

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 329**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2011 PCT/US2011/028483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2011 E 11712090 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2547324**

54 Título: **Proceso de fabricación de una forma de dosificación multifásica de rápida disolución liofilizada**

30 Prioridad:

**16.03.2010 US 724601**

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

**31.03.2020**

73 Titular/es:

**CATALENT U.K. SWINDON ZYDIS LIMITED  
(100.0%)**

**Capella Building (Tenth Floor), 60 York Street  
Glasgow G2 8JX, GB**

72 Inventor/es:

**TIAN, WEI**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio**

ES 2 751 329 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

Proceso de fabricación de una forma de dosificación multifásica de rápida disolución liofilizada.

**Campo técnico**

5 La divulgación presente se refiere a un proceso de fabricación de una forma de dosificación de rápida disolución liofilizada (FDDF) para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo a través de la dosificación secuencial de formulaciones que contengan agentes formadores de matriz para crear un comprimido multifásica. Más específicamente, la presente invención se refiere a la fabricación de un FDDF liofilizado que utilice al menos dos formulaciones de agentes formadores de matriz, en el que al menos una es una formulación que contenga un agente formador de matriz no gelificante y otra es una formulación que contenga un agente formador de matriz gelificante, para producir una forma de dosificación multifásica viable comercialmente.

10 **Antecedentes**

Se conoce una gran variedad de formas de dosificación para la ingestión oral y se encuentran fácilmente disponibles en el campo médico. El más común de estos es el comprimido. Las principales limitaciones de los comprimidos farmacéuticos incluyen la poca conformidad por parte del paciente debido a la dificultad para tragarla y la falta de biodisponibilidad del activo a través de la disolución ineficaz del comprimido.

15 Las formas de dosificación de disolución rápida (FDDF) son convenientes de usar y a menudo se emplean para abordar problemas de conformidad por parte del paciente. Hay muchas formas de FDDF, por ejemplo, comprimidos comprimidos "blandas" que comprenden una gran cantidad de agentes de absorción / desintegración, comprimidos que comprenden una gran cantidad de agentes efervescentes y comprimidos liofilizadas. Con mayor frecuencia, las formas de dosificación de rápida disolución y liofilizadas, que están diseñadas para liberar el ingrediente activo en la cavidad oral, son formuladas al utilizar matrices a base de gelatina rápidamente solubles. Estas formas de dosificación son bien conocidas y pueden usarse para administrar una amplia gama de medicamentos. La mayoría de las formas de dosificación de disolución rápida utilizan gelatina y manitol como portadores o agentes formadores de matriz. (Seagar, H., "Productos de suministro de medicamentos y forma de dosificación de disolución rápida de Zydis," J. Pharm. Pharmaco, vol. 50, p. 375-382 (1998)). Por lo general, la gelatina se usa para dar suficiente fuerza a la forma de dosificación para evitar que se rompa durante la extracción del envase, pero una vez colocada en la boca, la gelatina permite la disolución inmediata de la forma de dosificación. Durante el procesamiento, la solución / suspensión dosificada preferiblemente se congela al pasar a través de un medio gaseoso. Esto sirve para inmovilizar la solución / suspensión de forma rápida, y de este modo mejora la eficiencia de la fabricación.

20 Las formas de dosificación liofilizadas pueden alterarse al manipular la cantidad y el tipo del agente formador de estructura en la formulación, más comúnmente, gelatina. Sin embargo, se ha encontrado que este tipo de manipulaciones tienden a alterar el delicado equilibrio de viscosidad, temperaturas de dosificación aceptables, susceptibilidad al crecimiento microbiano durante la dosificación y tiempos de desintegración de la unidad. Todo esto es crítico para obtener un FDDF comercialmente viable.

25 A menudo se prefieren los FDDF fabricados a través del proceso de liofilización, como la forma de dosificación Zydis®. Estos tienen las ventajas distintivas de un tiempo de desintegración más rápido (es decir, menos de 5 segundos, en lugar de 1 minuto para los comprimidos comprimidos sueltas), sensación más suave en la boca (es decir, libre de la aspereza asociada a los agentes de alta absorción en los comprimidos comprimidos), mejor absorción pregástrica (por lo tanto, se reducen los efectos secundarios de ciertos medicamentos) y aumento de las opciones de almacenamiento.

30 La gelatina de mamífero hidrolizada es a menudo el agente formador de matriz escogidos en los FDDF porque gelifica rápidamente al enfriarse. Sin embargo, existen problemas con el uso de agentes formadores de matriz gelificante con la fabricación de productos biológicos u otros productos en los que es deseable una temperatura de dosificación reducida para mantener la estabilidad biológica, física y química durante el procesamiento. Con productos que tienen estas características, se selecciona un agente formador de matriz que no sea propenso a la gelificación cuando se enfría, tal como gelatina de pescado no gelificante y pululano, como se describe en los documentos WO 00/61117 y WO 00/50013. Sin embargo, existen otros problemas asociados con el uso de un agente formador de matriz no gelificante. Las formulaciones que contienen estos agentes no gelificantes por lo general no son robustas y conducen a deformaciones de la superficie cuando pasan a través del medio de enfriamiento gaseoso durante la congelación. Estas deformaciones de la superficie aparecen como grietas, aglomerados o nódulos, y a menudo afectan la conformidad del paciente. Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar un proceso que combine las ventajas de los agentes formadores de matriz tanto gelificantes como no gelificantes.

35 Actualmente, también existe la necesidad de fabricar productos farmacéuticos combinados en FDDF. En los últimos años, los productos farmacéuticos combinados se han vuelto cada vez más populares para tratar múltiples estados de enfermedad o la misma enfermedad con efectos secundarios reducidos. Los productos combinados lanzados recientemente incluyen: Symbyax® para la depresión bipolar de Eli Lilly; Lotrel® para la hipertensión de Novartis; y Caduet® para la enfermedad cardiovascular de Pfizer. Sin embargo, los productos combinados como FDDF han sido difíciles de fabricar de manera efectiva, en parte debido a los pasos típicos de fabricación de FDDF, es decir, donde debe prepararse una solución / suspensión acuosa y luego dosificar en ampollas preformadas antes de la liofilización. Esta solución / suspensión acuosa debe ser química y morfológicamente estable durante todo el proceso de dosificación, lo que puede ser problemático para el desarrollo de productos combinados. Por lo tanto, existe la

necesidad de fabricar un FDDF liofilizado que controle y elimine efectivamente la incompatibilidad inherente de ciertos ingredientes activos utilizados en la forma de dosificación.

Además, sería deseable un FDDF que controle y elimine efectivamente la incompatibilidad entre los ingredientes activos y excipientes y entre múltiples excipientes durante la formulación de FDDF liofilizados. Por ejemplo, los sistemas preferidos de saborizantes, edulcorantes, colorantes y tamponantes pueden ser incompatibles con las soluciones activas. Con respecto a los excipientes, un par efervescente que consiste en ácido cítrico y bicarbonato de sodio no puede formularse como una solución / suspensión unitaria acuosa, pero puede preferirse al formular un sistema FDDF con una absorción de fármaco mejorada.

También existe la necesidad de un FDDF que pueda incorporar ingredientes farmacéuticos activos multiparticulares con o sin recubrimiento de liberación modificada. En particular, en un FDDF sería deseable una combinación de diferentes perfiles de liberación, es decir, liberación inmediata y liberación extendida.

La Patente de los Estados Unidos N° 5,039,540 enseña un procedimiento para fabricar un material portador que tenga la rigidez suficiente para transportar y administrar un material activo seleccionado del grupo que consiste en fármacos, nutrientes, vitaminas, compuestos biológicamente activos, alimentos y combinaciones de los mismos. Esta invención tiene aplicaciones limitadas, ya que muy pocos materiales farmacéuticamente activos son inmiscibles en el disolvente orgánico que se usa en el procesamiento farmacéutico. Si el material activo es incluso ligeramente soluble en el disolvente orgánico, el material activo se extraería durante el proceso de deshidratación, lo que compromete la uniformidad de la dosis de los productos terminados. Además, esta referencia indica específicamente que la invención divulgada tiene poca similitud con el proceso de liofilización.

El documento WO 2004/066924 divulga una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos dos capas a través de las cuales un inhibidor de la bomba de protones está en una capa distinta y una sal antiácida de aluminio, magnesio o calcio está en una segunda capa distinta. La forma de dosificación puede ser masticable o desintegrarse rápidamente. No se menciona el proceso de fabricación de un FDDF liofilizado que pueda desintegrarse en la cavidad oral. Además, no se divulga la fabricación de un FDDF a través de la dosificación secuencial de soluciones / suspensiones separadas.

El documento WO 2006/063189 divulga un sistema de suministro de fármacos de múltiples capas que contiene al menos una capa de goma y al menos una capa de comprimido de disolución rápida. La capa del comprimido contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un medicamento que es susceptible de romperse al masticar, lo que provoca la liberación del fármaco. No se divulga un FDDF que incorpore capas múltiples y dosificadas secuencialmente.

El documento EP 1 980 245 A1 divulga una forma de dosificación bicapa que comprende una capa superior que comprende una forma de dosificación liofilizada de ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), y una capa de base formulada para adherirse a la mucosa oral y destinada a la liberación retardada, sostenida o prolongada del(os) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y/o excipiente(s).

El documento FR 1 373 287 A1 proporciona un proceso para producir una forma de dosificación que contiene dos o más ingredientes activos mutuamente incompatibles que están separados por capas liofilizadas, que comprende los pasos de gelatinizar sucesivamente diferentes soluciones de ingredientes activos en el mismo recipiente, con o sin interposición entre las soluciones de gelatina; y congelar las soluciones gelatinizadas de forma individual para colocar los diferentes ingredientes activos en el mismo recipiente en una forma estable. La presente divulgación usa una combinación de al menos dos formulaciones, una que contiene un agente formador de matriz gelificante y la otra que contiene un agente formador de matriz no gelificante, que se dosifica de forma secuencial en capas para optimizar y expandir los usos de FDDF a agentes nuevos y potencialmente incompatibles anteriormente y para un envasado más efectivo. Este es un avance significativo en el estado de la técnica.

### Sumario de la invención

Una realización de la presente divulgación está dirigida a un proceso de fabricación de una forma de dosificación multifásica de rápida disolución para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo que comprende los pasos secuenciales de: (a) dosificar una formulación que comprende un agente formador de matriz no gelificante en un molde preformado a una temperatura que varíe de 5°C a 15°C donde se forma una capa de matriz no gelificada; (b) después del paso de dosificación (a), dosificar una formulación que comprende un agente formador de matriz gelificante en el molde preformado del paso (a) a una temperatura que varíe de 15°C a 30°C donde se forma una capa de matriz gelificada; y (c) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) para formar la forma de dosificación multifásica de rápida disolución. El paso (c) comprende los subpasos de (c1) congelar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) dentro de los moldes preformados; y (c2) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b).

En ciertas realizaciones de la divulgación, cada una de las formulaciones también puede contener manitol y agua. En ciertas realizaciones, el agente formador de matriz no gelificante está presente en una cantidad que varía del 1% al 20% en base al peso de la formulación del paso (a), el manitol está presente en una cantidad que varía del 0% al 10% en base al peso de la formulación del paso (a), y/o el agua está presente en una cantidad que varía de 50% a 98% en base al peso de la formulación del paso (a). En ciertas realizaciones, el agente formador de matriz gelificante está presente en una cantidad que varía del 0,2% al 15% en base al peso de la formulación del paso (b), el manitol está

presente en una cantidad que varía del 1% al 10% en base al peso de la formulación del paso (b), y/o el agua está presente en una cantidad que varía de 50% a 98% en base al peso de la formulación del paso (b).

El procedimiento de la presente divulgación incluye varios subpasos y pasos opcionales, como, por ejemplo, congelar las formulaciones de los pasos (a) y (b) antes del paso (c) y repetir uno o ambos pasos (a) y (b) al menos una vez.

La presente divulgación también se dirige a una forma de dosificación multifásica liofilizada de rápida disolución preparada a través del proceso anterior y útil para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo que consiste en: (a) una capa de matriz gelificada; y (b) una capa de matriz no gelificada. La relación de peso de la capa de matriz gelificada con respecto a la capa de matriz no gelificada puede ser de 1:2 a 2:1.

La presente divulgación intenta resolver los anteriores problemas en la técnica, a saber, desarrollar un FDDF que se fabrique de manera exitosa y eficiente, y que, a través de su forma multifásica, permita: la fabricación de productos combinados, incluidas combinaciones de excipientes previamente incompatibles y/o ingredientes activos que se administren en la misma forma de dosificación y combinaciones de formulaciones con diferentes perfiles de liberación.

### Descripción detallada de la invención

La primera realización está dirigida a un proceso de fabricación de una forma de dosificación multifásica de rápida disolución para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo que comprende los pasos secuenciales de: (A) dosificar una formulación que comprende un agente formador de matriz no gelificante en un molde preformado a una temperatura que varíe de 5°C a 15°C donde se forma una capa de matriz no gelificada; (b) después del paso de dosificación (a), dosificar una formulación que comprende un agente formador de matriz gelificante en el molde preformado del paso (a) a una temperatura que varíe de 15°C a 30°C donde se forma una capa de matriz gelificada; y (c) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) para formar la forma de dosificación multifásica de rápida disolución, en el que el paso (c) comprende los subpasos de (c1) congelar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) dentro de los moldes preformados; y (c2) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b). En otras palabras, se proporcionan dos o más formulaciones unitarias y se dosifican secuencialmente antes de la liofilización.

"Secuencialmente dosificado" o "dosificado secuencialmente" como se usa en el presente documento se refiere a un proceso de dosificación de una formulación que comprende al menos una matriz de agente formador seguido por la dosificación de otra formulación que comprende al menos un agente formador de matriz, de modo que las dos formulaciones no se dosifiquen al mismo tiempo, y puedan dosificarse en diferentes condiciones, como, por ejemplo, a diferentes temperaturas.

En el primer paso del presente procedimiento, una formulación que comprende un agente formador de matriz no gelificante se dosifica en un molde preformado. Como se usa en el presente documento, "agente formador de matriz no gelificante" se refiere a un polímero que tiene una relación de viscosidad a 5°C sobre viscosidad a 25°C de 4 o menos. La viscosidad puede determinarse a través de un viscosímetro Haake™ u otro viscosímetro convencional que utilice cilindros concéntricos u otras configuraciones. El hecho de que un polímero sea un agente formador de matriz gelificante o no gelificante no solo depende de la naturaleza química, sino también de la concentración y otros componentes de la formulación. De hecho, en función de la modificación molecular (por ejemplo, la despolimerización a través de la hidrólisis o derivatización de los grupos de cadena lateral), la concentración, así como la ausencia de otras moléculas que puedan inducir la gelificación (por ejemplo, ión potasio para carageenano, ión calcio para alginato), casi todos los polímeros gelificantes pueden transformarse en polímeros no gelificantes donde no se produce gelificación y los polímeros funcionan como espesantes en la formulación.

Como se usa en el presente documento, "dosificado" se refiere al depósito de una fracción alícuota predeterminada de solución o suspensión. Como se usa en el presente documento, "molde preformado" se refiere a cualquier recipiente o compartimento adecuado en el que se pueda depositar una solución o suspensión acuosa y dentro del cual posteriormente se liofilice; En ciertas realizaciones preferidas de la presente divulgación, el molde preformado es un envase blíster con uno o más ampollas del blíster. La formulación del paso (a), tras un procesamiento adicional, es decir, la liofilización, forma la primera capa de la forma de dosificación multifásica de rápida disolución de la presente invención.

Puede utilizarse cualquier agente formador de matriz no gelificante convencional para los fines de la presente invención. Los agentes formadores de matriz no gelificantes adecuados incluyen, sin limitación, gelatinas no gelificantes, almidones modificados, pululano, gelatina de pescado no gelificante, maltodextrinas, dextranos de bajo peso molecular, éteres de almidón, gomas de celulosa de bajo a intermedio peso molecular y combinaciones de los mismos. La cantidad de agente formador de matriz no gelificante presente en la formulación del paso (a) varía preferiblemente del 1% al 20%, más preferiblemente, del 2% al 15%, y lo más preferible, del 4% al 10% en base al peso de la formulación del paso (a).

La formulación del paso (a) por lo general está en forma de una solución o suspensión. Por consiguiente, también está presente un disolvente en la formulación. Un experto en la materia puede elegir fácilmente un disolvente adecuado una vez que se conoce la composición final de la formulación, es decir, el ingrediente farmacéuticamente activo, excipiente, etc., que esté presente. Los disolventes preferidos incluyen etanol, isopropanol, otros alcanoles inferiores y agua, y, más preferiblemente, agua. La cantidad de disolvente, preferiblemente agua, presente en la formulación del paso (a) varía preferiblemente del 50% al 98%, más preferiblemente del 65% al 98%, y lo más preferible, del 75% al 95% en

base al peso de la formulación del paso (a).

La formulación del paso (a) también puede contener un agente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Estos agentes o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, sin limitación, azúcares, como, por ejemplo, manitol, dextrosa y lactosa, sales inorgánicas, como, por ejemplo, cloruro de sodio y silicatos de aluminio, 5 gelatinas de origen mamífero, gelatina de pescado, almidones modificados, conservantes, antioxidantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores del pH, edulcorantes, agentes para enmascarar el sabor y combinaciones de los mismos. Los agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos y colorantes FD & C, como, por ejemplo, FD & C azul N° 2 y FD & C rojo N° 40, y 10 combinaciones de los mismos. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y sabores a uva, y combinaciones de los mismos. Los modificadores de pH adecuados incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido maleico e hidróxido de sodio, y combinaciones de los mismos. Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina, y combinaciones de los mismos. Los agentes de enmascaramiento del sabor adecuados incluyen bicarbonato de sodio, 15 resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o principios activos microencapsulados, y combinaciones de los mismos. Un experto en la materia si lo desea puede determinar fácilmente las cantidades adecuadas de estos diversos excipientes adicionales. El manitol, que es un compuesto orgánico con la fórmula  $(C_6H_8(OH)_6)$  y es conocido por lo general por los expertos en la materia, es un agente farmacéuticamente aceptable adicional preferido. Si está presente, un agente adicional farmacéuticamente aceptable, preferiblemente manitol, está presente en la formulación del paso (a) en una cantidad que varíe preferiblemente de 0% a 10%, más 20 preferiblemente de 2% a 8%, y lo más preferible, de 3% a 6 % en base al peso de la formulación del paso (a).

La formulación del paso (a) también puede contener un ingrediente farmacéuticamente activo. Como se usa en el presente documento, "ingrediente farmacéuticamente activo" se refiere a un producto farmacológico que puede usarse en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades. Cualquier ingrediente 25 farmacéuticamente activo puede usarse para los fines de la presente invención. Por supuesto, un experto en la materia comprenderá fácilmente que ciertos ingredientes farmacéuticamente activos son más adecuados para usar con el agente formador de matriz no gelificante de la formulación del paso (a) que, por ejemplo, con el agente formador de matriz gelificante del paso (b). Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación: analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, 30 agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, agentes reguladores de los lípidos, anestésicos locales, agentes 35 neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y contraceptivos, espermicidas y estimulantes; y combinaciones de los mismos. Puede encontrarse una lista de ejemplos específicos de estos ingredientes activos en la Patente de los Estados Unidos N° 6,709,669. Si está presente, el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en la formulación del paso (a) en una cantidad que sea necesaria para exhibir el efecto fisiológico requerido según lo 40 establecido por los estudios clínicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad apropiada del ingrediente activo a incluir en la forma de dosificación multifásica fabricada de acuerdo con la presente divulgación.

La formulación del paso (a) puede realizarse a través de cualquier procedimiento convencional. Más típicamente, el agente formador de matriz no gelificante, el disolvente y los ingredientes opcionales pueden mezclarse juntos a cualquier temperatura, aunque preferiblemente entre 40°C y 80°C, para formar una solución. La solución puede 45 enfriarse a una temperatura subambiental, de 5°C a 15°C, momento en el cual puede agregarse el ingrediente activo.

Del mismo modo, la dosificación del paso (a) puede lograrse a través de cualquier procedimiento o aparato conocido. La dosificación se lleva a cabo a una temperatura subambiental de 5°C a 15°C.

En una realización preferida, la formulación del paso (a) comprende un agente formador de matriz no gelificante, manitol y agua, y en algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Preferiblemente, esta formulación comprende de 1% a 20% de agente formador de matriz no gelificante, de 0% a 10% de manitol, de 50% a 98% de agua y de 0% a 50% de un excipiente, más preferiblemente, de 2% a 15% de un agente formador de 50 matriz no gelificante, de 2% a 8% de manitol, de 65% a 98% de agua, de 0% a 20% de un excipiente, y más preferiblemente, de 4% a 10% de un agente formador de matriz no gelificante, de 3% a 6% de manitol, de 75% a 95% de agua y de 0% a 10% de un excipiente.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación, el paso (a) se repite una o más veces antes de realizar el paso (b). De esta manera, pueden formarse capas adicionales de la forma de dosificación multifásica de rápida disolución de la presente invención. No hay límite para el número de capas que pueden formarse al usar el paso (a); sin embargo, el paso (b) debe observar el rendimiento de uno o más pasos (a), de modo que la capa final 60 contenga un agente formador de matriz gelificante.

En el segundo paso del presente procedimiento, una formulación que comprende un agente formador de matriz gelificante se dosifica en el molde preformado a continuación del paso de dosificación (a). Como se usa en el presente documento, "agente formador de matriz gelificante" se refiere a una formulación de polímero que tiene una relación de

5 viscosidad aparente a 5°C sobre la viscosidad aparente a 25°C de al menos 5, y más preferiblemente, una relación de 7,5 o superior. Los polímeros gelificantes son polímeros que pueden formar enlaces cruzados que sustentan la estructura de la red. Estos son ampliamente discutidos en "Geles y gelatinas", de James Swarbrick, Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica, vol. 3, p. 1875 (2007). Como el paso (b) se lleva a cabo después del paso (a), la formulación que contiene el agente formador de matriz gelificante se deposita o dosifica en la parte superior de la formulación que contiene el agente formador de matriz no gelificante. La formulación del paso (b), tras el procesamiento posterior, es decir, la liofilización, forma otra capa de la forma de dosificación multifásica de rápida disolución de la presente invención.

10 Puede utilizarse cualquier agente formador de matriz gelificante convencional para los fines de la presente divulgación. Los agentes formadores de matriz gelificante adecuados incluyen, sin limitación, gelatina gelificante, gomas de carragenano, ácido hialurónico, pectinas, almidones, carboximetilcelulosa sódica, agar, goma gellan, goma guar, goma tragacantán, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carbómero, poloxámero, ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, alginatos y poli-(ácido glicólico), y combinaciones de los mismos. La cantidad de agente formador de matriz gelificante presente en la formulación del paso (a) varía preferiblemente del 0,2% al 15%, más preferiblemente, del 0,5% al 10%, y lo más preferible, del 1% al 4% en base a peso de la formulación del paso (b).

15 La formulación del paso (b) por lo general está en forma de una solución o suspensión. Por consiguiente, también está presente un disolvente en la formulación. Un experto en la materia puede elegir fácilmente un disolvente adecuado una vez que se conoce la composición final de la formulación, es decir, el ingrediente farmacéuticamente activo, excipiente, etc., que esté presente. Los disolventes preferidos incluyen etanol, isopropanol y agua, y, más preferiblemente, agua. La cantidad de disolvente presente en la formulación del paso (b) varía preferiblemente del 50% al 98%, más preferiblemente del 65% al 98%, y lo más preferible, del 75% al 95% en base al peso de la formulación del paso (b).

20 La formulación del paso (b) también puede contener un agente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, definido como se menciona anteriormente. Si está presente, un agente adicional farmacéuticamente aceptable, preferiblemente manitol, está presente en la formulación del paso (b) en una cantidad que varía preferiblemente de 1% a 10%, más preferiblemente de 2% a 8%, y lo más preferible, de 3% a 6% en base al peso de la formulación del paso (b).

25 La formulación del paso (b) también puede contener un ingrediente farmacéuticamente activo, definido como se menciona anteriormente. Si está presente, el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en la formulación del paso (b) en una cantidad que sea necesaria para exhibir el efecto fisiológico requerido según lo establecido por los estudios clínicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad apropiada del ingrediente activo a incluir en la forma de dosificación multifásica fabricada de acuerdo con la presente divulgación.

30 La formulación del paso (b) puede realizarse a través de cualquier procedimiento convencional. Más típicamente, el agente formador de matriz gelificante, el disolvente y los ingredientes opcionales pueden mezclarse juntos a cualquier temperatura, aunque preferiblemente entre 40°C y 80°C, para formar una solución. La solución puede enfriarse a una temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura de 15°C a 30°C, y más preferiblemente, una temperatura de 20°C a 30°C, momento en el cual puede agregarse el ingrediente activo.

35 Del mismo modo, la dosificación del paso (b) puede lograrse a través de cualquier procedimiento o aparato conocido. La dosificación se lleva a cabo a la misma temperatura a la que se enfría la formulación después de la preparación, es decir, de 15°C a 30°C o preferiblemente de 20°C a 30°C.

40 En una realización preferida, la formulación del paso (b) comprende una gelatina gelificante, manitol y agua, y en algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Más preferiblemente, esta formulación comprende del 0,2% al 15% de gelatina gelificante, del 1% al 10% de manitol, del 50% al 98% de agua y del 0% al 50% de un excipiente, aún más preferiblemente del 0,5% al 10% de gelatina gelificante, del 2% a 8% de manitol, del 65% a 98% de agua, del 0% a 20% de un excipiente, y lo más preferible, del 1% a 4% de gelatina gelificante, del 3% a 6% de manitol, del 75% a 95% de agua y del 0% al 10% de un excipiente.

45 De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, el paso (b) se repite una o más veces antes de realizar el paso (c). De esta manera, pueden formarse capas adicionales de la forma de dosificación multifásica de rápida disolución de la presente invención. El paso (b) puede repetirse una o más veces, independientemente de si el paso (a) también se repite. Preferiblemente, no se repite más de cuatro veces sin repetir también el paso (a).

50 En el tercer paso de la presente invención, las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) se liofilizan para formar la forma de dosificación multifásica de rápida disolución. El paso (c) comprende los subpasos de (c1) congelar las formas dosificadas en los pasos (a) y (b) y luego (c2) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) para formar la forma de dosificación multifásica de rápida disolución de la presente invención. Por lo general, las formulaciones dosificadas en los moldes preformados se congelan por cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, al pasarlas a través de un túnel de nitrógeno líquido, preferiblemente durante uno a diez minutos. Un experto en la materia entendería fácilmente la velocidad con la que pasarlas a través del túnel. Las formulaciones dosificadas en los moldes preformados se liofilizan al vacío.

55 Una segunda realización de la presente divulgación se dirige a una forma de dosificación multifásica liofilizada de rápida disolución preparada a través del proceso anterior y útil para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo que consiste en: (a) una capa de matriz gelificada; y (b) una capa de matriz no gelificada.

60

5 Como se usa en el presente documento, el término "capa de matriz no gelificada" se refiere a una capa formada dentro de un molde preformado, esta capa comprende un agente formador de matriz no gelificante y, opcionalmente, disolventes, ingredientes farmacéuticamente activos, excipientes y/u otros agentes formadores de matriz, que preferiblemente han sido dosificados secuencialmente en los moldes preformados, congelados y liofilizados como se explicó anteriormente con respecto a la primera realización de la presente divulgación. En una realización preferida, la capa de matriz no gelificada se compone de una formulación que comprende un agente formador de matriz no gelificante, manitol y agua.

10 También como se usa en el presente documento, el término "capa de matriz no gelificada" se refiere a una capa formada dentro de un molde preformado, esta capa comprende un agente formador de matriz gelificante y, opcionalmente, disolventes, ingredientes farmacéuticamente activos, excipientes y/o un agente adicional farmacéuticamente aceptable, que preferiblemente han sido dosificados secuencialmente en los moldes preformados, congelados y liofilizados como se explicó anteriormente con respecto a la primera realización de la presente divulgación. En una realización preferida, la capa de matriz gelificada se compone de una formulación que comprende una gelatina gelificante, manitol y agua.

15 Los detalles mencionados anteriormente con respecto a la identificación de los ingredientes farmacéuticamente activos, agentes formadores de matriz gelificante, agentes formadores de matriz no gelificante, moldes preformados, agentes farmacéuticamente aceptables adicionales, excipientes, ingredientes, etc. son los mismos para la segunda realización de la presente divulgación que para la primera realización de la presente divulgación.

20 En las formas de dosificación multifásica liofilizada de rápida disolución de la segunda realización de la presente divulgación, la relación de peso de la capa de matriz gelificada con respecto a la capa de matriz no gelificada varía preferiblemente en el rango de 1:5 a 5:1, más preferiblemente en el rango de 1:4 a 4:1, y lo más preferible, es de 1:2 a 2:1.

25 Las formas de dosificación de la presente invención son formas de dosificación de rápida disolución y, en consecuencia, tienen la clara ventaja de un tiempo de desintegración más rápido. La vía de administración puede ser oral, vaginal o nasal, aunque preferiblemente oral. Una vez colocada en la cavidad oral y en contacto con la saliva, una forma de dosificación puede desintegrarse en 1 a 60 segundos, preferiblemente en 1 a 30 segundos, más preferiblemente en 1 a 10 segundos y lo más preferible, en menos de 5 segundos. Las formas de dosificación de la presente invención son similares a las formas de dosificación descritas en la patente del Reino Unido N° 1548022, es decir, formas de dosificación sólidas de disolución rápida que comprenden una red del ingrediente activo y un portador soluble en agua o dispersable en agua, que es inerte con respecto al ingrediente activo, la red que fue obtenida al sublimar el disolvente de una composición en estado sólido, esa composición comprende el ingrediente activo y una solución del portador en un disolvente. Sin embargo, la patente N° 1548022 no proporciona ninguna guía o sugerencia con respecto a la formulación de formas multifásicas.

30 De hecho, la forma de dosificación multifásica de la presente invención es un excelente sistema de suministro ya que está compuesto por al menos dos capas distintas. Por lo tanto, es posible usar dos ingredientes activos o excipientes incompatibles, ya que uno puede colocarse en una capa y el otro colocarse en la otra capa. Además, es posible aprovechar el uso de una gelatina gelificante como agente formador de matriz, es decir, deformaciones superficiales mínimas en los comprimidos fabricadas, y aprovechar el uso de un agente formador de matriz no gelificante, es decir, eficaz con productos biológicos. En otras palabras, se pueden lograr las ventajas de los agentes formadores de matriz tanto gelificantes como no gelificantes en una formulación de liofilización.

### Ejemplos

35 La presente invención no se limita a ningún fármaco específico, sino a resolver los problemas de ciertos fármacos cuando se formulan en un FDDF. Los siguientes ejemplos ilustrarán la práctica de la presente invención en algunas de las realizaciones preferidas. Otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones serán evidentes para un experto en la materia.

#### Ejemplo 1

45 Se preparó un FDDF liofilizado del tipo conocido en la técnica como se describe por Seagar, H., "Productos de suministro de medicamentos y forma de dosificación de disolución rápida de Zydis", J. Pharm. Pharmacol., vol. 50, p. 375-382 (1998), pero con dos formulaciones que contienen agentes formadores de matriz. La formulación 1a (no gelificante) y la formulación 1b (gelificante) fueron preparadas con las composiciones expuestas en la Tabla 1 dada a continuación. Primero, la formulación 1a se preparó al combinar el almidón modificado, el manitol y el agua, y al calentar la mezcla a 75°C durante 15 minutos. La solución se enfrió posteriormente a 5°C en un baño de agua fría y se mantuvo a 5°C mientras la Formulación 1a fue dosificada en 400 ampollas del blíster al usar una bomba de dosificación Hamilton semiautomática que dispensa 150mg por dosis. La formulación 1b se preparó al combinar la gelatina, el manitol y el agua, y al calentar la mezcla a 60°C durante 15 minutos. La solución se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, por ejemplo, 20-25°C, en un baño de agua fría y se mantuvo a temperatura ambiente mientras fue dosificada en una capa sobre la formulación 1a en las 400 ampollas del blíster, y de este modo se forman dos capas. Las formulaciones dosificadas fueron congeladas rápidamente al pasarlas a través de un túnel de congelación de nitrógeno líquido que tenía una temperatura preestablecida de -80°C durante 3,25 minutos. Posteriormente, las unidades congeladas fueron liofilizadas en un liofilizador Usiforid SMH90 con una temperatura de almacenamiento de 0°C y una presión de cámara de 0,5mbar durante 6 horas. Los comprimidos liofilizados fueron inspeccionados

visualmente; No se encontraron defectos importantes. Los comprimidos se desintegraron instantáneamente, en un lapso de dos segundos, al ser colocadas en agua purificada a 37°C, medida por el procedimiento de desintegración USP modificado.

**Ejemplo comparativo 1**

5 La temperatura se ajustó a 5°C y se dosificaron 300mg de formulación 1a en las ampollas del blíster y se procesaron en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, es decir, congelación, liofilización. Los comprimidos liofilizados fueron inspeccionados de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se encontraron aglomerados de superficie significativa (> 2 mm) en el 75% de los comprimidos.

**Ejemplo 2**

10 Se preparó un FDDF liofilizado multifásico al utilizar la formulación 2a (no gelificante) y la formulación 2b (gelificante) con las composiciones expuestas en la Tabla 1 dada a continuación. Un total de 150mg de la formulación 2a se preparó al combinar el almidón modificado, el manitol y el agua, y al calentar la mezcla a 60°C durante 15 minutos. La solución se enfrió posteriormente a 5°C en un baño de agua fría y se mantuvo a 5°C mientras la Formulación 2a fue dosificada en 400 ampollas del blíster al usar una bomba de dosificación Hamilton semiautomática que dispensa 150mg por dosis. La formulación 1b se preparó al combinar la gelatina, el manitol y el agua, y al calentar la mezcla a 60°C durante 15 minutos. La solución se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, por ejemplo, 20-30°C, en un baño de agua fría y se mantuvo a temperatura ambiente mientras fue dosificada en una capa sobre la formulación 2a en las 400 ampollas del blíster, y de este modo se forman dos capas. Las ampollas del blíster se trataron posteriormente de la misma manera que en el Ejemplo 1.

20 Los comprimidos liofilizados fueron inspeccionados para detectar defectos en la superficie; no se encontraron defectos importantes en los FDDF preparados. El tiempo de desintegración fue inferior a 2 segundos para los FDDF medidos por el procedimiento de desintegración USP modificado.

25 Se preparó otro FDDF liofilizado multifásico con un total de 150mg de la formulación 2a, que fue preparada y enfriada a 5°C en un baño de agua fría y se mantuvo a 5°C mientras fue dosificada en 400 ampollas del blíster. La formulación 2c (véase la Tabla 1 dada a continuación) se preparó al combinar la gelatina, el manitol y el agua, y al calentar la mezcla a 60°C durante 15 minutos. La solución se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, por ejemplo, 20-30°C, en un baño de agua fría y se mantuvo a temperatura ambiente mientras fue dosificada en una capa sobre la formulación 2a. Las ampollas del blíster se trataron posteriormente de la misma manera que en el Ejemplo 1.

30 Los comprimidos liofilizados fueron inspeccionados para detectar defectos en la superficie; no se encontraron defectos importantes en los FDDF preparados. El tiempo de desintegración fue inferior a 2 segundos para los FDDF medidos por el procedimiento de desintegración USP modificado.

**Ejemplo comparativo 2.**

35 Se preparó un FDDF liofilizado multifásico con un total de 150mg de la formulación 2a (no gelificante), que fue dosificada en 380 ampollas del blíster a 5°C. Posteriormente, un total de 150mg de la formulación 2d (no gelificante), preparada de la misma manera que la formulación 2c fue dosificado en una capa sobre la formulación 2a a temperatura ambiente. Las composiciones de las formulaciones 2a y 2d se exponen en la Tabla 1 dada a continuación. Se inspeccionaron los comprimidos liofilizadas y se encontraron aglomerados de superficie en el 5% de los comprimidos. Los comprimidos tuvieron un tiempo de desintegración de menos de 1 segundo de acuerdo con lo determinado por el procedimiento de prueba de desintegración USP modificado.

**Ejemplo 3**

40 A continuación, se probó la aplicabilidad industrial de un FDDF liofilizado multifásico de acuerdo con la presente invención. Las composiciones de las formulaciones 3a y 3b se exponen en la Tabla 1 dada a continuación. Los comprimidos fueron preparadas al usarse un total de 50kg de la formulación 3a, que se preparó al combinar la gelatina, el manitol y el agua, y al calentar la mezcla por medio de emplear un mezclador Becomix™ de 60 litros a 60°C durante 60 minutos. La solución fue enfriada posteriormente a 10°C en un baño de agua fría y se mantuvo a 10°C mientras la formulación 3a fue dosificada en 33,600 ampollas del blíster, seguido inmediatamente por la dosificación de un total de 50kg de la formulación 3b, que se preparó de la misma manera que la formulación 3a pero enfriada a una temperatura ambiente de 23°C, sobre la formulación 3a a temperatura ambiente. Las ampollas del blíster se trataron posteriormente de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los comprimidos liofilizados se inspeccionaron para detectar defectos en la superficie y el 99,98% no tenía ningún defecto, incluyendo grietas, aglomerados en la parte superior de las unidades y protuberancias de escarcha sobresalientes.

Tabla 1: FORMULACIONES

Formulación	% de la composición						
	Gelatina gelificante	Agente formador de matriz no gelificante	Manitol	H <sub>2</sub> O	NaOH	Bicarbonato de Sodio	Ácid Cítric



ES 2 751 329 T3

1a		almidón modificado 6,5	3,5	90			
1b	4		3,5	92,5			
2a		procedente de Norland 6,75	5,08	87,53	0,64		
2b	procedente de Gelita 4		3	92,84	0,16		
2c	procedente de Lappi 3		5,08	91,80	0,12		
2d		procedente de Norland 3,0	5,08	91,82	0,10		
3a		procedente de Norland 5,5	5	89,5			
3b	procedente de Gelita 4		3,0	93,0			

Por lo tanto, existen numerosas ventajas para la dosificación secuencial de una formulación que comprenda un agente formador de matriz no gelificante y una formulación que contenga gelatina gelificante para la fabricación de FDDF liofilizados. El FDDF liofilizado multifásico resultante hace posible ciertos usos de la forma de dosificación, que no se conocen ni se sugieren en la técnica anterior.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso de fabricación de una forma de dosificación multifásica de rápida disolución para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo que comprende los pasos secuenciales de:
- 5 (A) dosificar una formulación que comprende un agente formador de matriz no gelificante en un molde preformado a una temperatura que varíe de 5°C a 15°C para formar una capa de matriz no gelificada;
- (b) después del paso de dosificación (a), dosificar una formulación que comprende un agente formador de matriz gelificante en el molde preformado del paso (a) a una temperatura que varíe de 15°C a 30°C para formar una capa de matriz gelificada; y
- 10 (c) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) para formar la forma de dosificación multifásica de rápida disolución, en el que el paso (c) comprende los subpasos de
- (c1) congelar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b) dentro de los moldes preformados; y
- (c2) liofilizar las formulaciones dosificadas en los pasos (a) y (b).
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la formulación del paso (a) comprende un agente formador de matriz no gelificante, manitol y agua.
- 15 3. El proceso según la reivindicación 1, en el que el agente formador de matriz no gelificante se selecciona del grupo que consiste en gelatinas no gelificantes, almidones modificados y combinaciones de los mismos
4. El proceso según la reivindicación 3, en el que la al menos una gelatina no gelificante es pululano.
5. El proceso según la reivindicación 1, en el que el agente formador de matriz no gelificante está presente en una cantidad que varía del 1% al 20% en base al peso de la formulación del paso (a).
- 20 6. El proceso según la reivindicación 2, en el que el manitol está presente en una cantidad que varía del 0% al 10% en base al peso de la formulación del paso (a).
7. El proceso según la reivindicación 2, en el que el agua está presente en una cantidad que varía del 50% al 98% en base al peso de la formulación del paso (a).
8. El proceso según la reivindicación 1, en el que la formulación del paso (b) comprende un agente formador de matriz gelificante, manitol y agua.
- 25 9. El proceso según la reivindicación 1, en el que el agente formador de matriz gelificante está presente en una cantidad que varía del 0,2% al 15% en base al peso de la formulación del paso (b).
10. El proceso según la reivindicación 1, en el que el manitol está presente en una cantidad que varía del 1% al 10% en base al peso de la formulación del paso (b).
- 30 11. El proceso según la reivindicación 1, en el que el agua está presente en una cantidad que varía del 50% al 98% en base al peso de la formulación del paso (b).
12. El proceso según la reivindicación 1, que además comprende repetir el paso (a) al menos una vez antes del paso (b).
13. El proceso según la reivindicación 1, que además comprende repetir el paso (b) al menos una vez antes del paso (c).
- 35 14. Una forma de dosificación multifásica liofilizada de rápida disolución fabricada de acuerdo con el proceso según la reivindicación 1 para el suministro de un ingrediente farmacéuticamente activo, la mencionada forma de dosificación consiste en:
- (a) una capa de matriz gelificada; y
- 40 (b) una capa de matriz no gelificada.
15. La forma de dosificación multifásica liofilizada de rápida disolución según la reivindicación 14:
- en la que la relación de peso de la capa de matriz gelificada con respecto a la capa de matriz no gelificada es de 1:2 a 2:1.

45