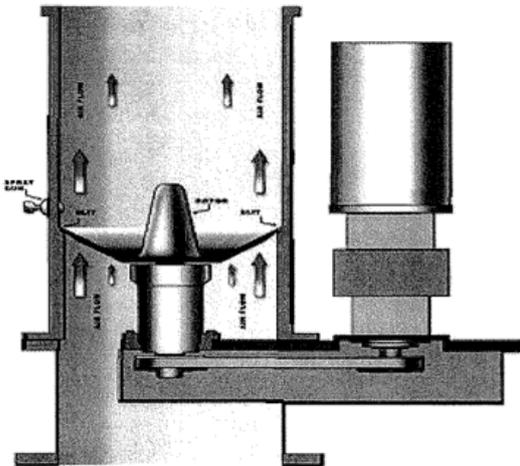


*Inserto de procesamiento GXR-35 con placa rotativa cónica que proporciona un aumento de las capacidades del lote*

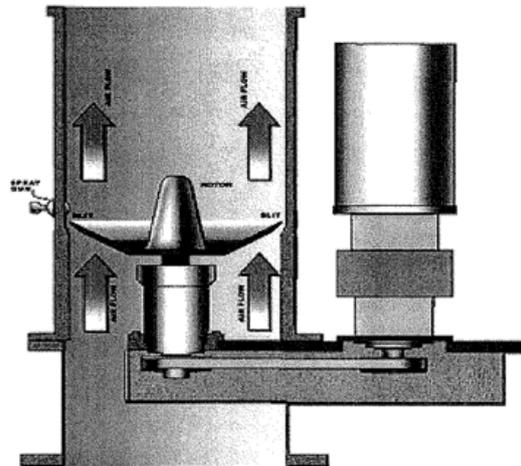


*VFC-LAB 3 con inserto GXR-35 instalado*

## Inserto GXR



Con la placa cónica configurada en la posición DOWN, el inserto GXR es capaz de realizar los procesos de recubrimiento, granulación y estratificación del polvo. Para maximizar la eficiencia del proceso, se minimiza el flujo de aire a través de la ranura. Puede añadirse un Alimentador de Polvo opcional dentro de la cámara de procesamiento para aplicaciones de estratificación del polvo.

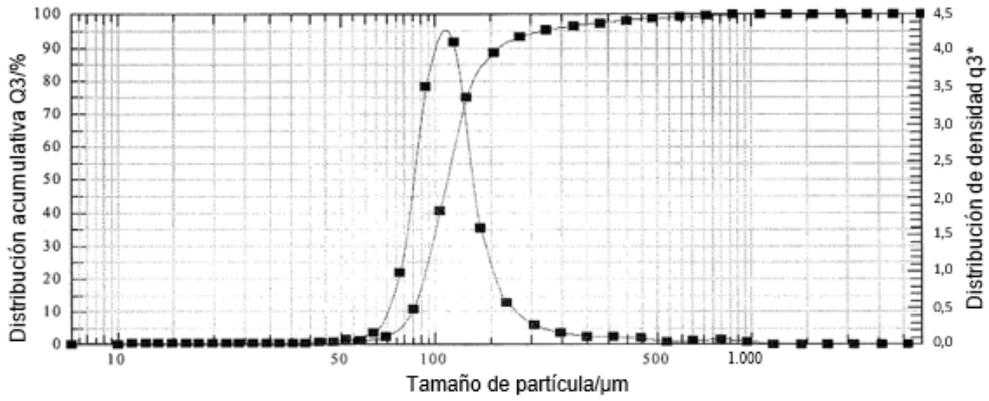


Después que se terminan los procesos de recubrimiento, granulación, o estratificación del polvo, se aumenta el flujo de aire a través del inserto de procesamiento lo que eleva la placa cónica hasta la posición UP. El flujo de aire a alta velocidad a través de la ranura seca y retiene el producto dentro de la cámara del rotor. Cuando se seca completamente, el producto se descarga tangencialmente a través del puerto de descarga.

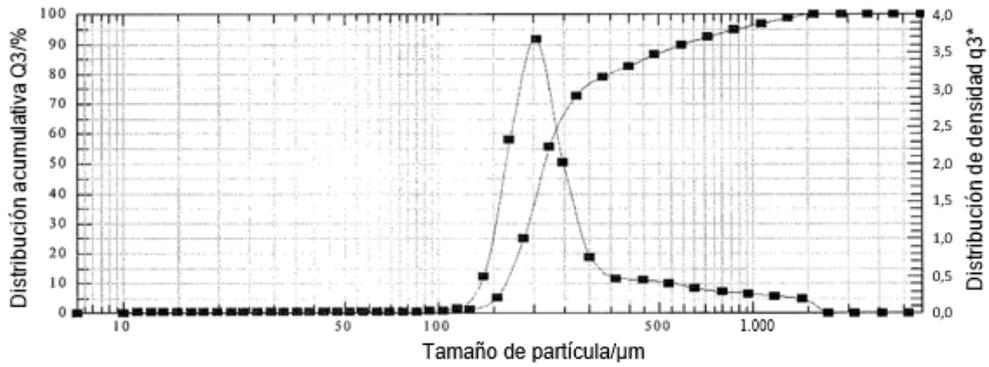
Figura 2

**Esferonización de Ibuprofeno 2008-07-10, 13:44:42**

D(0,1)= 83,98  $\mu\text{m}$       D(0,5)= 109,34  $\mu\text{m}$       D(0,9)= 164,53  $\mu\text{m}$



D(0,1)= 160,18  $\mu\text{m}$       D(0,5)= 217,17  $\mu\text{m}$       D(0,9)= 616,85  $\mu\text{m}$



D(0,1)= 226,92  $\mu\text{m}$       D(0,5)= 298,51  $\mu\text{m}$       D(0,9)= 388,90  $\mu\text{m}$

