

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 265**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>B33Y 80/00</b>	(2015.01)
<b>B33Y 70/00</b>	(2015.01)
<b>B33Y 10/00</b>	(2015.01)
<b>B29C 64/165</b>	(2007.01)
<b>B29K 105/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/028125**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143935**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14763545 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2968354**

54 Título: **Forma de dosificación de oxcarbazepina rápidamente dispersable**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361791726 P**

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

**19.05.2020**

73 Titular/es:

**APRECIA PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)  
10901 Kenwood Road  
Blue Ash, OH 45242, US**

72 Inventor/es:

**JACOB, JULES;  
CAPUTO, KELLY;  
GUILLOT, MICAEL;  
SULTZBAUGH, KENNETH, J. y  
WEST, THOMAS, G.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 761 265 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Forma de dosificación de oxcarbazepina rápidamente dispersable

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida de oxcarbazepina que se dispersa rápidamente (bucodispersable). En particular, la forma de dosificación se dispersa en un período de menos de aproximadamente diez segundos cuando se coloca en la boca de un sujeto. La invención también se refiere a una forma de dosificación para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que responden terapéuticamente a la oxcarbazepina o un derivado de la misma. También se proporciona un proceso para preparar la forma de dosificación.

**10 Antecedentes de la invención**

Se conocen formas de dosificación oral sólidas que contienen oxcarbazepina (OXC; 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida; descrita en los documentos U.S. 2004-0044200A1, U.S. 3,642,775 y U.S. 3,716,640) (FDA Electronic Orange Book). La OXC es susceptible a la hidrólisis en condiciones básicas/alcalinas. La oxcarbazepina es un profármaco que se reduce rápidamente a un derivado del metabolito 10-monohidroxilado (MHD), que es el metabolito activo.

15 La OXC es un antiepiléptico indicado para su uso como monoterapia o terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones parciales en adultos y como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 4 años o más con epilepsia, y como terapia complementaria en niños de 2 años o más con epilepsia.

20 La OXC es hidrofóbica y poco soluble en agua y debe estar presente en tamaños de partículas muy pequeños cuando se administra como una forma de dosificación oral sólida para proporcionar una absorción suficiente del fármaco. El documento U.S. 7,037,525 especifica la oxcarbazepina que tiene un tamaño de partícula tal que el residuo máximo en un tamiz de 40 micras es menor o igual al 5% y el tamaño medio de partícula es de aproximadamente 2 a 12 micras, o de 4 a 10 micras o de 6 a 8 micras. El documento EP 2,010,499 A1 describe la oxcarbazepina que tiene una distribución de tamaño de partícula con un valor de  $D[v, 0,5]$  de entre aproximadamente 15 micras a aproximadamente 30 micras y un valor de  $D[v, 0,9]$  de menos de o igual a 90 micras. El documento U.S. 8,119,148 describe la OXC en donde la cantidad de partículas mayores de 40 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) está limitado a un máximo del 5% en peso y el tamaño de partícula medio mediante difracción de Fraunhofer se especifica que está entre 4-10  $\mu\text{m}$ . El documento EP 2,077,822 describe la OXC con un tamaño de partícula medio de 4-10  $\mu\text{m}$ . La publicación PCT WO 2007-007182 describe la OXC con un tamaño de partícula en el intervalo de 15 a 30  $\mu\text{m}$  y en donde la composición no contiene agentes humectantes. La publicación PCT WO 2006-046105 describe la OXC con un tamaño de partícula medio en el intervalo de 15 a 30  $\mu\text{m}$  y en donde la composición no contiene agentes humectantes. La publicación PCT WO 2002-094774 describe la OXC con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  con un residuo máximo de aproximadamente 10% en un tamiz de 45  $\mu\text{m}$  hasta 100  $\mu\text{m}$  y en donde está presente un agente humectante. La solicitud India n.º 35 1186/MUM/2004 describe una composición farmacéutica que contiene partículas de oxcarbazepina y meglumina, que ayuda a la disolución del fármaco, en donde la oxcarbazepina tiene un tamaño de partícula de no menos de 50  $\mu\text{m}$  o aproximadamente de 80 a 140  $\mu\text{m}$ . El documento EP 2.146.699 A1 describe formas de dosificación que contienen oxcarbazepina que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  o menos.

40 La OXC se dosifica por vía oral según un régimen de dos veces al día (BID) en dosis de 300 a 2400 mg por día para el tratamiento de epilepsia. Cuando una dosis unitaria incluye 150 a 1200 mg de OXC, los pacientes jóvenes y ancianos experimentan típicamente dificultades para tragar formas de dosificación oral sólidas que contiene dichas dosis altas, especialmente debido a la gran cantidad de excipientes incluidos en las formas de dosificación conocidas. La dificultad para tragar conduce a un mal cumplimiento del paciente. Los intentos de resolver este problema han llevado al desarrollo de formulaciones orales líquidas. La estabilidad, la contaminación y los problemas de dosificación imprecisa, sin embargo, todavía están asociados con tales formas de dosificación.

45 Dadas las altas dosis de OXC requeridas por comprimido, es difícil formular formas de dosificación oral sólidas rápidamente dispersables con suficiente dureza y friabilidad adecuadas para el almacenamiento y manipulación, al mismo tiempo que proporciona una forma de dosificación que es lo suficientemente pequeña como para tragar fácilmente.

50 Las formas de dosificación bucodispersables se dispersan o se desintegran en la boca en una cantidad mínima de saliva o agua. Dichas formas de dosificación proporcionan facilidad para tragar, precisión de dosificación y acción terapéutica rápida. El documento U.S. 7,749,533 de Fu et al., describe una forma de dosificación que contiene gránulos que contienen un fármaco, sustancia plástica porosa, potenciador de la penetración de agua, aglutinante y fármaco. Los gránulos deben comprimirse para crear la forma de dosificación. El documento U.S. 4,371,516 de Gregory et al., y el documento U.S. 5,738,875 describen formas de dosificación liofilizadas. El documento U.S. 5,178,878 de Wehling et al., describe una forma de dosificación bucodispersable de compresa suave. Las formas de dosificación efervescentes y los recubrimientos de liberación rápida de micropartículas insolubles se describen en los documentos U.S. 5,578,322 y 5,607,697. Las espumas y los líquidos liofilizados se describen en los documentos

U.S. 4,642,903 y U.S. 5,631,023. Las formas de dosificación hiladas por fusión se describen en los documentos U.S. 4,855,326, 5,380,473 y 5,518,730. El documento U.S. 20070218129 describe una composición farmacéutica sólida dispersable y bucodispersable de liberación inmediata que tiene la forma de partículas con un tamaño inferior a 710  $\mu\text{m}$  tras la dispersión en agua, en donde la formulación se realiza por granulación húmeda; sin embargo, los tiempos de desintegración varían de 53 a 60 segundos.

Los documentos U.S. 6,471,992, U.S. 2012-0207929 y U.S. 2003-0133975 describen formas de dosificación de dispersión rápida impresas tridimensionalmente. Aun así, no se ha sugerido una forma de dosificación impresa tridimensionalmente bucodispersable que contenga OXC. No es posible predecir *a priori* si una forma de dosificación impresa tridimensionalmente que contiene cantidades sustanciales de OXC puede dispersarse en una cantidad mínima de fluido acuoso en 10 segundos o menos o 5 segundos o menos mientras que al mismo tiempo posee suficiente dureza para soportar la manipulación y almacenamiento.

Se han descrito o sugerido muy pocas formas de dosificación bucodispersables que contienen OXC. Los documentos U.S. 8,127,516 y U.S. 20120110957 de Lee sugieren un comprimido recubierto con película o un relleno de polvo recubierto con película. Los documentos U.S. 8,012,505 y U.S. 20040228919 de Houghton sugieren una forma de dosificación sólida de dispersión rápida no comprimida liofilizada. Los documentos U.S. 6,709,669 y U.S. 6,509,040 de Murray y el documento U.S. 20040076666 de Green sugieren una forma de dosificación sólida de dispersión rápida no comprimida liofilizada que tiene gelatina de pescado como vehículo. El documento U.S. 20080312168 de Pilgaonkar describe un comprimido comprimida dispersable que se dispersa en agua en tres minutos. El comprimido contiene oxcarbazepina, Copovidona (Kollidon VA 64), celulosa microcristalina (Avicel PH 102), glicolato de almidón de sodio (Primojel), Crospovidona (Kollidon CL), Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100 LV), Hidroxietilcelulosa (Natrosol HHX), Aerosil, Talco y magnesio. El documento WO2006/070406 describe un comprimido bicapa, en donde la liberación de OXC comienza dentro de los 60 segundos. El documento de WO 98/36738 describe formas de dosificación de dispersión rápida preparadas mediante un método de impresión tridimensional.

Sería beneficioso proporcionar una forma de dosificación oral sólida de dispersión rápida que contenga una alta concentración de OXC y muestre una baja friabilidad y dureza suficiente para resistir el almacenamiento y la manipulación, al mismo tiempo que muestra una tasa de disgregación extremadamente rápida y un sabor aceptable; sin embargo, tal forma de dosificación adecuada no se ha sugerido en la técnica. En particular, no se ha sugerido dicha forma de dosificación impresa tridimensionalmente.

### 30 **Compendio de la invención**

La presente invención busca superar algunas o todas las desventajas inherentes a la técnica. La presente invención proporciona una forma de dosificación sólida rápidamente dispersable que se dispersa en 15 segundos o menos cuando se coloca en 15 ml de fluido acuoso, comprendiendo dicha forma de dosificación una matriz unida porosa no comprimida, impresa tridimensionalmente que comprende: (i) partículas que contienen el fármaco que tiene un tamaño de partícula efectivo promedio, medio o mediano de 50 a 400  $\mu\text{m}$  y que comprende (a) partículas nativas de oxcarbazepina (OXC) que no contienen ningún excipiente añadido, (b) al menos un disgregante, (c) al menos un tensioactivo, y (d) al menos un aglutinante; (ii) al menos un disgregante; (iii) al menos un aglutinante; en donde en las partículas que contienen el fármaco, OXC se presenta como una mezcla de dos polvos de fármacos nativos diferentes, teniendo cada uno su propia distribución de tamaño de partícula del fármaco nativo y en donde la primera relación de tamaño de partícula efectiva a tamaño de partícula nativa de OXC es  $> 1:1$  a  $5:1$  con respecto a la primera OXC nativa, y la segunda relación de tamaño de partícula efectiva a tamaño de partícula nativa de OXC es  $20:1$  a  $50:1$  con respecto a la segunda OXC nativa.

La forma de dosificación comprende una matriz unida que se dispersa en aproximadamente 15 segundos o menos en un volumen de aproximadamente 10 ml o menos de agua o saliva. La matriz se dispersa en la boca de un sujeto al que se administra, facilitando por lo tanto la deglución y la administración.

Los inventores han descubierto que es muy difícil producir formas de dosificación de dispersión rápida impresas tridimensionalmente que contengan un alto porcentaje en peso o una alta cantidad de OXC de tamaño de partícula pequeño y que muestren una dureza adecuada, una textura superficial aceptable y una dispersión/disgregación extremadamente rápida. Las formas de dosificación hechas de polvo crudo que comprenden altas cantidades (porcentajes) de pequeñas partículas nativas de OXC funcionan mal; sin embargo, la OXC aún debe incluirse en la forma de dosificación en forma de tamaño de partícula muy pequeño (como se discutió anteriormente) para asegurar una absorción adecuada en un sujeto al que se administra.

Para resolver este problema, los inventores han descubierto que el "tamaño de partícula efectivo" de OXC en el polvo crudo se debe aumentar sin aumentar el "tamaño de partícula real" del fármaco. Hacerlo permite la administración de OXC con un tamaño de partícula real adecuado para la absorción y un tamaño de partícula efectivo adecuado para utilizar en el polvo crudo de una forma de dosificación bucodispersable 3DP. El "tamaño de partícula efectivo" se incrementa al incluir pequeñas "partículas nativas" de OXC en las "partículas que contiene el fármaco" en el polvo crudo, de modo que las partículas que contienen el fármaco son de mayor tamaño que las partículas nativas de OXC.

En algunos aspectos, la invención proporciona una forma de dosificación rápidamente dispersable, es decir bucodispersable, y su administración para el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que responden terapéuticamente a la oxcarbazepina. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable comprende una matriz bucodispersable unida impresa tridimensionalmente porosa que comprende partículas que contienen el fármaco de OXC y el material crudo que comprende al menos un disgregante, al menos un tensioactivo y al menos un aglutinante. El material crudo puede comprender además al menos un deslizante, al menos un edulcorante y/o al menos un aromatizante.

La matriz se forma por la deposición de un fluido de impresión en un polvo, por lo que las partículas de polvo se unen mediante un aglutinante. La matriz es porosa con una densidad aparente global, un tiempo de disgregación (dispersión) en el fluido acuoso, un tiempo de disolución en el fluido acuoso y un contenido de humedad definidos. La matriz proporciona un equilibrio de dureza suficiente, baja friabilidad y tiempo de dispersión extremadamente rápido en un pequeño volumen de líquido acuoso.

En algunas realizaciones, la OXC se presenta en forma cristalina. Se contemplan todos los polimorfos de la misma. La cristalinidad de la OXC o cualquier otro material se puede determinar mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) para determinar la presencia de material amorfo. En algunas realizaciones, la OXC se presenta en forma amorfa en el polvo crudo o en la matriz.

La invención proporciona también una forma de dosificación bucodispersable que comprende una matriz impresa tridimensionalmente que comprende unido edulcorante, aglutinante, disgregante, tensioactivo y partículas que contienen el fármaco de OXC, en donde el aglutinante se une a la matriz. La matriz generalmente no está unida por la propia OXC. El fluido de impresión no disuelve ninguna cantidad sustancial de OXC durante un proceso de impresión tridimensional.

Un aspecto de la invención proporciona una matriz impresa tridimensionalmente bucodispersable que comprende: OXC, al menos un edulcorante, al menos un aglutinante, al menos un disgregante, al menos un tensioactivo, y al menos un deslizante; en donde la matriz comprende partículas unidas mediante el aglutinante; la matriz es porosa y no comprimida; la matriz se dispersa en menos de 15 segundos en un volumen de 15 ml de fluido acuoso; la OXC se incluye en las partículas que contiene el fármaco que comprenden pequeñas partículas de OXC y al menos un excipiente farmacéutico como vehículo; y el contenido de OXC en la matriz varía del 35 al 60% en peso basado en el peso total de la matriz.

Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que: a) el al menos un tensioactivo se presenta en una cantidad que varía de 0,5 a 7,0% en peso basado en el peso final de la forma de dosificación; b) el al menos un edulcorante se presenta en una cantidad que varía de 0,01 a 2,0% basado en el peso final de la forma de dosificación; c) el al menos un aglutinante se presenta en una cantidad que varía de 5 a 15% basado en el peso final de la forma de dosificación; d) el al menos un disgregante se presenta en una cantidad que varía de 10 a 30% basado en el peso final de la forma de dosificación; y/o e) el al menos un deslizante se presenta en una cantidad que varía de 0 a 2% basado en el peso final de la forma de dosificación.

Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que: a) la dureza de la matriz varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 kilopondios (Kp), de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 Kp; b) la matriz se dispersa en 10 segundos o menos cuando se coloca en 15 ml de agua o en saliva; c) el aglutinante se introduce en la matriz por medio de un fluido de impresión utilizado para formar la matriz; d) el aglutinante se introduce en la matriz por medio de un polvo crudo utilizado para formar la matriz; e) la matriz comprende aproximadamente de 150 mg a aproximadamente 600 mg de OXC; f) la matriz comprende de 10 a 40 capas incrementales impresas; g) el grosor (altura) de un capa incremental varía de 0,015 a 0,036 cm (0,006 a 0,014 pulgadas) o de 0,020 a 0,030 cm (0,008 a 0,012 pulgadas); h) la matriz es porosa y no comprimida.

Las partículas que contienen el fármaco comprenden OXC y al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco excipientes farmacéuticos. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprenden OXC, al menos un aglutinante, al menos un tensioactivo, y al menos un disgregante. Las partículas que contienen el fármaco pueden comprender además un edulcorante/aromatizante. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprenden OXC, al menos dos aglutinantes, al menos un tensioactivo, y al menos un disgregante.

Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que: a) el contenido de partículas que contienen el fármaco en la matriz varía generalmente del 55 al 85% en peso, del 60 al 80% en peso o del 65 al 70% en peso basado en el peso total de la matriz en la forma de dosificación final; b) las partículas que contienen el fármaco comprenden disgregante, aglutinante, tensioactivo y partículas nativas de OXC; c) el contenido de partículas nativas de OXC en las partículas que contienen el fármaco varía del 55 al 85% en peso, del 60 al 80% en peso o del 65 al 70% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; d) el contenido de disgregante en las partículas que contienen el fármaco varía de 0 a 30%, de 1 a 15%, o de 2 a 5% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; e) el contenido de aglutinante en las partículas que contienen el fármaco varía de 0 a 10%, de 1 a 7%, o de 2 a 5% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; f) el contenido de tensioactivo en las partículas que contienen el fármaco varía de 0 a 10%, de 1 a 5%, o de

1,4 a 4,2% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; g) las partículas que contienen el fármaco se fabrican mediante granulación húmeda.

5 Las partículas que contienen el fármaco tienen un tamaño de partícula promedio, medio o mediano en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 micras, de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 micras, de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 micras, de aproximadamente 60 a aproximadamente 250 micras, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 micras, o de aproximadamente 75 a aproximadamente 250 micras.

10 En algunas realizaciones, las partículas nativas de OXC tienen un tamaño de partícula promedio, medio o mediano en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 micras, de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 micras, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 micras, de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 micras, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 micras, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micras, de aproximadamente 2 a aproximadamente 14 micras, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 micras, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 micras, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 micras o de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 micras. En algunas realizaciones, las partículas nativas de OXC tienen una distribución de tamaño de partícula con un Dv90 de menos de aproximadamente 100 micras, un Dv90 de menos de aproximadamente 90 micras, un Dv90 de menos de aproximadamente 75 micras, un Dv90 de menos de aproximadamente 50 micras, y/o tienen un Dv50 de menos de aproximadamente 75 micras, un Dv50 de menos de aproximadamente 50 micras, un Dv50 de menos de aproximadamente 40 micras, un Dv50 de menos de aproximadamente 30 micras, un Dv50 de menos de aproximadamente 20 micras, un Dv50 de menos de aproximadamente 10 micras, un Dv50 de menos de aproximadamente 5 micras, un Dv50 de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 micras, un Dv50 de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 micras, un Dv50 de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micras, un Dv50 de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micras y/o tienen un Dv10 de menos de aproximadamente 30 micras, un Dv10 de menos de aproximadamente 20 micras, un Dv10 de menos de aproximadamente 10 micras, un Dv10 de menos de aproximadamente 5 micras, un Dv10 de menos de aproximadamente 1 micra. Todas las combinaciones de estos valores e intervalos de Dv10, Dv50 y Dv90 están contempladas. La distribución de tamaño de partícula nativa y/o distribución de tamaño de partícula efectiva puede ser monomodal, bimodal o multimodal. La OXC se puede presentar como una mezcla de dos o más polvos de fármacos nativos diferentes teniendo cada uno su distribución de tamaño de partícula nativa propia y/o método de preparación propio. Las partículas que contienen el fármaco se pueden presentar como una mezcla de dos o más polvos diferentes teniendo cada uno su distribución de tamaño de partícula efectivo propia y/o método de preparación propio. En algunas realizaciones, la OXC comprende una primera forma molida y una segunda forma micronizada. La cantidad de la primera forma puede variar de 0 a 25% en peso, de 10 a 15% en peso o de 13 a 15% en peso, y la cantidad de la segunda forma puede variar de 100 a 75% en peso, de 90 a 85% en peso, o de 97 a 85% en peso respectivamente.

35 Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en la que la matriz comprende aproximadamente de 150 a aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1050 mg o aproximadamente 1200 mg de OXC.

40 La matriz se dispersa (disgrega) rápidamente en una pequeña cantidad de fluido acuoso. Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en la que la matriz se dispersa en aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, aproximadamente 15 segundos o menos, aproximadamente 10 segundos o menos, o aproximadamente 5 segundos o menos cuando se colocan en una pequeña cantidad de fluido acuoso. En algunas realizaciones, el tiempo de disgregación se determina según la norma USP <701>.

45 Se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno que responde terapéuticamente a la OXC. El método comprende la administración diaria de una, dos o tres formas de dosificación de la invención a un sujeto que lo necesite durante un período de tratamiento que dura días, semanas o meses, reduciendo o eliminando así uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno. Una forma de dosificación 3DP que comprende una dosis de aproximadamente 150 a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 150 a aproximadamente 600 mg se puede administrar dos veces al día durante un periodo de tratamiento.

50 También se proporciona un método para preparar una forma de dosificación bucodispersable. El método comprende formar una matriz porosa no comprimida como se describe en la presente memoria mediante la formación de capas incrementales de polvos y la deposición de fluido de impresión en cada capa incremental para unir disgregante, aglutinante, tensioactivo, deslizante, edulcorante y las partículas de OXC que contienen el fármaco en una matriz porosa no comprimida rápidamente bucodispersable.

55 La invención incluye todas las combinaciones de los aspectos, realizaciones y subrealizaciones descritas en la presente memoria.

**Breve descripción de las figuras**

Las siguientes figuras forman parte de la presente descripción y describen ejemplos de realizaciones de la invención reivindicada. El experto en la técnica podrá, a la luz de estas figuras y la descripción de la presente memoria, practicar la invención sin experimentación excesiva.

- 5 La figura 1 representa un alzado frontal seccional de una forma de dosificación bucodispersable hecha de una matriz impresa tridimensionalmente que comprende capas incrementales formadas secuencialmente de material crudo unido.

La figura 2 representa un alzado frontal seccional de una realización alternativa de una forma de dosificación bucodispersable hecha de una matriz impresa tridimensionalmente.

- 10 Las figuras 3A-3E representan varios patrones de impresión diferentes que se pueden utilizar para aplicar fluido de impresión a las capas de polvo incrementales.

La figura 4A representa un alzado frontal seccional de una realización alternativa de una forma de dosificación bucodispersable hecha de una matriz impresa tridimensionalmente.

La figura 4B representa una vista en perspectiva de la forma de dosificación de la figura 4A.

15 **Descripción detallada de la invención**

- Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, el término oxcarbazepina (OXC) se refiere al fármaco en la forma no derivatizada (10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida) o derivatizada. La Oxcarbazepina está disponible en Jubilant Life Sciences (Nanjangug, Mysore, Karnataka, India), CTX Life Sciences Pvt. Ltd. (Sachin, Surat, Gujarat, India), Trifarma S.p.A (Milano, Italy) y Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A (Montecchio Maggiore-Vicenza, Italy). La OXC se puede presentar en forma cristalina o amorfa. Los polimorfos de la oxcarbazepina se han reconocido recientemente (por ejemplo, en J. Pharm Sci 99 (2) 2010: 794-803) y se considera que están dentro del alcance del término oxcarbazepina.

- 20 Como se utiliza en la presente memoria, "partículas nativas" se refieren a partículas de un compuesto sin ningún otro componente añadido, es decir, partículas nativas de OXC son partículas que contienen OXC, en donde las partículas no contienen ningún excipiente(s) añadido. "Partículas que contienen el fármaco" se refiere a partículas preformadas que comprenden "partículas nativas de OXC" y uno o más excipientes. Las partículas que contienen el fármaco son necesariamente de mayor tamaño que las partículas nativas. Las partículas que contienen el fármaco pueden ser gránulos, perlas, pastillas u otras partículas o aglomerados de ingeniería que de otro modo incorporan las partículas del fármaco primarias más pequeñas y pueden resistir la manipulación del polvo convencional para el flujo y transferencia.

- 25 Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, "tamaño de partícula" y "tamaño de partícula real" se refiere al tamaño de partícula de un compuesto sin ningún otro componente(s) añadido, es decir, el tamaño de partícula de las partículas nativas de OXC, o se refiere al tamaño de partícula de las partículas que contienen el fármaco.

- 30 La presente invención proporciona una forma de dosificación rápidamente bucodispersable que comprende partículas que contienen el fármaco que comprenden la OXC y uno o más excipientes farmacéuticos. La forma de dosificación comprende una matriz no comprimida de partículas unidas por un aglutinante. La matriz comprende partículas que contienen el fármaco, disgregante, aglutinante, tensioactivo, deslizante, edulcorante y glicerina. La matriz es porosa y se dispersa en menos de 20 segundos cuando se coloca en una pequeña cantidad de agua.

- 35 El impacto del tamaño de partícula de OXC sobre las características de una forma de dosificación bucodispersable 3DP se evaluó mezclando directamente OXC con otros excipientes para formar el material en polvo utilizado para la impresión. Se determinó que los lotes con un tamaño de partícula muy pequeño, por ejemplo, un tamaño de partícula medio > 10 micras, producían formas de dosificación con superficies inaceptablemente rugosas y baja dureza (inaceptablemente baja). Los lotes con tamaño de partícula medio grande, es decir, 40-50 micras, produjeron una mejor textura superficial y dureza; sin embargo, esas partículas son sustancialmente más grandes de lo deseado para la administración oral.

- 40 Las partículas de OXC que contienen el fármaco de la invención se prepararon utilizando OXC de pequeño tamaño de partícula, disgregante, aglutinante y deslizante. Las partículas de la invención se prepararon por granulación húmeda según el Ejemplo 1. La granulación húmeda puede realizarse en un mezclador de bajo cizallamiento, por ejemplo, un mezclador planetario, o un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, un mezclador GMX. Las partículas comparativas que contienen el fármaco se prepararon por granulación seca con compactación por rodillo.

- 45 La relación entre el tamaño de partícula efectivo y el tamaño de partícula nativa del fármaco variará según la distribución de tamaño de partícula media, mediana, promedio respectivo o D50: cuanto menor sea el tamaño de partícula nativa y mayor el tamaño de partícula efectivo, mayor será la relación, y *viceversa*. Por ejemplo, si el

5 tamaño de partícula nativa promedio es tal que el 90%-100% del fármaco es < 10 micras, entonces la relación del tamaño efectivo de partícula al tamaño de partícula nativa podría estar en el intervalo de 10:1 a 200:1. Del mismo modo, si el tamaño promedio de partícula nativa es tal que el 20% NMT del fármaco es < 32 micras, el 40-70% del fármaco es < 63 micras, el 70-95% del fármaco es < 125 micras, y el 100% o el fármaco es < 250 miras, entonces la  
 10 relación entre el tamaño de partícula efectivo y el tamaño de partícula nativa podría estar en el intervalo de > 1:1 a aproximadamente 10:1. En consecuencia, la relación puede estar en el intervalo de > 1:1 a aproximadamente 200:1, o 2:1 a 100:1, o 3:1 a 50:1. Se contempla el uso de más de un grado de fármaco nativo, que puede comprender una o más distribuciones de tamaño de partículas nativas. En algunas realizaciones que tienen más de un grado de fármaco nativo, se pueden utilizar más de una relación de tamaño de partícula efectivo a tamaño de partícula de  
 15 fármaco nativo para describir los tamaños de partícula relativos. En algunas realizaciones, hay una primera relación de tamaño de partícula efectivo a tamaño de partícula nativa de > 1:1 a 5:1 con respecto a una primera API nativa, y una segunda relación de tamaño de partícula efectivo a tamaño de partícula nativa de 20:1 a 50:1 con respecto a una segunda API nativa.

15 Después, las formas de dosificación impresas tridimensionalmente (3DP) que comprenden varias partículas diferentes que contiene el fármaco de OXC se prepararon según el Ejemplo 3. Las formas de dosificación de 3DP resultantes se evaluaron para la dureza, tiempo de dispersión y friabilidad para determinar cuál de los fármacos que contienen las partículas proporcionaron formas de dosificación bucodispersables 3DP adecuadas con tiempos de dispersión muy rápidos, dureza adecuada y friabilidad mínima. Se determinó que solo las partículas que contenían el fármaco hechas por granulación húmeda, preferiblemente granulación húmeda de alto cizallamiento, proporcionaban  
 20 formas de dosificación 3DP que cumplían estos estrictos criterios de rendimiento. Ninguna de las formulaciones comparativas hechas por granulación seca proporcionó formas de dosificación 3DP que cumplían con estos estrictos criterios de rendimiento. Este hallazgo es bastante inesperado, ya que las composiciones de las partículas comparativas que contienen el fármaco son las mismas que las de las partículas de la invención que contienen el fármaco.

25 La relación en peso de la OXC a otros excipientes en las partículas que contienen el fármaco puede variar; sin embargo, hacerlo tendrá un impacto sobre la dureza, el tiempo de dispersión, la friabilidad, el tamaño de la forma de dosificación y la dosis del fármaco en la forma de dosificación. Si el contenido de excipiente en las partículas que contienen el fármaco es demasiado bajo, se sacrifica el rendimiento de la forma de dosificación. Si el contenido de excipiente en las partículas que contienen el fármaco es demasiado alto, el tamaño de la forma de dosificación debe  
 30 aumentarse sustancialmente para incluir una dosis adecuada de OXC en el mismo, lo que hace extremadamente difícil preparar formas de dosificación de tamaño razonable que contengan altas cantidades de OXC.

Las partículas que contienen el fármaco, especialmente los gránulos preparados por granulación húmeda, se pueden utilizar para preparar matrices 3DP rápidamente dispersables que comprenden OXC que tienen una dureza en el intervalo de 1-3 KP y un tiempo de dispersión en agua de 15 segundos o menos, o 10 segundos o menos. Las  
 35 partículas que contienen el fármaco adecuadas comprenden de 65 a 70% en peso de OXC, de 21,5 a 23% en peso de diluyente/disgregante, por ejemplo, celulosa microcristalina, de 3 a 5% en peso de superdisgregante, por ejemplo, croscarmelosa, de 1 a 4,5% en peso de tensioactivo, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, y de 2,5 a 5% de aglutinante, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las partículas que contienen el fármaco producidas por granulación húmeda de alto cizallamiento tenían un  $Dv_{0,5}$  de aproximadamente 60-100 micras.

40 Se ha determinado que la inclusión de un tensioactivo en el fluido de impresión, polvo crudo y partículas que contienen el fármaco ayuda a asegurar una rápida dispersión de la forma de dosificación 3DP cuando se coloca en una cantidad mínima de agua. El tensioactivo sirve para mejorar la humectación de las partículas. El tensioactivo solo necesita estar presente en una cantidad suficiente para mejorar la dispersión en comparación con otra forma de dosificación 3DP que excluya el tensioactivo. Sin embargo, si el tensioactivo está presente en una cantidad  
 45 demasiado alta, afectará negativamente la sensación en la boca, el rendimiento y/o las propiedades físicas de la forma de dosificación. El tensioactivo puede incluirse en el gránulo que contiene el fármaco, el polvo crudo y/o el fluido de impresión. En algunas realizaciones, la cantidad total de tensioactivo presente en las partículas que contienen el fármaco varía de aproximadamente 0-5%, > 0-5%, 1-4,2%, 2-3% en peso basado en el peso de las partículas que contienen el fármaco. En algunas realizaciones, la cantidad de tensioactivo presente en el polvo  
 50 crudo, excluyendo las partículas que contienen el fármaco, varía de aproximadamente 0-5%, > 0-5%, 1-4,2%, 2-3% en peso basado en el peso del polvo crudo.

La forma de dosificación rápidamente dispersable puede dispersarse (disgregarse) en aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, aproximadamente 15 segundos o menos, aproximadamente 10 segundos o menos, aproximadamente 5 segundos o menos, aproximadamente 4 segundos o menos, o aproximadamente 3,5 segundos o menos cuando se colocan en un pequeño volumen de fluido acuoso, tal como saliva, fluido gástrico y/o un sorbo de agua. En algunas realizaciones, el tiempo de dispersión (disgregación) se mide en un pequeño volumen de 20 ml o menos, 15 ml o menos, 10 ml o menos, 5 ml o menos, 3 ml o menos y al menos 1 ml de un fluido acuoso. En algunas realizaciones, el tiempo de disgregación se determina según la norma USP <701>.

60 El pequeño volumen de fluido acuoso puede ser un sorbo tal como un volumen de 50 ml o menos, 40 ml o menos, 30 ml o menos, 20 ml o menos, 10 ml o menos, 5 ml o menos, 2,5 ml o menos o 1 ml o menos. El pequeño volumen

puede ser al menos 0,1 ml, al menos 0,25 ml, al menos 0,5 ml, al menos 0,75 ml, al menos 1 ml, al menos 1,5 ml o al menos 2 ml. Todas las combinaciones posibles de estos volúmenes están contempladas. Los intervalos adecuados para el volumen pequeño incluyen 0,1 a 50 ml, 0,1 a 40 ml, 0,1 a 30 ml, 0,1 a 20 ml, 0,1 a 10 ml, 0,2 a 10 ml, 0,3 a 10 ml, 0,5 a 10 ml, 1 a 10 ml, 5 a 10 ml, 1 a 7,5 ml, 1 a 5 ml, 0,5 a 3 ml, u otros de dichos intervalos. Preferiblemente, el sorbo es aproximadamente 15 ml (una cucharada) de agua. Preferiblemente un sorbo es aproximadamente de 2 a aproximadamente 30 ml, aproximadamente de 10 a aproximadamente 15 ml (una cucharada) o aproximadamente 13 ml de agua (fluido).

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende no más del 10% en peso, no más del 7,5% en peso, no más del 5% en peso, no más del 4% en peso, no más del 3% en peso, no más del 2,5% en peso, no más del 2% en peso o no más del 1,5% en peso de humedad como se determinó por pérdida por secado (LOD) a 120°C. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende al menos 0,1% en peso, al menos 0,2% en peso, al menos 0,5% en peso, al menos 0,75% en peso, al menos 1% en peso, al menos 1,5% en peso, al menos 2% en peso, al menos 2,5% en peso, al menos 3% en peso, al menos 4% en peso o al menos 5% en peso de humedad como se determinó por pérdida por secado a 120°C. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende de 0,1 a 10% en peso, de 0,2 a 7,5% en peso, de 0,25 a 5% en peso, de 0,5 a 4% en peso o de 0,75 a 2% en peso de humedad.

En algunas realizaciones, la dureza global (según lo determinado por un ensayo de fuerza de rotura de tabletas según la norma USP <127>) de la matriz varía de aproximadamente 0,5 kilopondios (Kp) a aproximadamente 5 Kp o de aproximadamente 1 Kp a aproximadamente 3 Kp. En algunas realizaciones, la dureza global es al menos de 1,0 Kp, al menos 1,5 Kp o al menos 2 Kp. En algunas realizaciones, la dureza global no es más de 5 Kp, no más de 4 Kp o no más de 3 Kp.

El término friabilidad es la tendencia de la matriz a perder material de sus bordes y superficies exteriores tras una ofensa mecánica. La friabilidad se reduce al aumentar la dureza. En algunas realizaciones, la forma de dosificación posee una friabilidad de menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10% como se determina según la norma USP <1216> y como se describe además a continuación.

En algunas realizaciones, la porosidad de la matriz varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% del volumen de la forma de dosificación.

En algunas realizaciones, la densidad aparente de la matriz (según lo determinado por la medición del peso y las dimensiones y cálculo) varía de 150 (mg/mL) a aproximadamente 1300 (mg/mL), 200-1000 (mg/mL), o de aproximadamente 300 (mg/mL) a aproximadamente 700 (mg/mL).

La forma de dosificación rápidamente dispersable de la invención se hace por un proceso de impresión tridimensional (3DP). Los conjuntos de equipos adecuados para la impresión tridimensional de artículos están disponibles comercialmente o ya están en uso: Massachusetts Institute of Technology Three-Dimensional Printing Laboratory (Cambridge, MA), Z Corporation's 3DP y HD3DP™ systems (Burlington, MA), The Ex One Company, L.L.C. (Irwin, PA), Soligen (Northridge, CA), Specific Surface Corporation (Franklin, MA), TDK Corporation (Chiba-ken, Japan), Therics L.L.C. (Akron, OH, ahora una parte de Integra Lifesciences), Phoenix Analysis & Design Technologies (Tempe, AZ), Stratasy, Inc.'s Dimension™ system (Eden Prairie, MN), Objet Geometries (Billerica, MA o Rehovot, Israel), Xpress3D (Minneapolis, MN), y 3D Systems' Invision™ system (Valencia, CA). Otros sistemas 3DP adecuados se describen en los documentos de U.S. n.º 20080281019, n.º 20080277823, n.º 20080275181, n.º 20080269940, n.º 20080269939, n.º 20080259434, n.º 20080241404, n.º 20080231645, n.º 20080229961, n.º 20080211132, n.º 20080192074, n.º 20080180509, n.º 20080138515, n.º 20080124464, n.º 20080121172, n.º 20080121130, n.º 20080118655, n.º 20080110395, n.º 20080105144, n.º 20080068416, n.º 20080062214, n.º 20080042321, n.º 20070289705, n.º 20070259010, n.º 20070252871, n.º 20070195150, n.º 20070188549, n.º 20070187508, n.º 20070182799, n.º 20070182782, n.º 20060268057, n.º 20060268044, n.º 20060230970, n.º 20060141145, n.º 20060127153, n.º 20060111807, n.º 20060110443, n.º 20060099287, n.º 20060077241, n.º 20060035034, n.º 20060030964, n.º 20050247216, n.º 20050204939, n.º 20050179721, n.º 20050104241, n.º 20050069784, n.º 20050061241, n.º 20050059757, n.º 20040265413, n.º 20040262797, n.º 20040252174, n.º 20040243133, n.º 20040225398, n.º 20040183796, n.º 20040145781, n.º 20040145628, n.º 20040143359, n.º 20040141043, n.º 20040141030, n.º 20040141025, n.º 20040141024, n.º 20040118309, n.º 20040112523, n.º 20040012112, n.º 20040005360, n.º 20040005182, n.º 20040004653, n.º 20040004303, n.º 20040003741, n.º 20040003738, n.º 20030198677, n.º 20030143268, n.º 20020125592, n.º 20020114652, n.º 20020079601, n.º 20020064745, n.º 20020033548, n.º 20020015728, n.º 20010028471, y n.º 20010017085; los documentos de patente de EE. UU. n.º 5,490,962, n.º 5,204,055, n.º 5,121,329, n.º 5,127,037, n.º 5,252,264, n.º 5,340,656, n.º 5,387,380, n.º 5,490,882, n.º 5,518,680, n.º 5,717,599, n.º 5,851,465, n.º 5,869,170, n.º 5,879,489, n.º 5,934,343, n.º 5,940,674, n.º 6,007,318, n.º 6,146,567, n.º 6,165,406, n.º 6,193,923, n.º 6,200,508, n.º 6,213,168, n.º 6,336,480, n.º 6,363,606, n.º 6,375,874, n.º 6,508,971, n.º 6,530,958, n.º 6,547,994, n.º 6,596,224, n.º 6,772,026, n.º 6,850,334, n.º 6,905,645, n.º 6,945,638, n.º 6,989,115, n.º 7,220,380, n.º 7,291,002, n.º 7,365,129, n.º 7,435,368, n.º 7,455,804, n.º 7,828,022, n.º 8,017,055; las publicaciones Internacionales PCT n.º WO 00/26026, n.º WO 98/043762, n.º WO 95/034468, n.º WO 95/011007; y la Patente Europea n.º 1,631,440, que emplea un sistema cilíndrico (radial o polar) basado en coordenadas debido a su construcción.

El proceso 3DP descrito en la presente memoria requiere un sistema de capas de polvo que forma una capa de polvo y un sistema de impresión que aplica un fluido de impresión a la capa de polvo según un patrón predeterminado, formando así una capa impresa incremental. El fluido de impresión sirve para formar partículas de polvo unidas, es decir, partículas que están adheridas entre sí por uno o más excipientes farmacéuticos y/o uno o más ingredientes activos. Las capas impresas incrementales se forman una encima de otra para construir verticalmente la forma de dosificación de la invención, formando así una forma de dosificación que comprende varias capas impresas incrementales. El proceso de extender el polvo y depositar las gotas se repite hasta que se complete el número deseado de capas para la forma de dosificación. Las capas incrementales se adhieren entre sí debido al sangrado del fluido de impresión de una capa a otra capa adyacente, de modo que uno o más excipientes y/o uno o más ingredientes activos se adhieren a ambas capas adyacentes. Una vez completada la estructura tridimensional inicial, el fluido de impresión residual se elimina o reduce en la forma de dosificación mediante secado. La evaporación del disolvente durante el proceso de secado deja una matriz que tiene una arquitectura tridimensional que comprende las partículas de material crudo unidas por aglutinante solidificado y/u otros componentes que incluyen uno o más ingredientes activos y/o cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional.

El proceso de impresión tridimensional se realiza normalmente a temperatura ambiente. El proceso puede utilizar una variedad de fluidos de impresión, incluyendo disolventes orgánicos y acuosos biológicamente compatibles. El proceso es aditivo, por lo que las características microscópicas se incorporan capa por capa, lo que permite construir una amplia gama de arquitecturas posibles con precisión en una escala sub-milimétrica. Utilizando la impresión tridimensional para controlar simultáneamente tanto las características microscópicas como la forma macroscópica, se obtienen los sistemas únicos de administración de fármacos de la presente invención.

Un conjunto de impresión particularmente adecuado para la impresión tridimensional de la forma de dosificación instantánea se describe en la Solicitud U.S. n.º 61/696,839, presentada el 5 de septiembre, 2012, la descripción de dicho conjunto de impresión se incorpora en la presente memoria por referencia. El conjunto incluye módulos de construcción que tienen cada uno una plataforma ajustable en altura incremental dispuesta dentro de una cavidad de los módulos de construcción, un sistema de capas de polvo, un sistema de impresión, un sistema de eliminación de fluido de impresión y un sistema de manejo de formas de dosificación.

En general, se utilizan al menos dos componentes en el proceso de impresión tridimensional utilizado para preparar la matriz de las formas de dosificación que se dispersan rápidamente. El primer componente es el material en polvo que se incluirá en las capas de polvo incrementales. El segundo componente es el fluido de impresión (en algunos casos, el fluido también puede contener un aglutinante) que es dispensado por un cabezal de impresión sobre la capa de polvo. En algunas realizaciones, el material en polvo se compone de polvo crudo que comprende varios excipientes y de partículas que contienen el fármaco que comprenden OXC y varios excipientes. Los excipientes en el polvo crudo pueden ser iguales o diferentes a los excipientes en las partículas que contienen el fármaco. En algunas realizaciones, uno o más excipientes en el polvo crudo son diferentes de uno o más excipientes en las partículas que contienen el fármaco.

Al menos un componente de la matriz debe servir como un "agente aglutinante" que une partículas de polvo crudo en la matriz tridimensional completa. El agente aglutinante produce adhesión entre partículas del polvo crudo y partículas que contienen el fármaco. Es esta adhesión la que permite que la forma de dosificación mantenga una forma fija (geometría) y mantenga sus características de dureza y friabilidad adecuadas para permitir la manipulación y el almacenamiento. La fuerza y el alcance de la unión depende de la proporción del agente de unión en la capa de polvo o disuelto en el disolvente, y es una función de la cantidad de fluido depositado. El término adhesión significa la unión o unión de partículas del material crudo entre sí o con partículas de otro material presente. Hay varias formas en que se puede incluir un agente aglutinante en la matriz. La invención contempla una combinación de una o de dos o más de estas formas diferentes.

En algunas realizaciones del método de preparación de la matriz, el agente aglutinante se presenta en el polvo crudo, las partículas que contienen el fármaco, el fluido de impresión, o una combinación o dos o tres de los mismos. Un agente aglutinante en el fluido de impresión puede ser igual o diferente a un agente aglutinante en el polvo crudo y/o partículas que contienen el fármaco.

El agente aglutinante puede ser un aglutinante farmacéuticamente aceptable. La inclusión de un "aglutinante" farmacéutico como agente aglutinante en el fluido de impresión dará como resultado una microestructura interna diferente de las formas de dosificación, particularmente el tamaño de poro, que la microestructura interna de una misma forma de dosificación que excluye el aglutinante en la solución de unión. Al imprimir, a medida que el disolvente se evapora, el aglutinante permanece como un residuo sólido, que ocupa un espacio vacío entre las partículas de polvo, por ejemplo, partículas de disgregantes o fármaco. La estructura resultante tendrá una mayor densidad en comparación con las pastillas fabricadas sin aglutinante en el fluido de impresión.

La invención proporciona un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente que comprende una matriz porosa sólida impresa tridimensionalmente que comprende un polvo crudo, un aglutinante y partículas que contienen el fármaco de OXC, comprendiendo el proceso: (a) proporcionar una mezcla en polvo de uno o más disgregantes, uno o más aglutinantes, uno o más edulcorantes, uno o más

humectantes, uno o más deslizantes y partículas que contienen el fármaco (que comprenden OXC y uno o más excipientes), junto con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional; (b) formar una capa incremental de la mezcla en polvo; (c) aplicar a la capa incremental gotitas de fluido de impresión según un patrón predeterminado para formar una capa incremental impresa; (d) repetir (b) y (c) un número predeterminado de veces, proporcionando así una matriz húmeda impresa tridimensionalmente; y (e) eliminar o reducir la cantidad de fluido de impresión en la matriz húmeda, proporcionando así una matriz porosa sólida impresa tridimensionalmente que tiene una composición, contenido de humedad, porosidad, densidad aparente global, dureza, tiempo de dispersión de la matriz, tiempo de disolución del fármaco *in vitro*, comportamiento de dispersión *in vitro*, comportamiento farmacocinético *in vivo*, estructura, grosor de la capa incremental, tamaño de partícula del fármaco, tamaño de partícula que contiene el fármaco, tamaño de partícula del disgregante, contenido de fármaco y/o friabilidad dentro de los intervalos especificados en la presente memoria.

La forma de dosificación de la presente invención puede conformarse adicionalmente según se desee para facilitar la colocación de la misma en la cavidad bucal de un sujeto. Una de tales realizaciones puede ser una forma de oblea, rosquilla, anillo, tubo, cubo, esferoide, elipsoide o caja rectangular.

La Figura 1 representa un alzado frontal seccional de una forma de dosificación bucodispersable (1) hecha de una matriz impresa tridimensionalmente que comprende capas incrementales formadas secuencialmente de material crudo unido (2-3). Las superficies exteriores (3) envuelven una porción media (2). Las superficies exteriores tienen una mayor dureza que la parte interior. Esta forma de dosificación está hecha por capas incrementales plurales impresas tridimensionalmente. La capa incremental inferior, que define la superficie inferior, y la capa incremental superior, que define la superficie superior, y las superficies circunferenciales (izquierda y derecha de la porción central) son más duras que la porción interior. El aumento de la dureza se logra mediante el uso de un nivel de saturación más alto, un mayor contenido de aglutinante o de cualquier otra manera descrita en la presente memoria. El aumento de la dureza en la periferia de las capas incrementales de la porción media se logra aumentando el nivel de saturación y/o el contenido del aglutinante en la periferia, pero no en el centro (porción no periférica) de las capas incrementales respectivas.

La Figura 2 representa un alzado frontal seccional de una realización alternativa de una forma de dosificación bucodispersable (5) hecha de una matriz impresa tridimensionalmente. La capa incremental inferior, que define la superficie inferior (8), y la capa incremental superior, que define la superficie superior (7) son más duras que la porción interior (6) que comprende varias capas incrementales. Las formas de dosificación (1) y (5) difieren principalmente en el proceso utilizado para imprimir las capas incrementales medias, las capas de (6) no tienen una periferia con mayor dureza.

Las Figuras 3A-3E representan la vista en planta superior de tres patrones de impresión diferentes que pueden utilizarse para preparar las capas incrementales impresas de una matriz bucodispersable 3DP de la invención. Aunque cada patrón de impresión se representa como circular, se puede utilizar prácticamente cualquier geometría, por ejemplo, círculo, óvalo, cuadrado, rectángulo, círculo oblongo, etc. La Figura 3A representa un primer patrón de impresión sólido en el que se utiliza sustancialmente el mismo nivel de saturación completo, pesado o superior en toda el área de impresión. La Figura 3B representa un segundo patrón de impresión sólido en el que se utiliza sustancialmente el mismo nivel de saturación medio, bajo, ligero o inferior en toda el área de impresión. Este segundo patrón sólido se conoce como un patrón de escala de grises ya que tiene un nivel de saturación reducido. La Figura 3C representa un patrón de impresión anular (hueco) en el que el fluido de impresión se aplica a la periferia del área de impresión, pero no hacia el centro del área de impresión. La Figura 3D representa una combinación de patrón de impresión anular y de escala de grises en el que el fluido de impresión se aplica a la periferia del área de impresión a un nivel de saturación más alto y hacia el centro del área de impresión a un nivel de saturación de escala de grises (reducida). La Figura 3E representa un patrón de impresión de indicum en el que se utiliza sustancialmente el mismo nivel de saturación en toda el área de impresión, excepto en la(s) región(es) de indicum en la que no se aplica fluido de impresión, formando así un indicum grabado en la superficie de la forma de dosificación final.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende (consiste esencialmente en o consiste en) los siguientes tipos de capas incrementales impresas: a) capas plurales del primer patrón de impresión sólido, y capas plurales de una combinación de patrón de impresión anular y en escala de grises; b) capas plurales del primer patrón de impresión sólido, capas plurales del patrón de impresión anular y capas plurales del patrón de impresión combinada anular y en escala de grises; c) capas plurales del primer patrón de impresión sólido, capas plurales del patrón de impresión anular, capas plurales del patrón de impresión combinada anular y en escala de grises, y capas plurales del patrón de impresión indicum; d) capas plurales del primer patrón de impresión sólido, capas plurales del patrón de impresión anular, capas plurales del patrón combinado de impresión anular y en escala de grises, capas plurales del primer patrón de impresión sólido y capas plurales del patrón de impresión indicum; e) capas plurales del primer patrón de impresión sólido, capas plurales del patrón de impresión en escala de grises y capas plurales del primer patrón de impresión sólido; f) capas plurales de patrón de impresión en escala de grises; g) capas plurales de combinación de patrón de impresión anular y en escala de grises; h) capas plurales del primer patrón de impresión sólido; i) capas plurales del primer patrón de impresión sólido y capas plurales del patrón de impresión anular; o j) capas plurales del primer patrón de impresión sólido, capas plurales de combinación de patrón de impresión anular y escala de grises, y capas plurales de patrón de impresión indicum.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende (consiste esencialmente en o consiste en) los siguientes tipos de capas incrementales agrupadas en secciones respectivas de la forma de dosificación: a) un primer extremo que comprende varias capas plurales del primer patrón de impresión sólido; una porción media que comprende capas plurales de patrón de impresión anular y capas plurales de combinación de patrón de impresión anular y en escala de grises; y un segundo extremo que comprende capas plurales de patrón de impresión indicum; b) un primer extremo que comprende capas plurales del primer patrón de impresión sólido; una porción media que comprende varias capas de combinación de patrón de impresión anular y en escala de grises; y un segundo extremo que comprende capas plurales del primer patrón de impresión sólido y/o capas plurales del patrón de impresión indicum; c) un primer extremo que comprende capas plurales del primer patrón de impresión sólido; una porción media que comprende capas plurales de patrón de impresión anular, capas plurales de combinación de patrón de impresión anular y escala de grises; y un segundo extremo que comprende capas plurales del primer patrón de impresión sólido y/o capas plurales del patrón de impresión indicum; o d) un primer extremo que comprende capas plurales del primer patrón de impresión sólido; una porción media que comprende grupos alternos de capas, en donde un grupo comprende capas plurales de patrón de impresión anular, y otro grupo comprende capas plurales de patrón de impresión de combinación anular y escala de grises; y un segundo extremo que comprende capas plurales del primer patrón de impresión sólido y/o capas plurales del patrón de impresión indicum.

La forma de dosificación también puede tener forma de rosquilla, anillo o tubo. La Figura 4A representa una forma de dosificación ejemplar en la que el núcleo de la forma de dosificación alrededor del eje vertical de la forma cilíndrica se ha separado o eliminado durante la fabricación de la forma de dosificación. El diámetro del orificio o agujero puede estar en el intervalo de 3-10 mm. En algunas realizaciones, el orificio se crea a través de una zona no impresa dentro de la forma de dosificación y alcanza al menos una superficie exterior de modo que se vacía el polvo no unido. La Figura 4B representa una vista en perspectiva de la forma de dosificación de la Figura 4A.

Las propiedades físicas de la forma de dosificación pueden controlarse variando el grosor incremental de la capa de polvo, la composición del polvo, la composición del fluido de impresión, el nivel de saturación del fluido de impresión (densidad de impresión) en una capa y la identidad y cantidad de los excipientes incluidos en la forma de dosificación, por ejemplo, identidad y cantidad de disgregante, aglutinante, edulcorante, tensioactivo. Estas variables muestran diferentes niveles de efecto sobre la dureza de la forma de dosificación, la densidad aparente, el tiempo de disgregación, el tiempo de disolución, la biodisponibilidad, el contenido de humedad, el sabor y la friabilidad. Se determinó que las variables efectivas resultantes incluyen, al menos, la cantidad de fármaco, la cantidad de disgregante, la cantidad de aglutinante, el grosor de la capa, la identidad de algunos componentes y la composición de las partículas que contienen el fármaco.

La impresión tridimensional puede tener descriptores espaciales en cada una de las tres direcciones diferentes, típicamente ortogonales. En la impresión tridimensional, el fluido puede depositarse en gotas o en unidades de fluido que se asemejan a gotas. Las gotas se pueden depositar en una sucesión que forma una línea correspondiente al movimiento del cabezal de impresión. El espacio entre esas gotas es el espacio de gota a gota. Después de completar una línea, otra línea puede depositarse adyacente a la línea depositada anteriormente y separarse de la línea depositada anteriormente por una distancia que es un espacio de línea a línea. Después de completar la impresión en una capa de polvo, se puede depositar otra capa de polvo, teniendo cada capa de polvo un espesor de capa. El espesor de la capa de polvo es el tercer descriptor.

En algunos casos, el espaciado de las gotas puede describirse en términos de la resolución del sistema de impresión, a menudo expresado como puntos por pulgada (dpi), que es el recíproco del espaciado de las gotas. Por ejemplo, las resoluciones de 300 y 600 dpi corresponden a espacios de gotas de aproximadamente 84,7 micras y aproximadamente 42,3 micras, respectivamente. El espaciado de gota a gota (dentro de una línea), o el espaciado de línea (espaciado de gotas de una línea a la siguiente), o cualquier otro espaciado de gotas se puede describir en términos de resolución expresada en dpi. En algunos casos, las instrucciones capa por capa para hacer las formas de dosificación pueden consistir en una serie de imágenes pixeladas caracterizadas por una resolución en puntos por pulgada en cada una de las dos direcciones lineales ortogonales. En algunos casos, estas imágenes pixeladas son imágenes monocromas de 1 bit, denominadas alternativamente imágenes binarias o de dos niveles en las que cada píxel contiene un bit de información (0 o 1) que puede representarse en blanco o negro en pantalla.

En algunos casos, la cantidad relativa de unión en regiones localizadas de la forma de dosificación se logra mediante "escala de grises" (es decir, el uso de un patrón de impresión en escala de grises) en el diseño de la forma de dosificación. En el caso de imágenes monocromas de 1 bit utilizadas para instrucciones de máquina, la escala de grises se logra cambiando el número de píxeles "negros" en relación con los píxeles "blancos" en una región elegida de una forma de dosificación, o en una capa elegida de una forma de dosificación, o a lo largo de una forma de dosificación. Cualquier otra región que pueda ser "sólida" utilizando todos los píxeles negros. En algunas realizaciones, el diseño de la forma de dosificación incluye un exterior "sólido" y un interior "en escala de grises". En algunas realizaciones, la escala de grises se puede lograr con píxeles negros igualmente espaciados entre los píxeles blancos para alcanzar una relación global de píxeles negros a blancos en la región en escala de grises. En otras realizaciones, la escala de grises se puede lograr con píxeles negros colocados aleatoriamente entre los píxeles blancos para lograr una relación global de píxeles negros a blancos en la región en escala de grises. En otras formas de realización más, la escala de grises se puede lograr con un patrón elegido (por ejemplo, líneas

paralelas, patrón hash, patrón de puntos) de píxeles negros entre píxeles blancos para lograr una relación global de píxeles negros a blancos en la región en escala de grises.

5 En la impresión tridimensional, un volumen vóxel o unidad puede definirse por un espaciado de gota a gota en la dirección de movimiento del eje rápido, por un espaciado de línea a línea en la dirección de movimiento del eje lento y por un espesor de una capa en la dirección vertical. Parte de este volumen unitario está ocupado por partículas de polvo, y el resto del volumen unitario es un espacio vacío que colectivamente tiene un volumen que es el volumen vacío.

10 El nivel de saturación (densidad de impresión) describe la cantidad de espacio vacío en el volumen de esta unidad que ocupa el líquido que se dispensa en una gota o unidad de fluido que se dedica a ese vóxel en particular. El nivel de saturación es la relación del volumen de fluido dispensado al volumen de espacio vacío en el vóxel. En general, en la impresión tridimensional, los niveles de saturación se pueden elegir para que sean ligeramente inferiores o iguales a 1,0, también expresados como 100%. Los niveles de saturación excesivamente bajos tienden a dar como resultado una integridad estructural deficiente. Los niveles de saturación excesivamente altos tienden a provocar un sangrado excesivo del líquido más allá de donde se depositó el líquido. En la presente forma de dosificación, el nivel de saturación durante la etapa de aplicar el fluido de impresión a una capa de polvo varía de aproximadamente el 15  
15 85% a aproximadamente 120%, aproximadamente 10% a aproximadamente 110%, aproximadamente 15% a aproximadamente 80%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50% o aproximadamente 15% a aproximadamente 35% en conjunto a través de la forma de dosificación, o de otra manera en regiones seleccionadas de la forma de dosificación.

20 Los dispositivos de impresión adecuados incluyen aquellos que tienen el cabezal de impresión de chorro continuo o aquellos que tienen un cabezal de impresión de caída bajo demanda. Un cabezal de impresión de chorro continuo proporciona un chorro continuo (pulverización) de gotas mientras deposita el fluido de impresión en una capa de polvo. Un cabezal de impresión de caída bajo demanda solo deposita gotitas de fluido de impresión en la capa de polvo si recibe una instrucción (demanda, comando operativo) para hacerlo. Un cabezal de impresión escanea (aplica fluido) a la superficie de la capa de polvo de izquierda a derecha a una velocidad predeterminada, por ejemplo, una velocidad de escaneo, para formar una línea de gotas. Una velocidad de escaneo alta dará como resultado un nivel de saturación más bajo y una velocidad de escaneo baja con un nivel de saturación más alto al comparar la deposición de fluido de impresión a un volumen constante por unidad de tiempo. Al considerar la situación en la que el aglutinante está presente en la solución de unión, un aumento en la velocidad de impresión de 30  
35 1,0 m/s a 2,0 m/s reduce a la mitad el volumen total de la solución de aglutinante depositada en las tabletas. A medida que aumenta la velocidad de impresión, disminuye la densidad aparente (teórica, calculada a partir del peso y las dimensiones de la tableta). También se observa una disminución simultánea en las dimensiones y el peso de las tabletas. Esta disminución se atribuye al hecho de que una disminución en el volumen total de gotas de aglutinante depositadas en el polvo da como resultado una disminución en la extensión de la solución de aglutinante que se extiende en el polvo. Como se esperaba, aumentar la velocidad de impresión también disminuye el tiempo de flash y la dureza y aumenta la friabilidad de las tabletas. Este resultado se obtiene porque la proporción de aglutinante disminuye en las tabletas a medida que aumenta la velocidad de impresión. Un aumento en la velocidad de impresión también aumenta el volumen vacío dentro de las tabletas, como lo ilustra el volumen porcentual de las tabletas penetradas por mercurio a 30 psi (% de intrusión).

40 Cuando se utiliza un cabezal de impresión de chorro continuo, el cabezal de impresión escanea a una velocidad de aproximadamente 0,5 a 3,0 m/s, y lo más preferiblemente a aproximadamente 1,75 m/s. Cuando se utiliza un cabezal de impresión por chorro de caída a demanda, el cabezal de impresión escanea a una velocidad de 0,1 a 1 m/s, lo más preferiblemente a aproximadamente 0,5 m/s.

45 El volumen de las gotas individuales se puede variar como se desee. Aumentando el volumen de la gota aumenta el nivel de saturación y disminuyendo el volumen de una gota disminuye el nivel de saturación cuando se compara la deposición de fluido de impresión a una velocidad de escaneo constante. Cuando se utiliza un cabezal de impresión de chorro continuo, el tamaño de las gotitas de fluido suministradas por el cabezal de impresión varía preferiblemente de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 150 µm de diámetro. Cuando se utiliza un cabezal de impresión bajo demanda, el tamaño de las gotas de fluido suministradas por el cabezal de impresión varía preferiblemente de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 500 µm de diámetro.

50 La velocidad de flujo del fluido suministrado por el cabezal de impresión se puede variar como se desee. Aumentando la velocidad de flujo aumentará el nivel de saturación y disminuyendo la velocidad de flujo disminuye el nivel de saturación cuando se compara la deposición de fluido de impresión a una velocidad de escaneo constante. Como se discute en la presente memoria, el cabezal de impresión deposita gotitas de fluido de impresión para formar líneas paralelas del mismo en la capa de polvo. Cuando se utiliza un cabezal de impresión de chorro continuo, el espacio entre líneas varía aproximadamente de 20 a aproximadamente 1000 µm, de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 µm, y preferiblemente de aproximadamente 100 a 200 µm. Cuando se utiliza un cabezal de impresión de chorro de caída por demanda, el espacio entre líneas varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 µm, de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 µm, o preferiblemente son de 55  
60 aproximadamente 500 a 750 µm.

- El sistema de capas de polvo y la plataforma de altura ajustable cooperan para formar capas delgadas de polvo en los módulos de construcción. El grosor total (altura) de la forma de dosificación dependerá del número y grosor de las capas incrementales. El número de capas incrementales impresas varía típicamente de 5 a 50. Una matriz típicamente comprenderá (consiste esencialmente en o consiste en) de 20 a 50, 20 a 40, 30 a 40 o 30 a 35 capas incrementales impresas. La sección "final" de una forma de dosificación comprenderá típicamente de 1 a 10, 1 a 7, 2 a 7, o 4 a 6 capas incrementales impresas. Una sección final con un indicum comprenderá típicamente de 2 a 10, de 2 a 7 o de 4 a 7 capas incrementales impresas. El equilibrio de las capas incrementales impresas comprenderá la porción media, con respecto a la altura vertical, de la forma de dosificación. La porción media comprenderá típicamente de 5 a 40, de 10 a 30, de 10 a 20 o de 20 a 30 capas incrementales impresas.
- Las capas incrementales son de una altura predeterminada (grosor vertical), que generalmente varía de 0,013 a 0,038 cm (0,005 a 0,015 pulgadas), de 0,020 a 0,030 cm (0,008 a 0,012 pulgadas), de 0,023 a 0,028 cm (0,009 a 0,011 pulgadas), 100-300  $\mu\text{m}$ , 100-500  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . A medida que se utilizan capas incrementales más gruesas, se debe depositar una cantidad cada vez mayor de fluido de impresión en esa capa para garantizar una unión adecuada tanto dentro del plano de la capa como capa a capa. Por el contrario, para una capa incremental más delgada, se debe depositar una cantidad menor de fluido de impresión para obtener el mismo grado de unión. Para una cantidad dada de fluido de impresión depositado por capa, utilizando un espesor de capa más grande se reducirá (empeorará) la manejabilidad de la forma de dosificación y reducirá (mejorará) el tiempo de dispersión. Si se utiliza una capa demasiado gruesa para una cantidad dada de fluido, se pueden formar defectos laminares que provocan que la forma de dosificación se fracture fácilmente a lo largo del plano de las capas (delaminación), o la forma de dosificación en sí misma puede no tener la resistencia adecuada para manejarla del todo. En algunas realizaciones, el grosor de las capas incrementales varía de 100-400 micras, 150-300 micras o 200-250 micras. En una realización preferida, el espesor de la capa es de 200 micras. En otra realización preferida, el espesor de la capa es de 250 micras.
- Las formas de dosificación producidas por el proceso 3DP descrito en la presente memoria varían en tamaño según el contenido de OXC y las respectivas partículas que contienen el fármaco. Para minimizar el tamaño de la forma de dosificación, se debe maximizar el contenido de partículas que contienen el fármaco y se debe maximizar el contenido de OXC en las partículas que contienen el fármaco; sin embargo, como se describe en la presente memoria, la forma de dosificación resultante debe poseer una dureza suficiente y un tiempo de dispersión muy rápido. Cuando el contenido de OXC en las partículas que contienen el fármaco está en el intervalo de 65-70% en peso, y el contenido de partículas que contienen el fármaco en la matriz es de aproximadamente 60%, una matriz que tiene una dosis de 150 mg de OXC puede pesar aproximadamente 380-390 mg, una matriz que tiene una dosis de 300 mg de OXC puede pesar aproximadamente 770-780 mg, y una matriz que tiene una dosis de 600 mg puede pesar aproximadamente 1540-1560 mg. Por consiguiente, si la matriz comprende un porcentaje más alto de partículas que contienen el fármaco o si se emplean partículas que contienen el fármaco que tienen un porcentaje más alto de OXC, el peso de la forma de dosificación puede reducirse correspondientemente y *viceversa*.
- Se pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en el material en polvo crudo y/o el fluido de impresión. Cada excipiente se puede seleccionar independientemente en cada caso de un excipiente soluble en agua, soluble en fluido acuoso, parcialmente soluble en agua, parcialmente soluble en fluido acuoso, insoluble en agua o insoluble en fluido acuoso según sea necesario para proporcionar la unión requerida de partícula a partícula en una matriz impresa.
- Se pueden emplear la mayoría de los excipientes farmacéuticamente aceptables, tanto moléculas pequeñas como polímeros, que permiten que un ingrediente farmacéuticamente activo se enrede libremente en una estructura porosa (una matriz de partículas unidas) que está sujeta a una rápida dispersión en presencia de un fluido acuoso apropiado, por ejemplo, saliva. Algunos de estos excipientes, adecuados para su uso en el proceso de impresión tridimensional de la invención, se enumeran en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Eds. A. Wade and P. J. Weller, Second Edition, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, London, 1994).
- Tipos adecuados de excipientes para la forma de dosificación incluyen aglutinante, disgregante, dispersante, edulcorante, deslizante, aromatizante, tensioactivo, humectante, conservante y diluyente. Aunque se pueden utilizar excipientes farmacéuticos convencionales, no siempre funcionan exactamente de la misma manera que con el proceso farmacéutico tradicional.
- Se pueden incluir uno o más aglutinantes en la matriz impresa. El aglutinante puede incluirse en el polvo crudo, partículas que contienen el fármaco y/o en el fluido de impresión dispensado a través del cabezal de impresión. El aglutinante se selecciona independientemente en cada caso. La adhesión de las partículas a y/o por el aglutinante se produce cuando el aglutinante entra en contacto con el aglutinante desde el cabezal de impresión o cuando está presente (es decir, soluble) en el fluido de impresión. El aglutinante es preferiblemente soluble en agua, soluble en fluido acuoso, parcialmente soluble en agua o parcialmente soluble en fluido acuoso. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende 0-10% en peso de aglutinante. En algunas realizaciones, el polvo crudo comprende > 0 a 50% en peso, de 10% a 45%, de 20% a 45%, 25-40%, 25-35% en peso de aglutinante. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprenden > 0 a 10%, de 2 a 10%, de 2 a 7% o de 2 a 5% en peso de aglutinante. En algunas realizaciones, la matriz impresa comprende > 0 a 50% en peso, de 10% a 45%,

de 20% a 45%, de 25-40% en peso de aglutinante. En algunas realizaciones, el aglutinante está ausente del fluido de impresión o ausente del material crudo.

5 Aglutinantes adecuados incluyen polímeros sintéticos solubles en agua, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metilcelulosa, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, eritritol, almidón pregelatinizado, almidón modificado, arabinogalactano. Aglutinantes preferidos incluyen polivinilpirrolidona (povidona), manitol, hidroxipropilcelulosa, o una combinación de los mismos.

Los siguientes materiales se consideran aglutinantes, a pesar de que muestran una unión de baja resistencia: lactosa secada por pulverización, fructosa, sacarosa, dextrosa, sorbitol, manitol, xilitol.

10 Se pueden incluir uno o más disgregantes en la matriz de impresión. Los disgregantes se pueden presentar en el polvo crudo y/o en las partículas que contienen el fármaco. Los disgregantes se seleccionan independientemente en cada caso. En algunas realizaciones, el polvo crudo comprende 3-20% en peso, 3-15% en peso, 4-12% en peso o 10-16% en peso de disgregante. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprenden 15-35% en peso, 20-30% en peso o 25-30% en peso de disgregante.

15 Disgregantes adecuados incluyen celulosa microcristalina (MCC), croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada), celulosa en polvo o una combinación de los mismos. Los disgregantes preferidos incluyen celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL® PH 101, una combinación de dos grados de celulosa microcristalina y croscarmelosa. Los grados adecuados de AVICEL® se resumen en la siguiente tabla. La forma de dosificación puede comprender uno o una combinación de los grados especificados. Se contemplan todas esas realizaciones que contienen grados individuales o una combinación de grados.

Grados de Producto	Tamaño de partícula nominal, µm	Humedad, %	Pérdida de densidad aparente, g/cc
Avicel DG	45	NMT 5,0	0,25-0,40
Avicel PH-101	50	3,0 a 5,0	0,26-0,31
Avicel PH-102	100	3,0 a 5,0	0,28-0,33
Avicel HFE*-102	100	NMT 5,0	0,28-0,33
Avicel PH-102 SCG**	150	3,0 a 5,0	0,28-0,34
Avicel PH-105	20	NMT 5,0	0,20-0,30
Avicel PH-102 SCG	150	3,0 a 5,0	0,28-0,34
Avicel PH-200	180	2,0 a 5,0	0,29-0,36
Avicel PH-301	50	3,0 a 5,0	0,34-0,45
Avicel PH-302	100	3,0 a 5,0	0,35-0,46
Avicel PH-103	50	NMT 3	0,26-0,31
Avicel PH-113	50	NMT 2	0,27-0,34
Avicel PH-112	100	NMT 1,5	0,28-0,34
Avicel PH-200 LM	180	NMT 1,5	0,30-0,38
Avicel CE-15	75	NMT 8	N/A

20 NMT significa "no más de"

25 El aglutinante y el disgregante son ingredientes clave para controlar la dureza, la friabilidad y el tiempo de dispersión de la matriz. Cuanto mayor es la cantidad de aglutinante, mayor es la dureza, menor es la friabilidad y más lento es el tiempo de dispersión. Por otro lado, aumentar la cantidad de disgregante proporciona una menor dureza, una mayor friabilidad y un tiempo de dispersión más rápido. Por consiguiente, la matriz de la invención comprende una cantidad equilibrada de aglutinante y disgregante.

30 Se pueden incluir uno o más edulcorantes en la matriz impresa. El edulcorante se puede presentar en el polvo crudo, partículas que contiene el fármaco y/o el fluido de impresión. Se observa un mejor enmascaramiento del sabor cuando al menos un edulcorante está presente en al menos el fluido de impresión. El edulcorante se selecciona independientemente en cada caso. El fluido de impresión, las partículas que contienen el fármaco y/o el polvo crudo pueden tener al menos un edulcorante en común. En algunas realizaciones, el polvo crudo comprende >

0 a 5% en peso, o > 0 a 2% en peso, o > 0 a 1,5% en peso del edulcorante. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende > 0 a 5% en peso, > 0 a 4% en peso, > 0 a 3% en peso, > 0 a 2% en peso, 0,1 a 5% en peso, 0,1 a 4% en peso, 0,1 a 3% en peso, 0,1 a 2% en peso, 0,5 a 3% en peso, o 1 a 3% en peso de edulcorante. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprende 0 a 5% en peso de edulcorante.

- 5 Edulcorantes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en un derivado del ácido glicirricínico, por ejemplo, magnasweet (glicirricinato de monoamonio), sucralosa y una combinación de los mismos. El edulcorante preferido en el fluido de impresión es la sucralosa. El edulcorante está presente en al menos el fluido de impresión, pero puede también presentarse en el polvo crudo.

- 10 Se pueden incluir uno o más aromatizantes en la matriz. El aromatizante se puede presentar en el polvo crudo, en las partículas que contienen el fármaco, y/o en el fluido de impresión. El aromatizante es preferiblemente soluble en agua, soluble en un fluido acuoso, parcialmente soluble en agua o parcialmente soluble en un fluido acuoso. Si se presenta en el polvo crudo, el aromatizante se presenta preferiblemente en una forma aplicada a un polvo portador antes de la preparación del polvo crudo. Los polvos portadores adecuados pueden incluir almidones, almidones modificados, celulosas, y otros polvos capaces de absorber, adsorber, revestir o encapsular el aromatizante.
- 15 En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende 0 a 5% en peso, 0,01 a 1,0% en peso o 0,05 a 0,5% en peso de aromatizante. En algunas realizaciones, el polvo crudo comprende de 0,1 a 10% en peso, o de 1 a 10% en peso, de 2 a 8% en peso, de 3 a 7% en peso del polvo portador incorporado con aromatizante. En algunas realizaciones, la matriz impresa comprende 0 a 10% en peso, 0,01 a 10% en peso de aromatizante. En algunas realizaciones, el aromatizante está ausente del fluido de impresión o ausente del material crudo. Los aromatizantes adecuados incluyen hierbabuena, menta verde, menta, vainilla, naranja, limón, cítricos, lima, uva, cereza, fresa,
- 20 chocolate, café o una combinación de los mismo.

- Se pueden incluir uno o más tensioactivos en el fluido de impresión, en las partículas que contienen el fármaco o en el polvo crudo. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende de 0 a aproximadamente 10%, > 0 a aproximadamente 7%, o aproximadamente de 1 a aproximadamente 5% en peso de tensioactivo. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprenden de 0 a aproximadamente 10%, > 0 a aproximadamente 7%, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de tensioactivo. En algunas realizaciones, el polvo crudo comprende de 0 a aproximadamente 10%, > 0 a aproximadamente 7%, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de tensioactivo. Tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato (sorbitan PEG-ilado (un derivado del sorbitol) esterificado con un ácido graso) o una combinación de los mismos. Polisorbatos adecuados incluyen polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 80 (monooleato de polioxietilen (20) sorbitano), lauril sulfato de sodio, poloxámero (que comprende un poli (óxido de propileno) central flanqueado por dos cadenas de poli (óxido de etileno), por ejemplo LUTROL), polietilenglicol de bajo peso molecular (por ejemplo PEG 400).
- 25
- 30

- 35 Aunque la forma de dosificación puede estar libre de conservantes, uno o más conservantes pueden incluirse opcionalmente en el fluido de impresión o la mezcla de polvo. Los conservantes adecuados incluyen conservantes antifúngicos o antimicrobianos tales como metilparabeno y propilparabeno. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende de 0,001 a 0,2% de conservante.

- 40 Se puede incluir uno o más deslizantes en el polvo crudo y/o en las partículas que contienen el fármaco. En algunas realizaciones, el polvo crudo comprende de 0-5% o > 0-2% en peso de deslizante. En algunas realizaciones, las partículas que contienen el fármaco comprenden de 0-5% o > 0-2% en peso de deslizante. Los deslizantes adecuados incluyen sílice pirógena (dióxido de silicio coloidal).

- 45 La matriz también puede comprender glicerina (glicerol) introducida en la misma, ya sea a través del polvo crudo o el fluido de impresión. La glicerina puede mostrar características de un humectante, edulcorante, conservante, lubricante, saponificador o disolvente. Los presentes inventores han descubierto que la glicerina se comporta inesperadamente contrario a otros excipientes cuando se incluye en una forma de dosificación impresa tridimensionalmente. Como se señaló anteriormente, aumentar la cantidad de otros excipientes descritos da como resultado generalmente una mayor dureza con un tiempo de disgregación concomitantemente aumentado; sin embargo, aumentar la cantidad de glicerina da como resultado una mayor dureza, pero reduce inesperadamente el tiempo de disgregación. La capacidad de la glicerina para comportarse de esta manera es particularmente ventajosa y no se ha observado con ningún otro material incorporado en una forma de dosificación bucodispersable impresa tridimensionalmente.
- 50

- 55 En algunas realizaciones, la glicerina se incluye en el fluido de impresión. Por consiguiente, la invención proporciona un fluido de impresión para su uso en impresión tridimensional en la que el fluido de impresión comprende glicerina, agua, tensioactivo y al menos un disolvente orgánico. La invención también proporciona un método de impresión tridimensional que comprende: a) depositar un fluido de impresión que comprende glicerina, agua y al menos un disolvente orgánico sobre al menos una capa de polvo; y b) reducir el contenido de agua y disolvente en al menos una capa, formando así una matriz porosa impresa tridimensionalmente. La invención también proporciona un sistema de impresión tridimensional que comprende: a) un sistema de formación de capas que forma capas de

polvo; y b) un sistema de deposición de fluido de impresión que deposita fluido de impresión sobre las capas de polvo, en el que el fluido de impresión comprende glicerina, agua y al menos un disolvente orgánico.

5 En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende de 0 a aproximadamente 20% en peso, > 0 a aproximadamente 15%, > 0 a aproximadamente 10% o > 0 a aproximadamente 5% en peso de glicerina. En algunas realizaciones, la matriz comprende de 0 a aproximadamente 2% o > 0 a aproximadamente 1% en peso de glicerina.

En algunas realizaciones, el proceso de la invención emplea un fluido de impresión que comprende al menos uno o una combinación de disolventes farmacéuticamente aceptables para al menos un material en el polvo crudo y/o en el propio fluido de impresión. El fluido de impresión puede comprender: a) un disolvente para un material en el polvo crudo; b) un disolvente para un material en el fluido de impresión; o c) una combinación de los mismos.

10 Las realizaciones del proceso de la invención incluyen aquellas en las que el fluido de impresión comprende un disolvente para: a) un aglutinante en el polvo crudo; b) un aglutinante en el fluido de impresión; o c) una combinación de los mismos.

El fluido de impresión puede comprender de aproximadamente 75% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 80% a aproximadamente 90% en peso de agua.

15 El fluido de impresión puede comprender de 0 a aproximadamente 20%, > 0 a aproximadamente 20%, > 0 a aproximadamente 15%, > 0 a aproximadamente 10%, > 0 a aproximadamente 5% en peso de al menos un disolvente orgánico. Un disolvente orgánico adecuado es un alcohol. Alcoholes adecuados incluyen etanol, metanol, propanol, isopropanol o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el alcohol es etanol o isopropanol.

20 Debe entenderse que los compuestos utilizados en la técnica farmacéutica generalmente cumplen una variedad de funciones o propósitos. Por lo tanto, si un compuesto nombrado en esta memoria se menciona solo una vez o se utiliza para definir más de un término en esta memoria, su propósito o función no debe interpretarse como limitado únicamente a ese(s) propósito(s) o función(es) nombrada.

25 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para utilizar en contacto con tejidos de seres humanos y animales y sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica o cualquier otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

30 Como se utiliza en la presente memoria un "derivado" es: a) una sustancia química que se relaciona estructuralmente con una primera sustancia química y teóricamente derivable de ella; b) un compuesto que se forma a partir de un primer compuesto similar o un compuesto que se puede imaginar que surge de otro primer compuesto, si un átomo del primer compuesto se reemplaza con otro átomo o grupo de átomos; c) un compuesto derivado u obtenido de un compuesto original y que contiene elementos esenciales del compuesto original; o d) un compuesto químico que puede producirse a partir del primer compuesto de estructura similar en uno o más pasos.

35 Uno o más de los componentes de la formulación pueden estar presentes en su base libre o en forma de sal farmacéutica o analíticamente aceptable. Como se utiliza en la presente memoria, "sal farmacéutica o analíticamente aceptable" se refiere a un compuesto que se ha modificado haciéndolo reaccionar con un ácido según sea necesario para formar un par unido iónicamente. Los ejemplos de sales aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos por los expertos en la técnica. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y otros conocidos por los expertos en la técnica. Listados de otras sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup>. Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

45 La invención proporciona también un método para administrar oxcarbazepina a un sujeto que lo necesite. El método comprende: (a) proporcionar una forma de dosificación de matriz no comprimida que se dispersa rápidamente como se describe en la presente memoria, y (b) insertar la forma de dosificación en una cavidad corporal que contiene humedad, como la boca, de un sujeto que lo necesite, siendo capaz la humedad de disolver el aglutinante y dispersar la forma de dosificación dentro de un período de tiempo que varía de aproximadamente uno a aproximadamente veinte segundos, dispersando así la forma de dosificación en la cavidad corporal. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de administrar la forma de dosificación al sujeto, opcionalmente con un sorbo (pequeño volumen) de fluido después de que la forma de dosificación se coloca en la boca.

55 Se describe un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que responde terapéuticamente a la oxcarbazepina, comprendiendo el método: a) administrar a un sujeto que lo necesita una matriz bucodispersable impresa tridimensionalmente como se describe en la presente memoria o según el proceso descrito en la presente

memoria. La matriz comprende oxcarbazepina (en partículas que comprenden el fármaco), un polvo crudo y aglutinante, y la matriz es dispersable en un pequeño volumen de fluido. Los regímenes de dosificación y administración detallados en el prospecto para productos aprobados por la FDA que contienen oxcarbazepina, por ejemplo, TRILEPTAL® puede seguirse para administrar la forma de dosificación instantánea.

- 5 En vista de la descripción anterior y los ejemplos a continuación, un experto en la materia podrá practicar la invención como se reivindica sin experimentación excesiva. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de realizaciones de la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos tienen fines ilustrativos. Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo algunas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de las partículas que contienen el fármaco

El siguiente proceso se utiliza para preparar partículas que contienen el fármaco de oxcarbazepina. Se utilizan los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas.

Ingredientes	Cantidad (% en peso)					
	1	2	3	4	5	6
Oxcarbazepina	67,5	67,8	65-70	65-70	66,7	65,2
Celulosa microcristalina	22,5	22,6	21-24	21,7-23,3	22,2	21,7
Hidroxipropil celulosa	3,8	3,8	2,5-5	2,6-5	2,6	4,8
Lauril sulfato de sodio	2,8	1,4	1-5	1,4-4,2	4,1	4
Croscarmelosa de sodio	3,4	4,4	2,4-5	2,4-4,5	4,3	4,2

15

Ingredientes	Cantidad (% en peso)					
	7	8	9	10	11	12
Oxcarbazepina	70	68,6	66,4	68	67	68,3
Celulosa microcristalina	23,3	22,9	22,2	22,7	22,3	22,8
Hidroxipropil celulosa	2,7	2,7	4,9	2,6	4,9	5
Lauril sulfato de sodio	1,5	1,4	4,1	4,2	1,4	1,4
Croscarmelosa de sodio	2,5	4,5	2,4	2,4	1,4	2,4

Material	% (peso/peso)	Cantidad por lote (g)
Oxcarbazepina	67,5%	2295,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101, FMC)	22,5%	765,0

## ES 2 761 265 T3

Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol SD-711, FMC)	3,4%	115,6
Lauril sulfato de sodio	2,8%	95,2
Hidroxipropil celulosa (HPC-SL fino, Nlssso)	3,8%	129,2

Las partículas que contienen el fármaco se preparan por granulación húmeda a una escala de 4 L a 200 L. Se utilizaron los siguientes equipos y parámetros de operación.

Equipo	Fabricante	Localización	Parámetros
Granulador de alto cizallamiento (GRAL 25)	Collete	Wommelgem, Belgium	Tamaño del depósito = 25L M Mezclador y picador de baja velocidad Velocidad de flujo del aglutinante (agua) 95 mL/min
Procesador de lecho fluido (FLM.3)	Vector	Marion, IA	Temperatura de entrada 50°C Flujo de aire-.40 cfm Secado por LOD 1-2%
Cornil (197S)	Quadro	Waterloo, Ontario, Canadá	3000 rpm Pases múltiples (050G, 016C, 018R)

- 5 Se pesaron todos los polvos y se añadieron al recipiente del granulador de alto cizallamiento. El polvo seco se mezcló a baja velocidad durante 1 minuto. Con el mezclador y la picadora a baja velocidad, se añadió agua a una velocidad de 95 ml/min para un total de 1164 g de agua (25,5% del peso húmedo final). El granulador se detuvo una vez durante el proceso para raspar el recipiente. La granulación húmeda se secó en un secador de lecho fluido a 50°C hasta una LOD del 1-2%. Utilizando un Comil a 3000 rpm, el material seco se molió a través de una serie de pantallas para reducir el tamaño de partícula a un intervalo aceptable para 3DP. La molienda comenzó a través de una pantalla 050G y terminó a través de una pantalla 018R. Para la mayoría de los lotes, se realizó un pase a través de una pantalla intermedia (016C) para evitar el cegamiento.

### Ejemplo 2

#### Determinación de la cristalinidad

- 15 Se utiliza un calorímetro de barrido diferencial para determinar el nivel de cristalinidad de los materiales antes y después de la inclusión en las partículas recubiertas. Se utilizó el siguiente proceso para el perfil de aumento de la temperatura.
1. Equilibrar a -10°C;
  2. Rampa de 10°C/min a 70°C;
  - 20 3. Isotérmico durante 5 min;
  4. Rampa de 10°C/min a -20°C;
  5. Equilibrar a -20°C;
  6. Modular  $\pm 0,8^\circ\text{C}$  cada 60 s;
  7. Isotérmico durante 2 min;
  - 25 8. Rampa de 5°C/min a 250°C;
  9. Rampa de 5°C/min a -10°C.

## ES 2 761 265 T3

### Ejemplo 3

Preparación de la forma de dosificación bucodispersable impresa tridimensionalmente

5 El siguiente proceso se utiliza para preparar una forma de dosificación bucodispersable impresa tridimensionalmente enmascarada que comprende una matriz que comprende partículas unidas que contienen el fármaco de oxcarbazepina. Los ingredientes para el fluido de impresión y el polvo crudo se utilizan en las cantidades que se indican a continuación:

Fluido de impresión	I-A
Agua (% en peso)	85
Glicerina (% en peso)	5
Etanol (% en peso)	5
Tween 20 (% en peso)	1
Sucralosa (% en peso)	2

Polvo crudo:	II-A	II-B	II-C	II-D	II-E
Partículas que contienen OXC (% en peso)	55	60	65	75	80
Avicel PH101 (% en peso)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Manitol (% en peso)	33	28	23	13	8
Polivinilpirrolidona (% en peso)	7	7	7	7	7
Sílice (% en peso)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
HPC SL (% en peso)					
(Hidroxipropilcelulosa)					

	II-F	II-G	II-H
Partículas que contienen OXC (% en peso)	70	70	60
Avicel PH101 (% en peso)	19,5	9,5	9,5
Manitol (% en peso)	0	10	20
Polivinilpirrolidona (% en peso)	10	10	10
Sílice (% en peso)	0,5	0,5	0,5

	II-L	II-M	II-N	II-O	II-P
Partículas que contienen OXC (% en peso)	70	70	70	60	60
Avicel PH101 (% en peso)	9,5	0	0	4,5	4,5
Manitol (% en peso)	13	19,5	22,5	28	28
Polivinilpirrolidona (% en peso)	7	10	7	7	0
Sílice (% en peso)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
HPD SL (% en peso)	0	0	0	0	7
(Hidroxipropilcelulosa)					

## ES 2 761 265 T3

	II-Q	II-R	II-S	II-T
Partículas que contienen OXC (% en peso)	63,5	63,5	63,5	63,5
Avicel PH101 (% en peso)	0	21	11,1	21
Manitol (% en peso)	36	15	24,9	9
Polivinilpirrolidona (% en peso)	0	0	0	0
Sílice (% en peso)	0,5	0,5	0,5	0,5
HPD SL (% en peso)	0	0	0	6

(Hidroxipropilcelulosa)

5 Se puede utilizar cualquier conjunto de equipos de impresora tridimensional, conocido o mencionado en la presente memoria. Una capa incremental de polvo crudo de espesor determinado se extiende sobre una capa anterior de polvo, y el fluido de impresión se aplica a la capa incremental como gotas según un nivel de saturación predeterminado, espaciado de línea y flujo de fluido de impresión para unir las partículas en el mismo. Este proceso de dos etapas se completa hasta una matriz que comprende la cantidad objetivo de capas incrementales impresas.

10 Los siguientes parámetros de impresión se utilizan en una impresora a escala de laboratorio Z-Corp (Modelo Z310). La impresora está equipada con un cabezal de impresión HP-10 y funciona a una velocidad de escaneo de tamaño de gota de 30 a 60  $\mu\text{m}$  y espacio entre líneas de 450 a 600  $\mu\text{m}$ . Se utiliza un patrón de impresión sólido en toda la forma de dosificación. Se utiliza la combinación especificada de formulación de fluido de impresión y formulación de polvo crudo. Se utiliza un espesor de capa de 0,020 a 0,028 cm (0,008 a 0,011 pulgadas). Se utiliza una saturación del 90 al 116%. Se utiliza el fluido de impresión I-A. Se utilizan muchas combinaciones diferentes de las partículas que contienen el fármaco Nos. 1-12 y las formulaciones de polvo crudo de IIA a IIT.

15 La matriz impresa se separa del polvo suelto sin imprimir y la matriz impresa se seca por cualquier medio adecuado para reducir la cantidad de disolvente y la humedad al nivel deseado, produciendo así la forma de dosificación bucodispersable 3DP final.

Después se determina el tiempo de dispersión, la textura de la superficie (suavidad) y la dureza de la forma de dosificación.

### Ejemplo 4

20 Preparación de formas de dosificación bucodispersables impresas tridimensionalmente enmascaradas con una arquitectura variable entre las capas incrementales

25 Se sigue el proceso 3DP descrito anteriormente; sin embargo, se puede realizar de varias maneras diferentes para preparar formas de dosificación de arquitectura diferente que varían en dureza y composición de las capas incrementales. Los siguientes procesos proporcionan una forma de dosificación que tiene una mayor dureza en las superficies superior e inferior en comparación con la dureza de la porción interior de la forma de dosificación. Esta táctica ayuda a crear secciones dentro de una forma de dosificación con diferentes propiedades mecánicas. Este enfoque se utiliza para diseñar formas de dosificación en las que la composición de las capas superior e inferior es diferente de las capas intermedias. Este diseño permite que las formas de dosificación tengan capas superiores e inferiores más fuertes, lo que aumenta la dureza y reduce la friabilidad, y una gran porción media con menor dureza, lo que permite que la forma de dosificación se disperse rápidamente.

30 Método A:

35 En este proceso, se varía la cantidad de aglutinante depositado en las diferentes capas incrementales o dentro de diferentes regiones predefinidas dentro de las mismas capas incrementales. Se sigue el proceso del Ejemplo 3 para preparar estas formas de dosificación, excepto que la cantidad de aglutinante, por medio del fluido de impresión, depositado en el polvo varía entre las capas de polvo incrementales al utilizar fluidos de impresión que difieren en la concentración de aglutinante.

Método B:

40 Se sigue el proceso del Ejemplo 3 para preparar estas formas de dosificación, excepto que la cantidad de fluido de impresión depositado sobre el polvo varía entre las capas de polvo incrementales. Las capas incrementales superior e inferior reciben una mayor cantidad de fluido de impresión y las capas incrementales de la porción media reciben una menor cantidad de fluido de impresión.

Método C:

En este proceso, el patrón de impresión, empleado para las capas incrementales superior e inferior de la forma de dosificación, es un patrón sólido (Figura 3A). El patrón de impresión para la porción media de las capas incrementales es una escala de grises (Figura 3B).

5 Método D:

En este proceso, el patrón de impresión, empleado para las capas incrementales superior e inferior de la forma de dosificación, es un patrón sólido (Figura 3A). El patrón de impresión para la porción media de las capas incrementales es una impresión anular/hueca de alta saturación sin impresión en el área rodeada por el anillo (Figura 3C).

10 Método E:

En este proceso, el patrón de impresión, empleado para las capas incrementales superior e inferior de la forma de dosificación, es un patrón sólido (Figura 3A). El patrón de impresión para la porción media de las capas incrementales es una combinación de impresión en escala de grises interior rodeada por una impresión exterior de alta saturación (Figura 3D).

15 Ejemplo 5

Caracterización de las formas de dosificación

Los siguientes procedimientos se utilizaron para caracterizar las matrices bucodispersables sólidas impresas tridimensionalmente.

Friabilidad

20 Las matrices se analizan para determinar su resistencia a la rotura utilizando el ensayo de friabilidad de la tableta (Protocolo USP <1216>). El ensayo emplea un friabilador Vankel (modelo 45-2000, Varian, EE. UU) equipado con un tambor que tiene las dimensiones de 285 mm de diámetro y 39 mm de profundidad, que gira a 25 rpm durante 100 revoluciones. Un número mínimo de 10 formas de dosificación se vuelcan en cada revolución mediante una proyección curva que se extiende desde el centro del tambor hasta la pared exterior. Por lo tanto, en cada giro se hace que las tabletas rueden o se deslicen y caigan aproximadamente 130 mm sobre el tambor o entre sí. Todo el polvo suelto se retira de las tabletas y se pesan colectivamente antes y después de las 100 revoluciones.

Textura superficial

30 Las matrices se inspeccionan visualmente con o sin la ayuda de un microscopio. La textura de la superficie analizada para determinar si es rugosa o lisa y si los bordes de las marcas en la superficie superior y los bordes del perímetro de la forma de dosificación están limpios y afilados o ásperos y dentados.

Las matrices mostraron superficies lisas con bordes limpios y afilados.

Dureza

35 Las matrices se analizan para determinar la dureza general según lo determinado por un ensayo de fuerza de rotura de tabletas según la norma USP <127> (31ª edición) utilizando un medidor de dureza de tabletas VK 200 (Varian, US). La resistencia o dureza de las formas de dosificación se mide mediante un ensayo de fractura. Una forma de dosificación se centra entre las mandíbulas del probador y se aplica fuerza hasta que la forma de dosificación se fractura. La carga en la fractura se devuelve en kilopondios (kp). Un kilopondio es una unidad métrica de media de fuerza con 1 kp equivalente a 9807 Newtons. Se prueba un número mínimo de 6 formas de dosificación.

40 La dureza de las formas de dosificación varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 kp o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 kp.

Tiempo de dispersión

45 Las matrices se analizan para determinar el tiempo de dispersión en fluido acuoso de la siguiente manera utilizando un analizador de textura (TA HP, Texture Technologies, US) equipado con una celda de carga de 5 kg y una sonda acrílica de 2,54 cm (1,0 pulgada) de diámetro (Stable Micro Systems). La forma de dosificación se une a la sonda con cinta adhesiva de doble cara. Bajo una fuerza constante de 50 g (Dor et al., en Pharm. Dev. Technol. (2000), 5(4), 575-577; y El-Arini et al., en Pharm. Dev. Technol. (2002), 7(3), 361-371), la forma de dosificación se sumerge en 3 ml de agua a temperatura ambiente en un bote de pesaje de aluminio de fondo plano. El ensayo del tiempo de dispersión se realizó utilizando los siguientes parámetros. Se probó un mínimo de 5 formas de dosificación.

## ES 2 761 265 T3

Modo de ensayo	Compresión
Velocidad pre-ensayo (mm/s)	5
Velocidad del ensayo (mm/s)	8
Velocidad posterior al ensayo (mm/s)	10
Modo del objetivo	Fuerza
Fuerza (g)	50
Tiempo de espera (s)	15
Tipo de disparo	Auto (fuerza)
Fuerza de disparo (g)	5
Volumen de agua (ml)	3

El tiempo de dispersión observado para las formas de dosificación es aproximadamente de 10 s o menos o aproximadamente de 5 s o menos.

### Densidad aparente

- 5 La densidad aparente de la matriz se determina midiendo el peso de una forma de dosificación y dividiendo ese valor por el volumen calculado de la forma de dosificación. El volumen de una forma de dosificación se calcula midiendo sus dimensiones y utilizando la fórmula matemática adecuada según la forma de la forma de dosificación. Por ejemplo, para una forma de dosificación cilíndrica, cuyo volumen se calcula utilizando la forma  $\pi r^2 H$ , en donde  $r$  es el radio del agua y  $H$  es su altura. Una forma de dosificación que pesa 0,5 g, que tiene una altura de 0,6 cm y un diámetro de 1,1 cm, tiene un volumen de aproximadamente 0,57 cm<sup>3</sup> y una densidad aparente de aproximadamente 0,877 g/cm<sup>3</sup>, que es equivalente a aproximadamente 877 mg/ml.
- 10

### Disolución de OXC

- 15 Los ensayos de disolución se llevan a cabo según Guidance for Industry (Section 3.3.2; Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Agosto. 2000. Section IIIc, p 7). Se siguió el método de la norma USP <711>. La disolución se realiza utilizando un aparato USP II (paleta) a 50 rpm utilizando 900 ml de los siguientes medios de disolución desaireados: (1) HCl 0,1N; (2) acetato de sodio 0,05 M, tampón pH 4,5 y (3) tampón KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M, pH 6,8 a 37°C.

### Ejemplo 6

- 20 Evaluación in vivo de formas de dosificación bucodispersables impresas tridimensionalmente

Este método se utiliza para establecer la eficacia de la forma de dosificación. Las formas de dosificación únicas que comprenden oxcarbazepina se administran dos veces al día a un sujeto a intervalos de 12 horas. La administración se realiza colocando la forma de dosificación en la boca del sujeto y administrando opcionalmente un sorbo (5-20 ml) de fluido al sujeto. En un corto período de tiempo, la forma de dosificación se dispersa en la boca del sujeto.

25 Alternativamente, la forma de dosificación se dispersa en una cantidad mínima de fluido y luego se administra al sujeto por vía oral. La dosis diaria total de oxcarbazepina variará entre aproximadamente 300 y 1200 mg. El perfil farmacocinético del sujeto se determina utilizando métodos conocidos en la técnica. El nivel de respuesta terapéutica del sujeto a la forma de dosificación se determina utilizando métodos conocidos en la técnica.

### Ejemplo 7

- 30 Preparación de formas de dosificación rápidamente dispersables impresas tridimensionalmente

El proceso 3DP descrito anteriormente se utiliza para preparar una forma de dosificación rápidamente dispersable impresa tridimensionalmente que comprende una matriz que comprende partículas unidas que contienen el fármaco de oxcarbazepina. Los ingredientes para el fluido de impresión y el polvo crudo se utilizan en las cantidades indicadas a continuación.

35

## ES 2 761 265 T3

Fluido de impresión	IIIA	IIIB
Agua (% en peso)	80-95	80-90
Glicerina (% en peso)	0,5-20	2-7
Alcohol (% en peso)	0,1-20	1-10
Tween 20 (% en peso)	0,01-10	1-5
Sucralosa (% en peso)	0-10	1-5
Aglutinante (% en peso)	0-10	

Partículas que contienen el fármaco	IV-A	IV-B
OXC (% en peso)	55-75	60-70
Avicel PH101 (% en peso)	15-35	20-30
HPC (% en peso)	0-10	2-5
Tensioactivo (% en peso)	0-10	1-5
Croscarmelosa (% en peso)	0-10	>0-5

Polvo crudo	V-A	V-B
Partículas que contienen OXC (% en peso)	55-65	55-65
Avicel PH101 (% en peso)	2-15	3-12
HPC (% en peso)	0-10	0-10
Manitol (% en peso)	15-40	20-35
Polivinilpirrolidona (% en peso)	0-10	5-10
Sílice (% en peso)	0,1-1,5	0,2-0,7

- 5 El fluido de impresión se aplica a capas incrementales de polvo crudo por medio de un proceso 3DP para preparar una forma de dosificación bucodispersable impresa tridimensionalmente que comprende una matriz que comprende partículas unidas que contienen el fármaco de OXC.

Composición final	VII-A	VII-B
Oxcarbazepina (% en peso)	30-40	35-45
Celulosa microcristalina (% en peso)	15-30	15-25
Croscarmelosa (% en peso)	1-5	1-3
Manitol (% en peso)	10-30	15-30
PVP (% en peso)	0-10	0-10
HPC (% en peso)	0-12	0-10
Dióxido de sílice coloidal (% en peso)	0-2	0-2
Glicerina (% en peso)	>0-20	>0-5
Tensioactivo (% en peso)	0-5	>0-5
Edulcorante (% en peso)	0-5	>0-5

Como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" o "aproximadamente" se entiende que significan  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2,5\%$  o  $\pm 1\%$  de un valor especificado. Como se utiliza en la presente memoria, el término "sustancialmente" se entiende que significa "en gran medida" o "al menos una mayoría de" o "más del 50% de".

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida rápidamente dispersable que se dispersa en 15 s o menos cuando se coloca en 15 ml de un fluido acuoso, comprendiendo dicha forma de dosificación una matriz unida impresa tridimensionalmente, porosa no comprimida que comprende:

5 (i) preparar partículas que contienen el fármaco que tienen un tamaño de partícula efectivo promedio, medio o mediano de 50 a 400  $\mu\text{m}$  y que comprende

(a) partículas nativas de oxcarbazepina (OXC) que no contienen ningún excipiente añadido,

(b) al menos un disgregante,

(c) al menos un tensioactivo, y

10 (d) al menos un aglutinante;

(ii) al menos un disgregante; y

(iii) al menos un aglutinante;

en donde en las partículas que contienen el fármaco, OXC se presentan como una mezcla de dos diferentes polvos de fármacos nativos, teniendo cada uno su propia distribución de tamaño de partícula del fármaco nativo y en donde

15 la primera relación de tamaño de partícula efectivo a tamaño de partícula nativa de OXC es  $>1:1$  a  $5:1$  con respecto a la primera OXC nativa, y la segunda relación del tamaño de partícula efectivo a el tamaño de partícula nativa de OXC es  $20:1$  a  $50:1$  con respecto a la segunda OXC nativa.

2. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de la reivindicación 1, en donde el contenido de OXC en la matriz varía de 35 a 60% en peso, basado en el peso total de la matriz.

20 3. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde: a) las partículas de OXC poseen una distribución de tamaño de partícula bimodal o multimodal; b) las partículas que contienen el fármaco poseen una distribución de tamaño de partícula monomodal, bimodal o multimodal; o c) una combinación de una o más de las anteriores.

25 4. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de la reivindicación 1 o 2, en donde: a) el al menos un tensioactivo se presenta en una cantidad que varía de 0,5 a 7,0% en peso, basado en el peso final de la forma de dosificación; b) el al menos un edulcorante se presenta en una cantidad que varía de 0,01 a 2,0%, basado en el peso final de la forma de dosificación; c) el al menos un aglutinante se presenta en una cantidad que varía de 5 a 15%, basado en el peso final de la forma de dosificación; d) el al menos un disgregante se presenta en una cantidad que varía de 10 a 30%, basado en el peso final de la forma de dosificación; y/o e) el al menos un deslizante se  
30 presenta en una cantidad que varía de 0 a 2%, basado en el peso final de la forma de dosificación.

5. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de las reivindicaciones 1 o 2, en donde: a) la dureza de la matriz varía de 1 a 7 kilopondios (kp), de 1 a 3 kp; b) la matriz se dispersa en 10 segundos o menos cuando se coloca en 15 ml de agua o en saliva; c) el aglutinante se introduce en la matriz por medio de un fluido de impresión utilizado para formar la matriz; d) el aglutinante se introduce en la matriz por medio de un polvo crudo utilizado para formar la matriz; e) la matriz comprende de 150 mg a 600 mg de OXC; y/o f) la matriz comprende de 10 a 40 capas incrementales impresas tridimensionalmente.  
35

6. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de las reivindicaciones 1 o 2, en donde las partículas que contienen el fármaco comprenden además un edulcorante y/o un aromatizante; o en donde la matriz comprende de 150 a 1200 mg, 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg, 900 mg, 1050 mg o 1200 mg de OXC.

40 7. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de las reivindicaciones 1 o 2, en donde: a) el contenido de partículas que contienen el fármaco en la matriz varía generalmente de 55 a 85% en peso, de 60 a 80% en peso o de 65 a 70% en peso basado en el peso total de la matriz en la forma de dosificación final; b) el contenido de partículas nativas de OXC en las partículas que contienen el fármaco varía de 55 a 85% en peso, de 60 a 80% en peso o de 65 a 70% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; c) el contenido de disgregante en las partículas que contienen el fármaco varía de 0 a 30%, de 1 a 15%, o de 2 a 5% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; d) el contenido de aglutinante en las partículas que contienen el fármaco varía de 0 a 10%, de 1 a 7%, o de 2 a 5% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; e) el contenido de tensioactivo en las partículas que contienen el fármaco varía de 0 a 10%, de 1 a 5%, o de 1,4 a 4,2% en peso, basado en el peso final de las partículas que contienen el fármaco; y/o f) las partículas que contienen el fármaco se fabrican mediante granulación húmeda.  
50

8. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la forma de dosificación se ha preparado por un proceso de impresión tridimensional que emplea un fluido de impresión, partículas que contienen el fármaco y el polvo crudo de las siguientes composiciones:

Fluido de impresión

Agua (% en peso)	80-95 o	80-90
Glicerina (% en peso)	0,5-20 o	2-7
Alcohol (% en peso)	0,1-20 o	1-10
Tensioactivo (% en peso)	0,01-10 o	1-5
Edulcorante (% en peso)	0-10 o	1-5
Aglutinante (% en peso)	0-10	

5

Partículas que contienen el fármaco de OXC:

OXC (% en peso)	55-75 o	60-70
Disgregante (% en peso)	15-45 o	30-40
Aglutinante (% en peso)	0-10 o	2-5
Tensioactivo (% en peso)	0-10 o	1-5

Polvo crudo:

Partículas que contienen OXC (% en peso)	55-65 o	55-65
Disgregante (% en peso)	2-15 o	3-12
Aglutinante (% en peso)	20-45 o	20-35
Deslizante (% en peso)	0,1-1,5 o	0,2-0,7

10 9. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la forma de dosificación tiene la siguiente composición:

Oxcarbazepina (% en peso)	30-40	35-45
Disgregante (% en peso)	15-30	15-25
Aglutinante (% en peso)	30-55	30-50
Deslizante (% en peso)	0-5	>0-5
Glicerina (% en peso)	>0-20	>0-5
Tensioactivo (% en peso)	0-5	>0-5
Edulcorante (% en peso)	0-5	>0-5

10. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación tiene forma de oblea, cilindro, anillo, rosquilla, tubo, cubo, esferoide, elipsoide o caja rectangular.

15 11. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de las reivindicaciones 1 o 2, en donde: a) el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (povidona), manitol, hidroxipropilcelulosa, y una combinación de los mismos; b) el disgregante se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, una combinación de dos grados de celulosa microcristalina, croscarmelosa, y una combinación de los mismos; o b) una combinación de los anteriores.

20 12. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable de la reivindicación 5, en donde el grosor (altura) de una capa incremental varía de 0,015 a 0,0356 cm (de 0,006 a 0,014 pulgadas) o de 0,020 a 0,030 cm (de 0,008 a 0,012 pulgadas).

13. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de epilepsia, que comprende preferiblemente administrar la forma de dosificación una a tres veces al día a un sujeto que lo necesite a lo largo de un período de tratamiento.

5 14. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable como se define en la reivindicación 1, en donde el aglutinante es soluble en el fluido acuoso o parcialmente soluble en el fluido acuoso.

