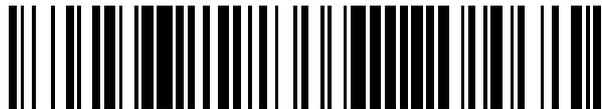


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 407**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61J 3/06 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/029168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14763925 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2968181**

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

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361791592 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;
BEACH, LAUREN;
WEST, THOMAS, G.;
MONKHOUSE, DONALD, C. y
SURPRENANT, HENRY, L.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 761 407 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 rápidamente dispersable de topiramato

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una forma de dosificación oral sólida rápidamente dispersable (orodispersable) con enmascaramiento de sabor de topiramato. En particular, la forma de dosificación se dispersa en un período de menos de aproximadamente quince segundos cuando se pone en la boca de un sujeto y el topiramato mantiene su enmascaramiento de sabor. También se describen métodos de uso de la forma de dosificación para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que responden terapéuticamente al topiramato. También se proporciona un procedimiento para preparar la forma de dosificación.

10 Antecedentes de la invención

Se conocen formas de dosificación oral sólidas que contienen Topiramato (TOP; sulfamato de 2,3;4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranososa, descrito en EP 138441) (Libro Naranja Electrónico de la FDA). El topiramato es un anticonvulsivante indicado para tratar la aparición parcial o las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en la epilepsia, para la terapia complementaria en el síndrome de Lennox-Gaustat y la migraña. También se ha usado para tratar el trastorno bipolar, el trastorno de personalidad límite, como adyuvante para antipsicóticos, para el trastorno del estrés postraumático, el aumento de peso inducido por antipsicóticos y otras afecciones, como se reconoce en la técnica relevante.

El topiramato es susceptible al calor y a la humedad. La degradación del topiramato se detecta fácilmente por cambios en el aspecto físico, es decir, decoloración a marrón o negro, y formación de iones sulfato, que pueden medirse por técnicas estándar. Una solución típica para resolver este problema es proteger el fármaco aplicando un revestimiento que disminuye el contacto del ambiente exterior con el principio activo y usar solventes orgánicos volátiles mientras se aplica el revestimiento.

El TOP se dosifica a elevados niveles, tales como 400 mg al día (dos dosis de 200 mg) para el tratamiento de la epilepsia. Se consigue esa dosis más alta por escalonamiento de dosis a lo largo de un período de 6 semanas. Sin embargo, los pacientes jóvenes y ancianos experimentan típicamente dificultad para tragar formas de dosificación oral sólidas que contienen dosis tan altas, especialmente por la gran cantidad de excipientes incluidos en las formas de dosificación conocidas. La dificultad de deglución da lugar a un mal cumplimiento del paciente. Los intentos por resolver este problema han llevado al desarrollo de formulaciones orales líquidas e inyectables. Aún se asocian, sin embargo, problemas de estabilidad, contaminación y dosificación inexacta con dichas formas de dosificación, y sólo se han aprobado tabletas o cápsulas (incluyendo una cápsula dispersable) en los EE.UU. hasta la fecha.

Dadas las altas dosis de TOP requeridas por tableta, es difícil formular formas de dosificación oral sólidas rápidamente dispersables con suficiente dureza y friabilidad adecuadas para almacenamiento y manipulación. Se han descrito intentos por resolver dichos problemas.

Las formas de dosificación orodispersables se dispersan o desintegran en la boca en una cantidad mínima de saliva o agua. Dichas formas de dosificación proporcionan facilidad de deglución, precisión de dosificación y rápida acción terapéutica. 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 acuosa, ligante y fármaco. Se deben comprimir los gránulos para crear la forma de dosificación. U.S. 4.371.516 de Gregory *et al.* y U.S. 5.738.875 describen formas de dosificación liofilizadas. U.S. 5.178.878 de Wehling *et al.* describe una forma de dosificación orodispersable de compresión blanda. Se describen formas de dosificación efervescentes y revestimientos de rápida liberación de micropartículas insolubles en U.S. 5.578.322 y 5.607.697. Se describen espumas y líquidos liofilizados en U.S. 4.642.903 y U.S. 5.631.023. Se describen formas de dosificación formadas por fusión en U.S. 4.855.326, 5.380.473 y 5.518.730. U.S. 20070218129 describe una composición farmacéutica sólida dispersable y orodispersable de liberación inmediata que tiene la forma de partículas con un tamaño inferior a 710 μm tras dispersión en agua, en donde la formulación se produce por granulación húmeda; sin embargo, los tiempos de desintegración varían de 53 a 60 s. U.S. 6.471.992, U.S. 2012-0207929 y U.S. 2003-0133975 describen formas de dosificación rápidamente dispersables impresas tridimensionalmente.

Se sabe que el topiramato tiene un sabor extremadamente amargo, lo que resulta un inconveniente en formas de dosificación orodispersables. Un requerimiento importante de cualquiera de dichas formas sólidas es que deben ser palatables para reducir el riesgo de que un paciente se niegue a tomar la medicación. En casos en que el principio activo es particularmente no palatable y algo inestable, es difícil preparar dichas formas sólidas y además mostrar buena estabilidad y biodisponibilidad.

Se han desarrollado formas de dosificación con sabor enmascarado para fármacos con mal sabor. U.S. 6.767.557 de Ulrich sugiere un polvo reconstituible que contiene fármaco encapsulado en un revestimiento entérico insoluble en agua. U.S. 6.586.012 y U.S. 6.482.823 de Yu describen una formulación líquida que contiene topiramato encapsulado en un revestimiento soluble en ácido. U.S. 20120207836 de General sugiere una formulación de oblea en película que contiene partículas de fármaco encapsuladas en un revestimiento de poliacrilato catiónico. U.S. 20120076858 de

Kolter sugiere una formulación rápidamente dispersable que contiene partículas de fármaco encapsuladas en un revestimiento de poliacrilato catiónico. U.S. 20120040001 de Koizumi sugiere una forma de dosificación comprimida rápidamente dispersable que comprende fármaco, almidón, ligante y agente de moldeo. U.S. 20110212171 de Venkatesh describe una forma de dosificación orodispersable que comprende partículas de topiramato revestidas con un polímero insoluble en agua. U.S. 20100285130 de Sanghvi sugiere una formulación de película que comprende un complejo de fármaco y resina de intercambio iónico revestido con un polímero ingerible. U.S. 20100278901 y U.S. 20070092553 de Tengler sugieren una forma de dosificación comprimida rápidamente dispersable que comprende fármaco acompañado con una resina. U.S. 20070154550 de Arti describe una forma de topiramato en polvo revestida con acrilato o etilcelulosa. U.S. 20060182796 de Wu describe una forma de topiramato en polvo revestida con acrilato y polímero entérico. U.S. 20060159758 de Gandhi describe una formulación con sabor enmascarado que contiene un polímero de acrilato en combinación con otro polímero. La Pat. Estadounidense N° 6.106.861 describe una tableta multiparticulada rápidamente desintegrable que se desintegra en la boca en menos de 40 segundos e incluye excipientes seleccionados de agentes desintegrantes, agentes ligantes y un principio activo. El principio activo está en forma de microcristales revestidos con un revestimiento enmascarador del sabor que incluye polimetacrilatos y polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y acetofalatos de celulosa. La Pat. Estadounidense N° 6.136.347 describe composiciones farmacéuticas con sabor enmascarado que incluyen microcápsulas revestidas con copolímeros de ésteres del ácido metacrílico neutros insolubles en agua y citrato de trietilo. La solicitud PCT WO 99/44581 describe un procedimiento para enmascarar el sabor del topiramato revistiendo el núcleo con una mezcla de revestimiento enmascaradora del sabor. La mezcla enmascaradora del sabor incluye acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa o un Eudragit y un disgregante. U.S. 20060127479 de Kumaraperumal describe un fármaco con sabor enmascarado revestido con un polímero de acrilato. U.S. 20060039981 de Murpani describe un fármaco con sabor enmascarado revestido con un polímero de acrilato.

Es difícil conseguir un enmascaramiento aceptable del sabor en formas de dosificación orodispersables, especialmente con un fármaco tal como TOP, ya que es más difícil enmascarar el sabor de un fármaco a dosis alta en tal forma de dosificación. No es posible predecir *a priori* qué forma con sabor enmascarado de TOP será adecuada para uso en una forma de dosificación orodispersable, ya que el proceso y los componentes usados para preparar la forma de dosificación orodispersable alterarían muy probablemente el TOP con sabor enmascarado, formándose así TOP no enmascarado durante la preparación de la forma de dosificación. Además, no es posible predecir *a priori* si una forma con sabor enmascarado particular de topiramato conservará su enmascaramiento de sabor cuando se incorpore a una forma de dosificación impresa tridimensionalmente debido al uso de diversos ingredientes durante la impresión y al uso de calor durante la desecación.

Nada de lo que antecede describe una forma de dosificación oral sólida de rápida disolución y sabor enmascarado que contenga TOP como aquí se describe. Sería beneficioso proporcionar una forma de dosificación oral sólida orodispersable de rápida dispersión y sabor enmascarado que contenga TOP que exhiba una friabilidad suficientemente baja y suficiente dureza como para soportar el almacenamiento y la manipulación exhibiendo al mismo tiempo una velocidad de desintegración extremadamente rápida y un sabor aceptable; sin embargo, no se ha descrito en la técnica ninguna forma de dosificación adecuada de este tipo que contenga TOP. En particular, no se ha descrito ninguna forma de dosificación tridimensionalmente impresa de este tipo.

WO 2005/065647 describe una formulación farmacéutica que comprende gránulos revestidos constituidos por topiramato y revestimiento de polímeros hidrofílicos, como Lutrol f127, polivinilpirrolidona o Polyox N80 (óxido de polietileno).

US 2011/212171 describe formas de dosificación de rápida dispersión con enmascaramiento de sabor que comprenden gránulos de topiramato con sabor enmascarado. En el Ejemplo 1.D, se describe una composición que se desintegra en 30 segundos que está compuesta por gránulos de topiramato con sabor enmascarado que comprenden topiramato encapsulado en, por ej., polietileno (Epolene C-10 Wax) (Ejemplo 1.A) formulado junto con gránulos de rápida dispersión, y una premezcla consistente en crospovidona, celulosa microcristalina, sucralosa y sabores.

Compendio de la invención

La invención se relaciona con los siguientes puntos:

1. Una forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado que comprende una matriz unida no comprimida porosa sólida tridimensionalmente impresa que comprende:

partículas revestidas de cera con sabor enmascarado que comprenden topiramato y al menos un material céreo presente en una razón de pesos que varía de 20:80 a 50:50, respectivamente, en donde la cera no es un polímero o copolímero iónico, un polímero o copolímero de acrilato, un polímero o copolímero de metacrilato o un polímero o copolímero entérico;

ligante;

disgregante, y

surfactante, en donde

ES 2 761 407 T3

la forma de dosificación se dispersa en menos de 90 s cuando se pone en fluido acuoso, según se determina de acuerdo con USP <701>.

2. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo consistente en edulcorante, diluyente, glicerina y deslizante.
- 5 3. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde se preparan las partículas de topiramato revestidas de cera coagulando por pulverización una mezcla que comprende cera fundida y partículas de topiramato.
4. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde las partículas revestidas de cera tienen un tamaño de partícula medio o promedio en el intervalo de 60 a 250 μm .
- 10 5. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde las partículas revestidas de cera están presentes en una cantidad que varía del 20 al 50% en peso en base al peso final de la matriz.
6. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, que además comprende surfactante en las partículas de topiramato revestidas de cera, en donde el surfactante está presente en las partículas revestidas de cera en un intervalo del 0,3 al 15% en peso, del 1 al 12% en peso, del 1,5 al 9% en peso, del 2 al 6% en peso, en base al peso de las partículas revestidas de cera incluidas en la forma de dosificación.
- 15 7. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde el ligante está presente en un intervalo de cantidad de >0 al 20% en base al peso final de la forma de dosificación.
8. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde el surfactante está presente en una cantidad de hasta el 2% en peso en base al peso final de la forma de dosificación.
- 20 9. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde la dureza de la forma de dosificación varía hasta 1,0 kg (1,0 kilopondios), o de 0,5 a 3 kg (0,5 a 3 kilopondios).
10. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde la matriz comprende 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o de 25 a 200 mg de topiramato.
- 25 11. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde las partículas de topiramato en las partículas revestidas de cera tienen un tamaño de partícula medio o promedio en el intervalo de 30-50 micrómetros.
12. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde el disgregante está presente en una cantidad de hasta el 30% en base al peso final de la forma de dosificación.
- 30 13. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde el edulcorante está presente en un intervalo de cantidad de >0 al 2% en base al peso final de la forma de dosificación.
14. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde el deslizante está presente en una cantidad de hasta el 2% en base al peso final de la forma de dosificación.
15. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado del punto 1 o 2, en donde la matriz comprende no más de un 10% en peso de humedad en base al peso final de la forma de dosificación.
- 35 16. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado según se define en el punto 1, en donde el ligante es soluble en fluidos acuosos o parcialmente soluble en fluidos acuosos.
17. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde la forma de dosificación se ha preparado mediante un procedimiento de impresión tridimensional que emplea un fluido de impresión y un polvo de volumen de las siguientes composiciones:
- 40 Fluido de impresión:
- | | | | |
|---------------------------------|---------|---|-------|
| Agua (% en peso) | 80-90 | o | 80-90 |
| Glicerina (% en peso) | 0,05-20 | o | 1-8 |
| Alcohol (% en peso) | 0,1-20 | o | 5-20 |
| Primer surfactante (% en peso) | 0,05-10 | o | 2-7 |
| 45 Edulcorante (% en peso) | 0,1-5 | o | 1-3 |
| Segundo surfactante (% en peso) | 0-10 | o | 0-5 |

Polvo de volumen:

	Topiramato (partículas revestidas) (% en peso)	20-50	o	40-50
5	(35-45% en peso de TOP en partículas)			
	Surfactante (% en peso)	0-5	o	0-5
	Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	>0-5	o	0,5-2
	Primer ligante (% en peso)	20-50	o	30-50
10	Segundo ligante (% en peso)	0-10	o	5-10
	Disgregante(s) (% en peso)	0-30	o	5-10.

18. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde la forma de dosificación tiene la siguiente composición:

	Topiramato (% en peso)	15-20
15	Material céreo (% en peso)	20-30
	Surfactante (% en peso)	2,5-3,5
	Dióxido de silicio coloidal (% en peso)	0,5-1,5
	PVP (% en peso)	4,5-10
	Manitol (% en peso)	25-50
20	Crospovidona (% en peso)	4,5-10
	Edulcorante (% en peso)	1-2.

19. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado como se define en uno cualquiera de los Puntos 1 a 18 para uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno que responde terapéuticamente al topiramato de un sujeto que lo necesite, que comprende preferiblemente administrar la forma de dosificación de una a tres veces al día a un sujeto que lo necesite a lo largo de un período de tratamiento.

La presente invención busca superar alguno o todos de los inconvenientes inherentes a la técnica. La presente invención proporciona una forma de dosificación sólida orodispersable, como aquí se describe, que comprende topiramato como principio activo primario o único, en donde la forma de dosificación comprende una matriz unida que se dispersa/desintegra en 2 min. o menos en un volumen de 15 ml o menos de agua o saliva y el topiramato permanece con sabor enmascarado incluso tras dispersión de la forma de dosificación en la boca de un sujeto. La matriz se dispersa en la boca de un sujeto al que se le administra, facilitando así la deglución y la administración. En algunas realizaciones, se determina el tiempo de desintegración según USP <701>.

En algunos aspectos, la invención proporciona una forma de dosificación rápidamente dispersable, es decir, orodispersable, con sabor enmascarado y su administración para el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que responden terapéuticamente al topiramato. La forma de dosificación sólida rápidamente dispersable comprende una matriz tridimensionalmente impresa que comprende TOP y material de volumen. La matriz se forma por deposición de un fluido de impresión en un polvo, mediante lo cual las partículas del polvo se ligan mediante ligante. La matriz es porosa con una densidad aparente global, un tiempo de desintegración (dispersión) en fluido acuoso, un tiempo de disolución en fluido acuoso y un contenido en humedad definidos. La matriz proporciona un equilibrio de sabor mejorado, suficiente dureza, baja friabilidad y tiempo de dispersión adecuado en un pequeño volumen de líquido acuoso.

El topiramato se incluye en la matriz y el material de volumen como partículas con sabor enmascarado que comprenden topiramato y al menos un material céreo. En general, el porcentaje en peso de topiramato no supera el porcentaje en peso total del(de los) material(es) céreo(s). La razón de pesos de topiramato a material céreo total es de 50:50 a 20:80, de 50:50 a 30:70 o de 50:50 a 40:60.

En algunas realizaciones, antes de revestirlas con material céreo, las partículas de topiramato (TOP) tienen

típicamente un tamaño de partícula medio o promedio en el intervalo de 30-50 micras (diámetro medio en volumen, DMV) y/o tienen un D90 de menos de 200 micras, un D90 de menos de 150 μm , un D90 de menos de 125 μm , un D90 de menos de 100 μm , un D90 de menos de 65 μm , un D90 de 50 a 70 μm , y/o tienen un D50 de menos de 100 μm , un D50 de menos de 75 μm , un D50 de menos de 60 μm , un D50 de menos de 50, un D50 de menos de 40 μm , un D50 de 30 a 50 μm , y/o tienen un D10 de menos de 50 μm , un D10 de menos de 40 μm , un D10 de menos de 30 μm , un D10 de menos de 20 μm , un D10 de 5 a 10 μm . Después de revestir con material céreo, las partículas revestidas tienen típicamente un tamaño de partícula medio o promedio en el intervalo de 60 a 250 μm , y/o tienen un D90 de menos de 150 μm , un D90 de menos de 125 μm , un D90 de menos de 110 μm , y/o tienen un D50 de menos de 120 μm , un D50 de menos de 100 μm , un D50 de menos de 75 μm , y/o tienen un D10 de menos de 75 μm , un D10 de menos de 50 μm , un D10 de menos de 40 μm . El TOP puede estar presente como una mezcla de dos o más diferentes polvos de fármacos nativos, teniendo cada uno su propia distribución de tamaño de partícula nativa y/o método de preparación.

Las partículas con sabor enmascarado tienen un tamaño de partícula medio, promedio o mediano en el intervalo de 50 a 400 μm , de 50 a 300 μm , de 50 a 250 μm , de 60 a 250 μm , de 60 a 100 μm o de 75 a 250 μm . Las partículas con sabor enmascarado pueden tener un D10 de 5-20 μm , un D50 de 30-60 μm y/o un D90 de 90-120 μm . Las partículas con sabor enmascarado pueden estar presentes como una mezcla de dos o más polvos diferentes que tienen cada uno su propia distribución del tamaño de partícula efectiva y/o método de preparación.

En algunas realizaciones, el topiramato está presente en forma cristalina en las partículas revestidas. Se contemplan todos los polimorfos de topiramato. También puede estar presente en forma cristalina antes del revestimiento. Se puede determinar la cristalinidad del topiramato o de cualquier otro material por calorimetría de barrido diferencial (DSC) para determinar la presencia de material amorfo. En algunas realizaciones, el topiramato está presente en forma amorfa en las partículas revestidas.

Algunas realizaciones de la invención incluyen aquéllas en donde: a) se preparan las partículas de topiramato revestidas de cera coagulando por pulverización una mezcla que comprende cera fundida y partículas de topiramato; b) la cera no es un polímero o copolímero iónico, un polímero o copolímero de acrilato, un polímero o copolímero de metacrilato o un polímero o copolímero entérico; c) el revestimiento de cera comprende una o más, una, dos o tres ceras diferentes; d) el surfactante está presente en una cantidad que varía del 0 al 2% en peso en base al peso final de la forma de dosificación; e) la cantidad total de partículas revestidas de cera varía del 20 al 50% en peso en base al peso final de la forma de dosificación; f) la dureza de la matriz varía hasta 9,81 N (1,0 kilopondios); g) se introduce ligante en la matriz por medio del fluido de impresión usado para formar la matriz; h) se introduce ligante en la matriz por medio del polvo de volumen usado para formar la matriz; i) la matriz comprende de 25 a 200 mg de topiramato; j) la matriz comprende de 10 a 40 capas graduales impresas; k) el grosor (altura) de una capa gradual varía de 0,2032 a 0,3048 mm (de 0,008 a 0,012 pulgadas); l) el al menos un edulcorante está presente en un intervalo de cantidad del 0 al 2% o de >0 al 2% en base al peso final de la forma de dosificación; m) el al menos un ligante está presente en un intervalo de cantidad de >0 al 20% en base al peso final de la forma de dosificación; n) el disgregante opcional está presente en un intervalo de cantidad del 0 al 30% en base al peso final de la forma de dosificación; o) el al menos un deslizante está presente en un intervalo de cantidad del 0 al 2% en base al peso final de la forma de dosificación; y/o p) hay presencia de surfactante en las partículas de topiramato revestidas de cera.

Se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde terapéuticamente al topiramato. El método comprende administrar diariamente una, dos o tres formas de dosificación de la invención a un sujeto que lo necesite a lo largo de un período de tratamiento que dura días, semanas o meses, reduciendo o eliminando así uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

También se proporciona un método de preparación de una forma de dosificación orodispersable con sabor enmascarado. El método comprende formar una matriz porosa como aquí se describe formando capas graduales de polvos y depositando fluido de impresión sobre cada capa gradual para unir disgregante, ligante, surfactante, deslizante, edulcorante y partículas de topiramato revestidas de cera en una matriz porosa no comprimida.

La invención incluye todas las combinaciones de los aspectos, realizaciones y subrealizaciones que aquí se describen.

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras forman parte de la presente descripción y describen realizaciones ejemplares de la invención reivindicada.

La FIG. 1 representa un alzado frontal en sección de una forma de dosificación orodispersable hecha a partir de una matriz tridimensionalmente impresa que comprende capas graduales formadas secuencialmente de material de volumen unido.

La FIG. 2 representa un alzado frontal en sección de una realización alternativa de una forma de dosificación orodispersable hecha a partir de una matriz tridimensionalmente impresa.

Las FIG. 3A-3E representan diversos patrones de impresión diferentes que pueden usarse para aplicar fluido de

impresión a capas graduales de polvo.

La FIG. 4A representa un alzado frontal en sección de una realización alternativa de una forma de dosificación orodispersable hecha a partir de una matriz tridimensionalmente impresa.

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

5 Descripción detallada de la invención

10 Tal como se usa aquí y a menos que se especifique algo diferente, el término topiramato se refiere al fármaco en forma no derivatizada o derivatizada. Topiramato también incluye un derivado de topiramato, tal como palmitato de topiramato. Topiramato también incluye nuevas sales de topiramato y polimorfos, solvatos, hidratos, deshidratos, cocristales y formas anhidras o amorfas farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describen en la Pat. Estadounidense N° 7.351.695.

15 La presente invención proporciona una forma de dosificación orodispersable con sabor enmascarado que comprende partículas de topiramato revestidas con uno o más materiales céreos. La forma de dosificación comprende una matriz no comprimida de partículas unidas por ligante. La matriz comprende partículas revestidas de cera de topiramato, glicerina, ligante, surfactante y disgregante opcional. La matriz es porosa y se dispersa en menos de 90 s cuando se pone en una cantidad mínima de agua. La forma de dosificación proporciona un mejor enmascaramiento del sabor y una rápida dispersión en comparación con otras formas de dosificación tridimensionalmente impresas que comprenden partículas revestidas de polímero de topiramato, complejo de ciclodextrina de topiramato y otros. Las partículas revestidas de cera se preparan preferiblemente coagulando por pulverización una fusión que comprende topiramato y al menos un material de cera.

20 Se prepararon diversas formas de dosificación tridimensionalmente impresas (I3D) diferentes que comprendían partículas de topiramato revestidas según el Ejemplo 3. Se habían preparado partículas revestidas comparativas por acomplejación de intercambio iónico, extrusión de fusión en caliente, compactación con rodillos, revestimiento de fluidos supercríticos, acomplejación con ciclodextrina o revestimiento en lecho fluido. Se evaluaron las formas de dosificación I3D resultantes por parte de varios sujetos en cuanto al gusto para determinar cuál, de haber alguna, de las partículas revestidas comparativas proporcionaba suficiente enmascaramiento del sabor del topiramato. Se determinó que ninguna de las formulaciones comparativas proporcionaba un enmascaramiento del sabor adecuado. Se cree que el fluido de impresión podría estar disolviendo una parte del revestimiento superficial de las partículas revestidas comparativas durante la etapa de impresión y/o desecación del proceso I3D.

30 Por otro lado, las formas de dosificación I3D de la invención que comprenden partículas revestidas de cera coaguladas por pulverización de topiramato proporcionaban un excelente enmascaramiento del sabor. Incluso tras dispersión en la boca, el sabor amargo del topiramato no era evidente para los sujetos. Los inventores no podrían haber predicho *a priori* qué tipo de partículas revestidas con sabor enmascarado serían adecuadas para la preparación de una forma de dosificación I3D orodispersable con sabor enmascarado. Por consiguiente, los presentes inventores han descubierto que se puede conseguir un enmascaramiento del sabor aceptable en una forma de dosificación I3D que contiene topiramato sin tener que revestir el topiramato con un material polimérico.

35 Se reviste el topiramato con al menos un material céreo, que no es un polímero o copolímero iónico, un polímero o copolímero de acrilato, un polímero o copolímero de metacrilato o un polímero entérico. La inclusión de un material céreo en una matriz I3D, sin embargo, presenta retos sustanciales en la creación de formas de dosificación que posean suficiente dureza. La cera tiende a ablandar la matriz, especialmente cuando la matriz comprende un porcentaje en peso sustancial de partículas revestidas. La cera también tiende a aumentar el tiempo de dispersión de una forma de dosificación orodispersable I3D. Como resultado, las propiedades físicas de la forma de dosificación I3D pueden ser diferentes de lo deseado.

45 Se ha determinado que la inclusión de un surfactante en el fluido de impresión ayuda a asegurar una rápida dispersión de la forma de dosificación I3D sin sacrificar el enmascaramiento del sabor. También se puede incluir surfactante en las partículas de topiramato revestidas de cera. Este resultado es inesperado, ya que se usan típicamente surfactantes en composiciones de limpieza para disolver ceras. Antes de la evaluación del surfactante aquí empleado, los inventores no podían predecir *a priori* si el surfactante interferiría o no con el enmascaramiento del sabor.

50 La razón de pesos de topiramato a material céreo puede variar; sin embargo, hacerlo tendrá un impacto sobre la dureza, el tiempo de dispersión, el enmascaramiento del sabor, el tamaño y la dosis de fármaco de la forma de dosificación. Si el contenido en material céreo es demasiado bajo, el enmascaramiento del sabor será insuficiente. Si el contenido en material céreo es demasiado alto, la dureza será demasiado baja, el tiempo de dispersión será demasiado elevado y el tamaño de la forma de dosificación tendría que aumentar sustancialmente para incluir una dosis adecuada de topiramato en ella.

55 Se ha determinado que el material céreo está presente en al menos cantidades equivalentes al topiramato y está preferiblemente presente en cantidades en exceso por encima del topiramato. Según la invención, la razón de pesos de topiramato a material céreo está en el intervalo de 20:80 a 50:50, de 30:70 a 50:50 o de 40:60 a 50:50.

El revestimiento céreo puede comprender una o más, una, dos o tres ceras diferentes.

5 En algunas realizaciones, se selecciona el material céreo del grupo consistente en dipalmitoestearato de glicerilo (BIOGAPRESS VEGETAL), diestearato de glicerilo (diestearato de glicerol (PRECIROL®), palmitoestearato de glicerol, dibehenato de glicerilo (COMPRITOL 888), mezcla de mono- y diglicéridos (GELEOL), monoestearato de glicerol, cera de abejas, cera de carnauba o cera de ésteres cetílicos. El material céreo es preferiblemente dipalmitoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

10 Un surfactante ayuda en la dispersión de la forma de dosificación I3D cuando se pone en una cantidad mínima de agua. El surfactante sirva para aumentar la humectación de las partículas revestidas de cera sin reducir o eliminar el enmascaramiento de sabor. El surfactante no disuelve el revestimiento en ningún grado sustancial cuando se administra la forma de dosificación a un sujeto. Sólo necesita estar presente en una cantidad suficiente para aumentar la dispersión en comparación con otra forma de dosificación I3D que excluya el surfactante. Si el surfactante está presente en una cantidad demasiado elevada, sin embargo, tendrá un impacto negativo sobre la sensación en la boca, el rendimiento y/o las propiedades físicas de la forma de dosificación. También puede tener un impacto negativo sobre el sabor, debido al sabor del propio surfactante. En algunas realizaciones, el surfactante está presente en una cantidad en el intervalo del 0,0-2,0%, 0,1%-1,0%, 0,2%-0,9% en peso, en base al peso de la forma de dosificación acabada.

15 La forma de dosificación rápidamente dispersable puede dispersarse (desintegrarse) en menos de 3 min., menos de 2,5 min., menos de 2 min., menos de 1,5 min., menos de 60 segundos, menos de 30 segundos, en 15 segundos o menos, en 10 segundos o menos, en 5 s o menos, en 4 s o menos o en 3,5 s o menos cuando se pone en un pequeño volumen de fluido acuoso, tal como saliva, fluido gástrico y/o un sorbo de agua. En algunas realizaciones, se mide el tiempo de dispersión (desintegración) 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, se mide el tiempo de dispersión (desintegración) creando un remolino en un vaso de precipitados con 15 ml de agua. En algunas realizaciones, se determina el tiempo de desintegración según USP <701>.

20 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. Se contemplan todas las combinaciones posibles de estos volúmenes. Como intervalos adecuados para el pequeño volumen, se incluyen de 0,1 a 50 ml, de 0,1 a 40 ml, de 0,1 a 30 ml, de 0,1 a 20 ml, de 0,1 a 10 ml, de 0,2 a 10 ml, de 0,3 a 10 ml, de 0,5 a 10 ml, de 1 a 10 ml, de 5 a 10 ml, de 1 a 7,5 ml, de 1 a 5 ml, de 0,5 a 3 ml u otros intervalos de este tipo. En una realización preferida, el sorbo puede comprender una cucharada (15 ml) de agua. Preferiblemente, un sorbo es de 2 a 30 ml, de 10 a 15 ml (una cucharada) o 13 ml de agua (fluido).

25 En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende no más de un 10% en peso, no más de un 7,5% en peso, no más de un 5% en peso, no más de un 4% en peso, no más de un 3% en peso, no más de un 2,5% en peso, no más de un 2% en peso o no más de un 1,5% en peso de humedad, según se determina por pérdida en la desecación (PED) a 120°C. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende al menos un 0,1% en peso, al menos un 0,2% en peso, al menos un 0,5% en peso, al menos un 0,75% en peso, al menos un 1% en peso, al menos un 1,5% en peso, al menos un 2% en peso, al menos un 2,5% en peso, al menos un 3% en peso, al menos un 4% en peso o al menos un 5% en peso de humedad, según se determina por pérdida en la desecación a 120°C. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende de un 0,1 a un 10% en peso, de un 0,2 a un 7,5% en peso, de un 0,5 a un 5% en peso, de un 0,5 a un 4% en peso o de un 1 a un 3% en peso de humedad.

30 En algunas realizaciones, la dureza global (determinada mediante un ensayo de fuerza de ruptura de tableta según USP <127>) de la matriz varía de 4,905 N a 49,05 N (de 0,5 kp a 5 kp) o de 4,905 N a 19,62 N (de 0,5 kp a 2 kp). En algunas realizaciones, la dureza global es de al menos 4,905 N (0,5 kp), al menos 9,81 N (1,0 kp) o al menos 14,715 N (1,5 kp). En algunas realizaciones, la dureza global es de no más de 29,43 (3,0 kp), no más de 19,62 N (2,0 kp) o no más de 9,81 N (1,0 kp). En algunas realizaciones, se ve que la forma de dosificación es adecuada para manipulación y administración sin proporcionar un resultado numérico en un medidor de dureza de tabletas.

35 El término friabilidad es la tendencia de la matriz a perder material de sus bordes y superficies externas tras insulto mecánico. La friabilidad se reduce aumentando la dureza. En algunas realizaciones, la forma de dosificación posee una friabilidad de menos del 25%, preferiblemente menos del 10%, según se determina de acuerdo con USP <1216> y como se describirá aún más a continuación.

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

En algunas realizaciones, la densidad aparente de la forma de dosificación (determinada por medición y/o cálculo) varía de 150 (mg/ml) a 1.300 (mg/ml), o de 400 (mg/ml) a 1.000 (mg/ml).

55 Se prepara la forma de dosificación rápidamente dispersable de la invención mediante un procedimiento de impresión tridimensional (I3D). Se dispone comercialmente de montajes de equipo adecuados para la impresión tridimensional de artículos o ya están en uso: Massachusetts Institute of Technology Three-Dimensional Printing Laboratory (Cambridge, MA), Z Corporation's 3DP and HD3DPTM systems (Burlington, MA), The Ex One Company, L.L.C. (Irwin,

PA), Soligen (Northridge, CA), Specific Surface Corporation (Franklin, MA), TDK Corporation (Chiba-ken, Japón), Therics L.L.C. (Akron, OH, ahora parte de Integra Lifesciences), Phoenix Analysis & Design Technologies (Tempe, AZ), Stratasys, Inc.'s Dimension™ system (Eden Prairie, MN), Objet Geometries (Billerica, MA o Rehovot, Israel), Xpress3D (Minneapolis, MN) y 3D Systems' Invision™ system (Valencia, CA). Se describen otros sistemas I3D adecuados en U.S. N° 20080281019, N° 20080277823, N° 20080275181, N° 20080269940, N° 20080269939, N° 20080259434, N° 20080241404, N° 20080231645, N° 20080229961, N° 20080211132, N° 20080192074, N° 20080180509, N° 20080138515, N° 20080124464, N° 20080121172, N° 20080121130, N° 20080118655, N° 20080110395, N° 20080105144, N° 20080068416, N° 20080062214, N° 20080042321, N° 20070289705, N° 20070259010, N° 20070252871, N° 20070195150, N° 20070188549, N° 20070187508, N° 20070182799, N° 20070182782, N° 20060268057, N° 20060268044, N° 20060230970, N° 20060141145, N° 20060127153, N° 20060111807, N° 20060110443, N° 20060099287, N° 20060077241, N° 20060035034, N° 20060030964, N° 20050247216, N° 20050204939, N° 20050179721, N° 20050104241, N° 20050069784, N° 20050061241, N° 20050059757, N° 20040265413, N° 20040262797, N° 20040252174, N° 20040243133, N° 20040225398, N° 20040183796, N° 20040145781, N° 20040145628, N° 20040143359, N° 20040141043, N° 20040141030, N° 20040141025, N° 20040141024, N° 20040118309, N° 20040112523, N° 20040012112, N° 20040005360, N° 20040005182, N° 20040004653, N° 20040004303, N° 20040003741, N° 20040003738, N° 20030198677, N° 20030143268, N° 20020125592, N° 20020114652, N° 20020079601, N° 20020064745, N° 20020033548, N° 20020015728, N° 20010028471 y N° 20010017085; Patentes Estadounidenses N° 5.490.962, N° 5.204.055, N° 5.121.329, N° 5.127.037, N° 5.252.264, N° 5.340.656, N° 5.387.380, N° 5.490.882, N° 5.518.680, N° 5.717.599, N° 5.851.465, N° 5.869.170, N° 5.879.489, N° 5.934.343, N° 5.940.674, N° 6.007.318, N° 6.146.567, N° 6.165.406, N° 6.193.923, N° 6.200.508, N° 6.213.168, N° 6.336.480, N° 6.363.606, N° 6.375.874, N° 6.508.971, N° 6.530.958, N° 6.547.994, N° 6.596.224, N° 6.772.026, N° 6.850.334, N° 6.905.645, N° 6.945.638, N° 6.989.115, N° 7.220.380, N° 7.291.002, N° 7.365.129, N° 7.435.368, N° 7.455.804, N° 7.828.022, N° 8.017.055; Publicaciones Internacionales PCT N° WO 00/26026, N° WO 98/043762, N° WO 95/034468, N° WO 95/011007, y Patente Europea N° 1.631.440, que emplea un sistema basado en coordenadas cilíndricas (radiales o polares) debido a su construcción.

El procedimiento I3D aquí descrito requiere un sistema de deposición 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 gradual. El fluido de impresión sirve para formar partículas unidas de polvo, es decir, partículas que se adhieren entre sí por uno o más excipientes farmacéuticos y/o uno o más principios activos. Las capas impresas graduales 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 graduales. Se repite el proceso de esparcimiento de polvo y deposición de gotitas hasta que se completa el número deseado de capas para la forma de dosificación. Las capas se adhieren entre sí debido al paso de fluido de impresión de una capa a otra capa adyacente por el efecto de mecha, de tal forma que uno o más excipientes y/o uno o más principios activos se adhieren a ambas capas adyacentes. Tras la compleción de la estructura tridimensional inicial, se elimina el fluido de impresión residual de, o se reduce en, la forma de dosificación por desecación. La evaporación de solvente durante el proceso de desecación deja una matriz que tiene una arquitectura tridimensional que comprende las partículas de material de volumen unidas por ligante solidificado y/u otros componentes, incluyendo uno o más principios activos y/o cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional.

Se lleva normalmente a cabo el procedimiento de impresión tridimensional a temperaturas ambiente. El procedimiento puede utilizar una variedad de fluidos de impresión, incluyendo solventes orgánicos y acuosos biológicamente compatibles. El proceso es aditivo, por lo que se incorporan características microscópicas capa a capa, lo que permite construir una amplia gama de arquitecturas posibles con precisión a una escala submilimétrica. Usando impresión tridimensional para controlar simultáneamente tanto las características microscópicas como la forma macroscópica, se obtienen los sistemas de administración de fármacos únicos de la presente invención.

Un montaje de impresión particularmente adecuado para impresión tridimensional de la presente forma de dosificación incluye módulos de construcción, cada uno de los cuales tiene una plataforma de altura gradualmente ajustable dispuesta dentro de una cavidad de los módulos de construcción, un sistema de deposición de capas de polvo, un sistema de impresión, un sistema de eliminación de fluido de impresión y un sistema de manipulación de la forma de dosificación.

En general, se usan al menos dos componentes en el procedimiento de impresión tridimensional utilizado para preparar la matriz de las formas de dosificación rápidamente dispersables. El primer componente es el material de polvo de volumen que se ha de incluir en las capas de polvo graduales. El segundo componente es el fluido de impresión (en algunos casos, el fluido puede contener también un ligante), que se dispensa mediante un cabezal de impresión sobre la capa de polvo. En algunas realizaciones, el material de polvo de volumen está constituido por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y topiramato.

Al menos un componente de la matriz debe servir como "agente ligante" que une partículas de polvo de volumen entre sí en la matriz tridimensional completada. El agente ligante produce adhesión entre partículas del polvo de volumen. Es esta adhesión la que permite a la forma de dosificación mantener una forma (geometría) fija en condiciones de manipulación, almacenamiento y administración. La fuerza y el alcance de la unión de partículas dependen de la proporción del agente ligante bien en la capa de polvo, bien depositado por el fluido de impresión, y está en función de la cantidad de fluido depositada. El término adhesión significa la unión o ligación de partículas del material de

volumen entre sí o con partículas de otro material presente, tales como partículas de ligante o principio activo. Existen diversas formas en las que se puede incluir un agente ligante en la matriz. La invención contempla una combinación de una o dos o más de estas diferentes formas.

5 En algunas realizaciones del método de preparación de la matriz, hay presencia de agente ligante en el polvo de volumen, el fluido de impresión o ambos. Un agente ligante en el fluido de impresión puede ser el mismo o diferente que un agente ligante en el polvo de volumen.

10 El agente ligante puede ser un ligante farmacéuticamente aceptable. La inclusión de un "ligante" como agente ligante en el fluido de impresión dará como resultado una microestructura interna de la forma de dosificación, en particular el tamaño de poro, diferente de la microestructura interna de una forma de dosificación por lo demás igual con exclusión del ligante en la solución ligante. Tras la impresión, al evaporarse el solvente, queda el ligante como un residuo sólido, que ocupa espacio vacío entre las partículas de polvo, por ej., partículas de disgregante o fármaco. La estructura resultante tendrá una mayor densidad en comparación con formas de dosificación fabricadas sin ligante en el fluido de impresión.

15 También se describe un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida rápidamente dispersable que comprende una matriz porosa sólida tridimensionalmente impresa que comprende vehículo, ligante y fármaco, comprendiendo el procedimiento: (a) proporcionar una mezcla pulverulenta de uno o más ligantes, uno o más edulcorantes, uno o más humectantes, uno o más deslizantes, opcionalmente uno o más desintegrantes y fármaco, junto con cualesquiera excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales; (b) formar una capa gradual de la matriz pulverulenta; (c) aplicar a la capa gradual gotitas de fluido de impresión según un patrón predeterminado para formar una capa gradual impresa; (d) repetir (b) y (c) un número predeterminado de veces, proporcionando así una matriz húmeda tridimensionalmente impresa; y (e) eliminar el fluido de impresión de la matriz húmeda, proporcionando así una matriz porosa sólida tridimensionalmente impresa que tiene una composición, un contenido en humedad, una porosidad, una densidad aparente global, una dureza, un tiempo de dispersión en la matriz, un tiempo de disolución del fármaco *in vitro*, un comportamiento de dispersión *in vitro*, un comportamiento farmacocinético *in vivo*, una estructura, un grosor de capas graduales, un tamaño de partícula del fármaco, un tamaño de partícula del disgregante, un contenido en fármaco y/o una friabilidad dentro de los intervalos aquí especificados.

20 Se puede dar forma además a la forma de dosificación de la presente invención según se desee para facilitar su colocación en la cavidad bucal de un sujeto. Una de tales realizaciones puede ser una forma de tipo oblea, o una caja en forma de donut, anillo, tubo, cubo, esferoide, elipsoide o rectangular. En algunas realizaciones, una forma de donut puede mejorar el tiempo de dispersión frente a una forma de similar volumen y composición pero sin agujero a través. En algunos casos de esas realizaciones, el tiempo de dispersión o desintegración puede disminuir en un 50-80%.

25 La FIG. 1 representa un alzado frontal en sección de una forma de dosificación orodispersable (1) hecha a partir de una matriz tridimensionalmente impresa que comprende capas graduales secuencialmente formadas de material de volumen unido (2-3). Las superficies exteriores (3) envuelven una porción media (2). Las superficies exteriores tienen una dureza mayor que la porción interior. Esta forma de dosificación está hecha por varias capas graduales tridimensionalmente impresas. La capa gradual de fondo, que define la superficie inferior, y la capa gradual superior, que define la superficie superior, y las superficies circunferenciales (a izquierda y derecha de la porción media) son más duras que la porción interior. Se consigue la mayor dureza usando un mayor nivel de saturación, un mayor contenido en ligante o como de algún otro modo aquí se describe. Se consigue la mayor dureza en la periferia de las capas graduales de la porción media aumentando el nivel de saturación y/o el contenido en ligante en la periferia, pero no en el centro (porción no periférica) de las respectivas capas graduales.

30 La FIG. 2 representa un alzado frontal en sección de una realización alternativa de una forma de dosificación orodispersable (5) hecha a partir de una matriz tridimensionalmente impresa. La capa gradual de fondo, que define la superficie inferior (8), y la capa gradual superior, que define la superficie superior (7), son más duras que la porción interior (6), que comprende varias capas graduales. Las formas de dosificación (1) y (5) difieren primariamente en el procedimiento utilizado para imprimir las capas graduales medias, no teniendo las capas de (6) una periferia con mayor dureza.

35 Las FIG. 3A-3E representan la vista en plano superior de tres diferentes patrones de impresión que pueden usarse para preparar las capas graduales impresas de una matriz orodispersable 3D de la invención. Incluso aunque se representa cada patrón de impresión como circular, se puede usar sustancialmente cualquier geometría, por ej., círculo, oval, cuadrado, rectángulo, círculo oblongo, etc. La FIG. 3A representa un primer patrón de impresión sólido, en donde se usa sustancialmente el mismo nivel de saturación total, pesado o superior a través de la totalidad del área de impresión. La FIG. 3B representa un segundo patrón de impresión sólido, en donde se usa sustancialmente el mismo nivel de saturación medio, bajo, ligero o inferior a través de la totalidad del área de impresión. Se hace referencia a este segundo patrón sólido como un patrón de escala de grises, ya que tiene un nivel de saturación reducido. La FIG. 3C representa un patrón de impresión anular (hueco), en donde se aplica fluido de impresión a la periferia del área de impresión, pero no hacia el centro del área de impresión. La FIG. 3D representa una combinación de patrón de impresión anular y de escala de grises, en donde se aplica fluido de impresión a la periferia del área de impresión a un mayor nivel de saturación y hacia el centro del área de impresión a un nivel de saturación de escala de grises (reducido). La FIG. 3E representa un patrón de impresión indicum, en donde se usa sustancialmente el

mismo nivel de saturación a través de la totalidad del área de impresión excepto en la(s) región(es) indicum, en donde no se aplica ningún fluido de impresión, formándose así un indicum empotrado en la superficie de la forma de dosificación final sin presionar en el artículo como se haría con técnicas conocidas, tales como estampado o grabado.

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

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

35 La forma de dosificación también puede adoptar la forma de donut, anillo o tubo. La FIG. 4A representa una forma de dosificación ejemplar en donde se ha dejado fuera o eliminado el núcleo de la forma de dosificación alrededor del eje vertical de la forma cilíndrica durante la fabricación de la forma de dosificación. El diámetro de la perforación u orificio puede estar en el intervalo de 3-10 mm. En algunas realizaciones, se crea el orificio mediante una zona no impresa dentro de la forma de dosificación y alcanzando al menos una superficie exterior, de tal forma que se vacía el polvo no unido. La FIG. 4B representa una vista en perspectiva de la forma de dosificación de la FIG. 4A.

40 Se pueden controlar las propiedades físicas de la forma de dosificación variando el grosor de las capas de polvo graduales, la composición del polvo, la composición del fluido de impresión, el nivel de saturación del fluido de impresión (densidad de impresión) sobre una capa y la identidad y cantidad de los excipientes incluidos en la forma de dosificación, por ej., la identidad y cantidad de disgregante, ligante, edulcorante, surfactante. Se estudiaron algunas de estas variables para determinar cuáles de ellas son variables efectivas en cuanto a resultado con respecto a la dureza, la densidad aparente, tiempo de desintegración, tiempo de disolución, biodisponibilidad, contenido en humedad, sabor y friabilidad de la forma de dosificación. Se determinó que las variables efectivas en cuanto a resultado incluyen, al menos, la cantidad de fármaco, la cantidad de disgregante, la cantidad de ligante, el grosor de las capas, la identidad de algunos componentes, la composición del material céreo y el nivel de saturación del fluido de impresión.

50 La impresión tridimensional puede tener descriptores espaciales en cada una de tres direcciones típicamente ortogonales diferentes. En la impresión tridimensional, el fluido puede depositarse en gotas o en unidades de fluido parecidas a gotas. Las gotas pueden depositarse en una sucesión que forma una línea correspondiente al movimiento del cabezal de impresión. El espaciamiento entre esas gotas es el espaciamiento de gota a gota. Tras completarse una línea, se puede depositar otra línea adyacente a la línea anteriormente depositada y separada de la línea anteriormente depositada por una distancia que es un espaciamiento de línea a línea. Tras completarse la impresión sobre una capa de polvo, se puede depositar otra capa de polvo, teniendo cada capa de polvo un grosor de capa. El grosor de la capa de polvo es el tercer descriptor.

60 En algunos casos, se puede describir el espaciamiento de gotitas en términos de la resolución del sistema de impresión, con frecuencia expresada como puntos por pulgada (ppp), que es lo recíproco del espaciamiento de gotitas. Por ejemplo, resoluciones de 118,11 píxel/cm (300 y 600 ppp) corresponden a espaciamientos de gotitas de 84,7 μm y 42,3 μm , respectivamente. Se puede describir el espaciamiento de gota a gota (dentro de una línea), o el espaciamiento de línea (espaciamiento de gotitas de una línea a la siguiente), o cualquier otro espaciamiento de

gotitas, en términos de resolución expresada en ppp. En algunos casos, las instrucciones capa a 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 dos direcciones lineales ortogonales. En algunos casos, estas imágenes pixeladas son imágenes monocromáticas de 1 bit, a las que de forma alternativa se hace referencia como imágenes binarias o binivel, en donde cada píxel contiene un bit de información (0 o 1), que puede representarse como negro o blanco en pantalla.

En algunos casos, se consigue la cantidad relativa de unión en regiones localizadas de la forma de dosificación por "escala de grises" (es decir, el uso de un patrón de impresión de escala de grises) en el diseño de la forma de dosificación. En el caso de imágenes monocromáticas de 1 bit usadas para las instrucciones de la máquina, se consigue la escala de grises cambiando el número de píxeles "negros" en relación a los píxeles "blancos" en una región escogida de una forma de dosificación, o en una capa escogida de una forma de dosificación, o a través de toda una forma de dosificación. Cualesquiera otras regiones pueden ser "sólidas" usando píxeles todos negros. En algunas realizaciones, el diseño de la forma de dosificación incluye un exterior "sólido" y un interior "con escala de grises". En algunas realizaciones, se puede conseguir la escala de grises con píxeles negros espaciados igualmente entre píxeles blancos para alcanzar una razón global de píxeles negros a blancos en la región con escala de grises. En otras realizaciones, se puede conseguir la escala de grises con píxeles negros situados aleatoriamente entre píxeles blancos para alcanzar una razón global de píxeles negros a blancos en la región con escala de grises. En aún otras realizaciones, se puede conseguir la escala de grises con un patrón escogido (por ej., líneas paralelas, patrón de almohadilla, patrón de puntos) de píxeles negros entre píxeles blancos para alcanzar una razón global de píxeles negros a blancos en la región con escala de grises.

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

El nivel de saturación (densidad de impresión) describe cuánto del espacio vacío en este volumen unitario está ocupado por líquido que se dispensa en una gota o unidad de fluido que se dedica a ese vóxel particular. El nivel de saturación es la razón del volumen de fluido dispensado al volumen de espacio vacío en el vóxel. En general, en la impresión tridimensional, se pueden elegir los niveles de saturación para que sean ligeramente inferiores, o en algunos sitios aproximadamente iguales, a 1,0 (base de volumen vacío), también expresado como 100%. Niveles de saturación excesivamente bajos tienden a dar lugar a una mala integridad estructural. Niveles de saturación excesivamente altos tienden a dar lugar a una sangría excesiva de líquido más allá de donde se depositó el líquido. En la presente forma de dosificación, el nivel de saturación durante la etapa de aplicación de fluido de impresión a una capa de polvo varía según sea necesario para proporcionar la dureza y el tiempo de dispersión buscados. El nivel de saturación puede variar para una capa de polvo del 85% al 120%, del 10% al 110%, del 15% al 80%, del 20% al 50% o del 15% al 35% en agregado a través de la forma de dosificación, o de algún otro modo en regiones seleccionadas de la forma de dosificación.

Como dispositivos de impresión adecuados, se incluyen los que tienen un cabezal de impresión de chorro continuo o los que tienen un cabezal de impresión de gota según demanda. Un cabezal de impresión de chorro continuo proporciona un chorro continuo (serie ininterrumpida) de gotitas mientras deposita fluido de impresión sobre una capa de polvo. Se pueden usar cabezales de impresión de chorro continuo junto con sistemas de deflexión de gotitas con objeto de seleccionar y controlar qué gotitas se depositan. Un cabezal de impresión de gota según demanda sólo deposita gotitas de fluido de impresión sobre la capa de polvo si recibe una instrucción (demanda, comando operativo) para hacerlo. En algunas máquinas I3D, un cabezal de impresión escanea (se mueve a través de y aplica selectivamente fluido a) la superficie de la capa de polvo de izquierda a derecha a una velocidad predeterminada, por ej., una velocidad de escaneo, para formar una línea de gotitas. Una alta velocidad de escaneo dará como resultado un menor nivel de saturación, y una baja velocidad de escaneo dará como resultado un mayor nivel de saturación al comparar la deposición de fluido de impresión a un volumen constante por unidad de tiempo. Al considerar la situación en la que hay presencia de ligante en el fluido de impresión, un aumento en la velocidad de impresión de 1,0 m/s a 2,0 m/s reduce el volumen total de fluido de impresión depositado en las formas de dosificación a la mitad. Al aumentar la velocidad de impresión, la densidad aparente (teórica, calculada a partir del peso y las dimensiones de la forma de dosificación) disminuye. También se ve una disminución simultánea en las dimensiones y el peso de las formas de dosificación. Se atribuye esta disminución a tres factores: (i) una disminución en el volumen total de gotitas depositadas sobre el polvo da como resultado una disminución en el alcance de la dispersión de fluido de impresión en el polvo; (ii) una disminución en la masa de componentes no volátiles del fluido de impresión que quedan atrás; (iii) una mayor tendencia a la pérdida de material desde los bordes de las formas de dosificación más friables durante la separación del polvo no impreso. El aumento de la velocidad de impresión también disminuye el tiempo de destello y la dureza y aumenta la friabilidad de las formas de dosificación. Se obtiene este resultado porque la proporción de agente ligante del fluido de impresión (o el nivel de activación del agente ligante en el polvo) disminuye en las formas de dosificación a medida que aumenta la velocidad de impresión. Un aumento en la velocidad de impresión también aumenta el volumen vacío dentro de las formas de dosificación, como queda ilustrado por un aumento en el porcentaje de volumen de las formas de dosificación penetradas por mercurio a 0,207 MPa (30 psi) (% de intrusión).

Cuando se usa un cabezal de impresión de chorro continuo, la velocidad de escaneo efectiva es de 0,5 a 3,0 m/s, y lo más preferiblemente de 1,75 m/s. Cuando se usa un cabezal de impresión de gota según demanda, la velocidad de escaneo efectiva es de 0,1 a 1 m/s, lo más preferiblemente de 0,15 a 0,5 m/s.

5 El volumen de las gotitas individuales puede variar según se desee. El aumento del volumen de la gotita aumenta el nivel de saturación y la disminución del volumen de una gotita disminuye el nivel de saturación al comparar la deposición del fluido de impresión a una velocidad constante. Cuando se usa un cabezal de impresión de chorro continuo, el tamaño de las gotitas de fluido suministradas por el cabezal de impresión varía preferiblemente de 10 μm a 150 μm de diámetro. Cuando se usa un cabezal de impresión de gota según demanda, el tamaño de las gotitas de fluido suministradas por el cabezal de impresión varía preferiblemente de 20 μm a 300 μm de diámetro.

10 La velocidad de flujo del fluido suministrado por el cabezal de impresión puede variar según se desee. El aumento de la velocidad de flujo aumenta el nivel de saturación y la disminución de la velocidad de flujo disminuye el nivel de saturación cuando se compara la deposición del fluido de impresión a una velocidad constante. Como se discute aquí, el cabezal de impresión deposita gotitas de fluido de impresión para formar líneas paralelas del mismo en la capa de polvo. Cuando se usa un cabezal de impresión de chorro continuo, el espaciamiento de líneas varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 1.000 μm , de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 μm y/o preferiblemente de aproximadamente 100 a 200 μm . Cuando se usa un cabezal de impresión de chorro de gota según demanda, el espaciamiento de líneas varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 μm , de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 μm o es preferiblemente de aproximadamente 55 a 75 μm .

20 El sistema de deposición de capas de polvo y la plataforma de altura ajustable cooperan para formar capas graduales delgadas de polvo en los módulos de construcción. El grosor total (altura) de la forma de dosificación estará en función del número y del grosor de las capas graduales. El número de capas graduales impresas varía típicamente de 5 a 50, preferiblemente de 15 a 25, capas. Una matriz comprenderá (consistirá esencialmente en o consistirá en) típicamente de 20 a 50, de 20 a 40, de 30 a 40 o de 30 a 35 capas graduales impresas. La sección de "extremo" de una forma de dosificación comprenderá típicamente de 1 a 10, de 1 a 7, de 2 a 7 o de 4 a 6 capas graduales impresas. Una sección de extremo con un indicum comprenderá típicamente de 2 a 10, de 2 a 7 o de 4 a 7 capas graduales impresas. El resto de las capas graduales 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 graduales impresas.

30 Las formas de dosificación producidas por el procedimiento I3D aquí descrito varían en tamaño según el contenido en TOP y en excipientes requerido para obtener formas de dosificación que exhiben las propiedades deseadas. Si la matriz comprende una dosis mayor de TOP, entonces se requiere una oblea de mayor tamaño en comparación con otra forma de dosificación I3D que tenga el mismo porcentaje pero menor dosis de TOP. Si se usa un porcentaje mayor de TOP, el peso de la forma de dosificación puede disminuir correspondientemente y *viceversa*.

35 Las capas graduales son de una altura predeterminada (grosor vertical), que típicamente varía de 0,127 a 0,381 mm (de 0,005 a 0,015 pulgadas), de 0,203 a 0,305 mm (de 0,008 a 0,012 pulgadas), de 0,229 a 0,279 mm (de 0,009 a 0,011 pulgadas), 100-300 μm , 100-500 μm , 200 μm o 250 μm . A medida que se usan capas graduales más gruesas, se debe depositar una cantidad creciente de fluido de impresión sobre esa capa para asegurar una unión adecuada tanto dentro del plano de la capa como de capa a capa. Por el contrario, para una capa gradual 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, el uso de un mayor grosor de capa reducirá (empeorará) la manipulabilidad de la forma de dosificación y reducirá (mejorará) el tiempo de dispersión. Si se usa una capa demasiado gruesa para una cantidad dada de fluido, pueden formarse defectos laminares que hacen que la forma de dosificación se fracture fácilmente a lo largo del plano de las capas (delaminación), o la propia forma de dosificación puede no tener una resistencia adecuada para manejarla en absoluto. En algunas realizaciones, el grosor de las capas graduales varía de 45 100 a 400 μm , de 150 a 300 μm o de 200 a 250 μm . En una realización preferida, el grosor de capa es de 200 μm . En otra realización preferida, el grosor de capa es de 250 μm .

50 Se pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en el material del polvo de volumen y/o el fluido de impresión. Se puede seleccionar cada excipiente independientemente en cada caso de un excipiente hidrosoluble, soluble en fluidos acuosos, parcialmente hidrosoluble, parcialmente soluble en fluidos acuosos, insoluble en agua o insoluble en fluidos acuosos, según sea necesario para proporcionar la unión requerida de partícula a partícula en una matriz impresa.

55 Se pueden emplear la mayoría de los excipientes farmacéuticamente aceptables, tanto pequeñas moléculas como polímeros, que permiten que un principio farmacéuticamente activo quede envuelto laxamente en una estructura porosa (una matriz de partículas unidas) que está sujeta a rápida dispersión en presencia de un fluido acuoso apropiado, por ej., saliva. Algunos de estos excipientes, adecuados para uso en el procedimiento de impresión tridimensional de la invención, están enumerados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Eds. A. Wade y P.J. Weller, Segunda Edición, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, Londres, 1994).

Como tipos adecuados de excipientes, se incluyen ligante, dispersante, edulcorante, deslizante, saborizante, surfactante, humectante, conservante y diluyente. Aunque se pueden usar excipientes farmacéuticos convencionales,

puede que no siempre funcionen precisamente en la misma manera que con el procesamiento farmacéutico tradicional.

Se incluyen uno o más ligantes en la matriz impresa. Se puede incluir el ligante en el material pulverulento o en el fluido de impresión dispensado a través del cabezal de impresión. La adhesión de las partículas al y/o por el ligante se produce cuando el ligante es contactado por el fluido de impresión procedente del cabezal de impresión o cuando está presente (es decir, soluble) en el fluido de impresión. El ligante es preferiblemente hidrosoluble, soluble en fluidos acuosos, parcialmente hidrosoluble o parcialmente soluble en fluidos acuosos. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende hasta un 20% en peso, un 5-15% en peso o un 8-12% en peso de ligante. En algunas realizaciones, el polvo de volumen comprende de >0 a un 10% en peso, de un 1 a un 5% en peso, un 0-30% en peso, un 2-20% en peso o un 5-15% en peso de ligante. En algunas realizaciones, la matriz impresa comprende hasta un 30% en peso, un 2-20% en peso o un 5-15% en peso de ligante. En algunas realizaciones, el ligante está ausente del fluido de impresión o ausente del material de volumen. Como ligantes adecuados, se incluyen polímero sintético hidrosoluble, polivinilpirrolidona, hidropirrolidona, copovidona (copolímero de acetato de vinilo y acetato de vinilo), almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado e hidroxipropilcelulosa. Un ligante preferido es la polivinilpirrolidona (povidona). En una realización preferida, la povidona (povidona K30) se caracteriza por exhibir un valor k de aproximadamente 27-32. En algunas realizaciones, un diluyente hidrosoluble ayuda a la unión de la matriz, con o sin el uso de un ligante tradicional. Como diluyentes adecuados en esta capacidad, se incluyen azúcares y alcoholes de azúcares o polioles, tales como manitol, sorbitol, xilitol, lactitol o eritritol. En esta capacidad, el diluyente que ayuda a la unión puede comprender un 15-50% o un 30-45% de la matriz impresa. En una realización preferida, el diluyente que ayuda a la unión es manitol.

Se incluyen en la matriz impresa uno o más disgregantes. El disgregante puede estar presente en el polvo de volumen. En algunas realizaciones, el polvo de volumen comprende hasta un 30% en peso, de un 2 a un 25% en peso, de un 5 a un 15% en peso o de un 5 a un 10% en peso de disgregante. Como disgregantes adecuados, se incluyen celulosa microcristalina (CMC), crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada) o una combinación de éstas. En una realización preferida, el disgregante es celulosa microcristalina. En la siguiente tabla, se resumen los grados adecuados de celulosa microcristalina AVICEL®. La forma de dosificación puede comprender uno o una combinación de los grados especificados. Se contemplan todas esas realizaciones que contienen grados únicos o una combinación de grados.

Grados de producto	Tamaño de partícula nominal, µm	Humedad, %	Densidad aparente suelta, g/cm ³
Avicel DG	45	NMD 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	NMD 5,0	0,28-0,33
Avicel PH-102 SCG**	150	3,0 a 5,0	0,28-0,34
Avicel PH-105	20	NMD 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	NMD 3	0,26-0,31
Avicel PH-113	50	NMD 2	0,27-0,34
Avicel PH-112	100	NMD 1,5	0,28-0,34
Avicel PH-200 LM	180	NMD 1,5	0,30-0,38
Avicel CE-15	75	NMD 8	N/D

NMD significa "no más de".

En otra realización preferida, el disgregante es crospovidona. Cuando el disgregante es crospovidona solamente, puede comprender un 2-10% del polvo de volumen. La crospovidona es un homopolímero entrecruzado sintético hidrosoluble de N-vinil-2-pirrolidona que se usa como superdisintegrante en el procesamiento farmacéutico convencional, por ej., la producción de tabletas. Se dispone de varios grados de crospovidona, incluyendo, por ejemplo, la línea de producto ofrecida por BASF que se distingue por el tamaño de partícula para cada grado: Kollidon® CL (110-130 µm), Kollidon® CL-F (20-40 µm), Kollidon® CL-SF (10-30 µm) y Kollidon® CL-M (3-10 µm).

El ligante y el disgregante son ingredientes clave para controlar la dureza, la friabilidad y el tiempo de dispersión de la matriz. Cuando mayor sea la cantidad de ligante, mayor será la dureza, menor la friabilidad y más lento el tiempo de

dispersión. Por otro lado, el aumento de 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 ligante y disgregante.

5 Se pueden incluir uno o más edulcorantes en la matriz impresa. El edulcorante puede estar presente en el polvo de volumen y/o en el fluido de impresión aplicado al polvo de volumen. Se observa un enmascaramiento del sabor más eficaz cuando está presente al menos un edulcorante en al menos el fluido de impresión. El fluido de impresión y el polvo de volumen pueden tener al menos un edulcorante en común, por ej., el fluido de impresión y el polvo de volumen comprenden cada uno el mismo edulcorante y el polvo de volumen comprende un edulcorante adicional. En algunas realizaciones, el fluido de impresión y el polvo de volumen comprenden cada uno sucralosa o un derivado del ácido glicirrizínico. En algunas realizaciones, el líquido de impresión y el polvo de volumen comprenden cada uno sucralosa y el polvo de volumen comprende además un derivado del ácido glicirrizínico. En algunas realizaciones, el polvo de volumen comprende de >0 a un 5% en peso, o de >0 a un 2% en peso, o de >0 a un 1,5% en peso de edulcorante. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende de >0 a un 5% en peso, de >0 a un 4% en peso, de >0 a un 3% en peso, de >0 a un 2% en peso, de un 0,1 a un 5% en peso, de un 0,1 a un 4% en peso, de un 0,1 a un 3% en peso, de un 0,1 a un 2% en peso, de un 0,5 a un 3% en peso o de un 1 a un 3% en peso de edulcorante.

10 Se seleccionan edulcorantes adecuados del grupo consistente en derivado del ácido glicirrizínico, por ej., magnasweet (glicirrizinato de monoamonio), sucralosa, otros edulcorantes naturales o artificiales y una combinación de los mismos. El edulcorante preferido en el fluido de impresión es sucralosa. El edulcorante está presente en al menos el fluido de impresión, pero también puede estar presente en el polvo de volumen.

20 Algunos ingredientes que pueden usarse con otros fines en el polvo de volumen pueden también contribuir al dulzor. Son ejemplos de esto polvos diluyentes tales como manitol, sorbitol y xilitol.

25 Se pueden incluir en la matriz uno o más saborizantes opcionales. El saborizante puede estar presente en el polvo de volumen y/o el fluido de impresión. Si está presente en el fluido de impresión, el saborizante es preferiblemente hidrosoluble, soluble en fluidos acuosos, parcialmente hidrosoluble o parcialmente soluble en fluidos acuosos. Si está presente en el polvo de volumen, el saborizante está preferiblemente presente en una forma aplicada a un polvo vehiculizante antes de la preparación del polvo de volumen. Como polvos vehiculizantes adecuados, se pueden incluir almidones, almidones modificados, celulosas y otro polvo capaz de absorber, adsorber, envolver o encapsular el saborizante. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende un 0-5% en peso, un 0,01-1,0% en peso o un 0,05-0,5% en peso de saborizante. En algunas realizaciones, el polvo de volumen comprende de un 0,1 a un 10% en peso, o de un 1 a un 10% en peso, de un 2 a un 8% en peso, un 3-7% en peso de polvo vehiculizante con saborizante incorporado. En algunas realizaciones, la matriz impresa comprende un 0-10% en peso, o un 0,01-10% en peso de saborizante. En algunas realizaciones, el saborizante está ausente del fluido de impresión o ausente del material de volumen. Como saborizantes adecuados, se incluyen menta, hierbabuena, menta, vainilla, naranja, limón, cítrico, lima, uva, cereza, fresa, chocolate, café o una combinación de los mismos.

35 Se pueden incluir uno o más surfactantes en el fluido de impresión y/o en las partículas de topiramato revestidas de cera. Se selecciona el surfactante independientemente según cada caso. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende de un 0 a un 10%, de >0 a un 7% o de un 1 a un 5% en peso de surfactante. En algunas realizaciones, el surfactante está presente en las partículas revestidas de cera en un intervalo del 0,3 al 15% en peso, del 1 al 12% en peso, del 1,5-9% en peso, del 2-6% en peso, en base al peso de partículas revestidas de cera incluidas en la forma de dosificación.

40 Como surfactantes adecuados, se incluyen polisorbato (sorbitán (un derivado del sorbitol) PEGilado esterificado con ácido graso), poloxámero o una combinación de los mismos. Como polisorbatos adecuados, se incluyen polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno(20)sorbitán), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno(20)sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno(20)sorbitán), polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno(20)sorbitán), laurilsulfato de sodio, poloxámero (que comprende un (poli(óxido de propileno)) central flanqueado por dos cadenas de (poli(óxido de etileno)), por ej., LUTROL), polietilenglicol de bajo peso molecular (por ej., PEG 400).

45 Incluso aunque la forma de dosificación pueda estar libre de conservantes, pueden incluirse opcionalmente uno o más conservantes en el fluido de impresión o la mezcla de polvo. Como conservantes adecuados, se incluyen conservantes antifúngicos o antimicrobianos, tales como metilparabén y propilparabén. En algunas realizaciones, el fluido de impresión comprende de un 0,001 a un 0,2% de conservante.

50 Se pueden incluir uno o más deslizantes en el polvo de volumen. En algunas realizaciones, el polvo de volumen comprende de un 0 a un 2%, de >0 a un 1% en peso de deslizante. Como deslizantes adecuados, se incluyen sílice de humo (dióxido de silicio coloidal).

55 En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable en el polvo de volumen se selecciona del grupo consistente en lactosa, fructosa, sacarosa, dextrosa, sorbitol, manitol y xilitol desecados por aspersion. Éstos podrían considerarse como diluyentes o ligantes de baja afinidad. Pueden incluirse en el polvo en cantidades que varían del 0 al 70%, del 10 al 60 o del 20 al 50%.

La matriz puede comprender también glicerina (glicerol) introducida en ella por medio del polvo de volumen o del fluido

de impresión. La glicerina puede exhibir características de un humectante, edulcorante, conservante, lubricante, saponificante o solvente. Los presentes inventores han descubierto que la glicerina se comporta inesperadamente contrariamente a otros excipientes cuando se la incluye en una forma de dosificación tridimensionalmente impresa. Como se ha indicado anteriormente, el aumento de la cantidad de otros excipientes descritos da lugar en general a una mayor dureza con un mayor tiempo de desintegración concomitantemente; sin embargo, el aumento de la cantidad de glicerina da lugar a una mayor dureza, pero a un tiempo de desintegración inesperadamente reducido. La capacidad de la glicerina para comportarse de este modo es particularmente ventajosa y no se ha observado con cualquier otro material incorporado en una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa.

En algunas realizaciones, se incluye glicerina en el fluido de impresión. Por consiguiente, la invención proporciona un fluido de impresión para uso en impresión tridimensional, en donde el fluido de impresión comprende glicerina, agua y al menos un solvente 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 solvente orgánico sobre al menos una capa de polvo, y b) reducir el contenido de agua y solvente en la al menos una capa, formando así una matriz porosa tridimensionalmente impresa. La invención también proporciona un sistema de impresión tridimensional que comprende: a) un sistema formador 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 donde el fluido de impresión comprende glicerina, agua y al menos un solvente orgánico.

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

En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención emplea un fluido de impresión que comprende al menos uno o una combinación de solventes farmacéuticamente aceptables para al menos un material en el polvo de volumen y/o en el propio fluido de impresión. El fluido de impresión puede comprender: a) un solvente para un material en el polvo de volumen, b) un solvente para un material en el fluido de impresión o c) una combinación de éstos.

Las realizaciones del procedimiento de la invención incluyen aquéllas en las que el fluido de impresión comprende un solvente para: a) un ligante en el polvo de volumen, b) un ligante en el fluido de impresión o c) una combinación de éstos.

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

El fluido de impresión puede comprender de un 0 a un 20%, de >0 a un 20%, de >0 a un 15%, de >0 a un 10%, de >0 a un 5% en peso de al menos un solvente orgánico. Un solvente orgánico adecuado es un alcohol. Como alcoholes adecuados, se incluyen etanol, metanol, propanol, isopropanol o una combinación de éstos. En algunas realizaciones, el alcohol es etanol.

Habría que entender que los compuestos usados en la técnica de los productos farmacéuticos sirven generalmente a una variedad de funciones u objetivos. Así, si un compuesto aquí nombrado se menciona sólo una vez o se usa para definir más de un término aquí, su objetivo o función no se considerarán como limitados únicamente a ese(esos) objetivo(s) o función(es) nombrado(s).

Se emplea aquí la frase "farmacéuticamente aceptable" para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico fundado, adecuados para uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales y sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o cualquier otro problema o complicación, de manera proporcional a una razón beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa aquí, un "derivado" es: a) una sustancia química que se relaciona estructuralmente con una primera sustancia química y teóricamente es derivable de ella; b) un compuesto que se forma a partir de un primer compuesto similar o un compuesto que se puede imaginar que surja de otro primer compuesto si se reemplaza un átomo del primer compuesto por otro átomo o grupo de átomos; c) un compuesto derivado u obtenido a partir de un compuesto parental y que contiene elementos esenciales del compuesto parental; o d) un compuesto químico que puede producirse a partir de un primer compuesto de estructura similar en una o más etapas.

Uno o más de los componentes de la formulación pueden estar presentes en su forma de base libre o de sal farmacéutica o analíticamente aceptable. Tal como se usa aquí, "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 iónicamente unido. Como ejemplos de sales aceptables, se incluyen sales no tóxicas convencionales formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Como sales no tóxicas adecuadas, se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica. Las sales pueden ser 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 para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica. Se encuentran listas de otras sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

También se describe un método de administración de topiramato a un sujeto que lo necesite. El método comprende: (a) proporcionar una forma de dosificación de matriz no comprimida rápidamente dispersable como aquí se describe, y (b) insertar la forma de dosificación en una cavidad corporal que contiene humedad, tal como la boca, de un sujeto que lo necesite, siendo capaz la humedad de disolver el ligante y dispersar la forma de dosificación en un período de tiempo que varía de aproximadamente uno a aproximadamente noventa 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 con un sorbo (pequeño volumen) de fluido después de poner la forma de dosificación en la boca.

También se describe un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que responde terapéuticamente al topiramato, comprendiendo el método: a) administrar a un sujeto que lo necesite una matriz orodispersable tridimensionalmente impresa como aquí se describe o como se produce mediante el procedimiento aquí descrito. La matriz comprende topiramato, un polvo de volumen y ligante, y la matriz es dispersable en un pequeño volumen de fluido. Se pueden seguir los regímenes de dosificación y administración detallados en el prospecto del envase para TOPAMAX® para administrar la presente forma de dosificación.

Considerando la anterior descripción y los ejemplos siguientes, alguien con conocimientos ordinarios en la técnica podrá llevar a la práctica la invención según se reivindica sin experimentación innecesaria. Se entenderá mejor lo que antecede haciendo 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 de ilustración. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de sólo unas cuantas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de partículas revestidas

Se usa el siguiente procedimiento para preparar partículas de topiramato revestidas con un material céreo. Se usan los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)					
Topiramato	50	40	50	50	50	30
GDPS	50	60	X	X	X	70
GELUCIRE	X	X	50	X	X	X
Vainillina	X	X	X	50	X	X
Poloxámero	X	X	X	X	50	X

Se preparan las partículas revestidas coagulando por pulverización una mezcla fundida del topiramato y el material céreo. Se puede usar un secador de pulverización a escala de laboratorio modificado SD45 (Buchi, modelo B-290).

Se preparan las suspensiones/soluciones de alimentación fundiendo el excipiente y añadiendo luego el topiramato mientras se agita. Se opera una unidad de coagulación por pulverización en modo de ciclo abierto, es decir, sin recirculación del nitrógeno coagulante. Se controla la velocidad del flujo de gas mediante un medidor de flujo de Coriolis (Modelo R025S) y se ajusta su temperatura usando un refrigerador que contiene etanol y hielo seco. Se termocontrolan tanto el recipiente de alimentación como la boquilla usando agua caliente. Además, se calientan todas las conducciones de alimentación por medio de un seguimiento eléctrico para evitar el enfriamiento de la suspensión dentro de las conducciones, que podría dar lugar a obstrucción.

Antes de iniciar cada lote, se estabiliza la unidad de coagulación por pulverización con nitrógeno para obtener la temperatura de entrada deseada. Tras estabilización de la temperatura de entrada, se carga la solución/suspensión en el equipo de coagulación por pulverización y se atomiza en la punta de la boquilla. Se coagulan entonces las pequeñas gotitas en la cámara de coagulación por pulverización por el nitrógeno coagulante en cocorriente. La corriente que contiene las partículas congeladas de producto abandona la cámara y entra en el ciclón, en donde la mayoría de los sólidos se separan y se recogen en el recipiente de recogida.

Si es necesario, se puede mejorar la alimentación de soluciones/suspensiones viscosas acoplado un extrusor de fusión caliente (operado a aproximadamente 100-150°C) al sistema de atomización. El extrusor fuerza una fusión a través de la punta de la boquilla para provocar atomización. Se puede usar un montaje de equipo de extrusión de fusión caliente como se describe en U.S. 7.625.507 para preparar partículas revestidas como aquí se describe.

Se cargan aproximadamente de 50 a 100 g de material fundido en la unidad de coagulación por pulverización. Las condiciones operativas típicas incluyen:

Temperatura del nitrógeno coagulante (°C): -45 a -25

Temperatura del agua (°C): 75-95

Altura de nitrógeno atomizante en el rotámetro (mm): 25-60

Temperatura de entrada (°C): -40 a -20

5 Temperatura de salida (°C): -10 a -3

Velocidad del flujo de gas (kg/h): 15-30

Velocidad del flujo de alimentación (fusión) (ml/min): de 1 a 10 o aproximadamente 5

Temperatura del extrusor de fusión en caliente (EFC) (si está presente) (°C): 90-120

Rotación del tornillo del EFC (rpm): 50-100

10 Después de la atomización, las gotitas de material fundido se coagulan en la cámara para formar partículas revestidas que comprenden topiramato y excipiente.

Ejemplo 2

Determinación de la cristalinidad

15 Se usa un calorímetro de barrido diferencial para determinar el nivel de cristalinidad de los materiales antes y después de la inclusión en partículas revestidas. Se usó el siguiente procedimiento para el perfil de rampa de temperatura.

1. Equilibrar a -10°C.

2. Elevar a 10°C/min. hasta 70°C.

3. Isotérmica durante 5 min.

4. Disminuir a 10°C/min. hasta -20°C.

20 5. Equilibrar a -20°C.

6. Modular $\pm 0,8^\circ\text{C}$ cada 60 s.

7. Isotérmica durante 2 min.

8. Elevar a 5°C/min. hasta 250°C.

9. Disminuir a 5°C/min. hasta -10°C.

25 Ejemplo 3

Preparación de una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa con sabor enmascarado

30 Se usa el siguiente procedimiento para preparar una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa con sabor enmascarado que comprende una matriz que comprende partículas revestidas unidas de topiramato. Se usan los ingredientes para el fluido de impresión y el polvo de volumen en las cantidades indicadas a continuación:

Fluido de impresión	I-A	I-B	I-C	I-D	I-E
Agua (% en peso)	85	80	83	88	87
Glicerina (% en peso)	5	5	5	0	5
Etanol (% en peso)	5	5	5	5	5
Tween 20 (% en peso)	1	1	0	0	0
Tween 80 (% en peso)	0	0	5	0	0
Sucralosa (% en peso)	2	2	2	2	2
Laurilsulfato de sodio (% en peso)	2	2	0	0	0
PEG 400 (% en peso)	0	5	0	0	0
Lutrol L44 (% en peso)	0	0	0	5	0
Polisorbato (% en peso)	0	0	0	0	1

ES 2 761 407 T3

Polvo de volumen:	II-A	II-B	II-C	II-D	II-E
Topiramato (partículas revestidas) (% en peso)	40	40	40	40	40
SLS (% en peso)	1	1	1	1	1
Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	1	1	1	1	1
PVP K29/32 (% en peso)	10	10	8	0	8
Manitol 50 C (% en peso)	24	24	30	30	30
Avicel PH101 (% en peso)	24	24	0	0	0
HPC LH-22 (% en peso) (hidroxipropilcelulosa)	0	10	20	20	20
HPC-SL (% en peso)	0	0	0	8	0
Kollidon CL-SF	0	0	0	0	0
	II-F	II-G	II-H	II-J	II-K
Topiramato (partículas revestidas) (% en peso)	40	40	20	20	30
SLS (% en peso)	1	1	1	1	1
Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	1	1	1	1	1
PVP K29/32 (% en peso)	8	8	8	8	0
Manitol 50 C (% en peso)	30	30	50	50	68
Avicel PH101 (% en peso)	0	0	0	0	0
HPC LH-22 (% en peso) (hidroxipropilcelulosa)	20	20	20	20	20
HPC-SL (% en peso)	0	0	0	0	0
Kollidon CL-SF	0	0	0	0	0
	II-L	II-M	II-N	II-O	II-P
Topiramato (partículas revestidas) (% en peso)	30	30	40	40	40
SLS (% en peso)	1	1	1	1	0
Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	1	1	1	1	1
PVP K29/32 (% en peso)	4	4	10	10	0
Manitol 50 C (% en peso)	64	64	24	24	44
Avicel PH101 (% en peso)	0	0	24	24	0
HPC LH-22 (% en peso) (hidroxipropilcelulosa)	0	0	10	10	0
HPC-SL (% en peso)	0	0	0	0	15
Kollidon CL-SF	0	0	0	0	0
	II-Q	II-R	II-S	II-T	II-U
Topiramato (partículas revestidas) (% en peso)	40	40	40	40	50
SLS (% en peso)	0	0	0	0	0
Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	1	1	1	1	1
PVP K29/32 (% en peso)	5	0	0	5	10
Manitol 50 C (% en peso)	49	51,5	46,5	49	29
Avicel PH101 (% en peso)	0	0	0	0	0
HPC LH-22 (% en peso) (hidroxipropilcelulosa)	0	0	0	0	0
HPC-SL (% en peso)	0	7,5	7,5	0	0
Kollidon CL-SF	5	0	5	5	10

capa gradual de polvo de volumen de grosor predeterminado sobre una capa de polvo previa y se aplica fluido de impresión a la capa gradual como gotitas según un nivel de saturación, un espaciado de líneas y una velocidad de flujo del fluido de impresión predeterminados para unir las partículas en ella. Se completa este procedimiento de dos etapas hasta obtener una matriz que comprende la cantidad buscada de capas graduales impresas.

- 5 Se usan los siguientes parámetros de impresión en una impresora a escala de laboratorio Z-Corp (Modelo Z310). La impresora está equipada con un cabezal de impresión HP-10 y se opera a un tamaño de gotita de 35 μm y un espaciado de líneas de 450-600 μm . Se usa un patrón de impresión sólido en toda la forma de dosificación. Se usa la combinación especificada de formulación del fluido de impresión y formulación del polvo de volumen.

Parámetros de impresión:	III-A	III-B	III-C	III-D	III-E
Grosor de capa (pulgadas)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Saturación (%)	110	110	110	110	110
Fluido de impresión	I-A	I-A	I-A	I-A	I-B
Polvo de volumen	II-A	II-B	II-C	II-D	II-E

Parámetros de impresión:	III-F	III-G	III-H	III-J	III-K
Grosor de capa (pulgadas)	0,01	0,008	0,01	0,008	0,01
Saturación (%)	116	145	116	145	116
Fluido de impresión	I-B	I-B	I-B	I-B	I-B
Polvo de volumen	II-F	II-G	II-H	II-J	II-K

10

Parámetros de impresión:	III-L	III-M	III-N	III-O	III-P
Grosor de capa (micras)	0,01	0,008	0,01	0,01	0,01
Saturación (%)	116	145	116	116	116
Fluido de impresión	I-B	I-B	I-C	I-D	I-D
Polvo de volumen	II-L	II-M	II-N	II-O	II-P

Parámetros de impresión:	III-Q	III-R	III-S	III-T	III-U
Grosor de capa (micras)	0,01	0,01	0,01	0,008	0,01
Saturación (%)	116	116	116	116	116
Fluido de impresión	I-D	I-D	I-D	I-D	I-D
Polvo de volumen	II-Q	II-R	II-S	II-T	II-U

- 15 La matriz impresa está separada del polvo no impreso suelto y se seca la matriz impresa por cualquier medio adecuado para reducir la cantidad de solvente y humedad hasta un nivel deseado, produciendo así la forma de dosificación orodispersable I3D con sabor enmascarado final. Los pesos de la forma de dosificación variaban de 300 a 1.200 mg o de 330 a 1.000 mg.

Composición final	IV-A	IV-B
Topiramato (% en peso)	12-17	17-22
SLS (% en peso)	2-3	2,5-3,5
Dióxido de silicio coloidal (% en peso)	0,5-1,5	0,5-1,5
PVP (% en peso)	2-7	7-12
Kollidon (% en peso)	2-7	7-12
Manitol (% en peso)	42-52	22-32
MCC (% en peso)	0-15	0-10
HPC (% en peso)	0-10	0-10

Se determinan entonces el tiempo de dispersión, la dureza y la aceptabilidad del enmascaramiento del sabor de la forma de dosificación.

Ejemplo 4

Preparación de una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa con sabor enmascarado

5 Se usa el procedimiento I3D antes descrito para preparar una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa con sabor enmascarado que comprende una matriz que comprende partículas revestidas unidas de topiramato. Se usan los ingredientes para el fluido de impresión y el polvo de volumen en las cantidades indicadas a continuación:

Fluido de impresión	V-A	V-B
Agua (% en peso)	80-90	80-90
Glicerina (% en peso)	0,05-20	1-8
Alcohol (% en peso)	0,1-20	5-20
Primer surfactante (% en peso)	0,05-10	2-7
Edulcorante (% en peso)	0,1-5	1-3
Segundo surfactante (% en peso)	0-10	0-5
Polvo de volumen:	VI-A	VI-B
Topiramato (partículas revestidas) (% en peso) (35-45% de TOP en las partículas)	20-50	40-50
Surfactante (% en peso)	0-5	0-5
Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	>0-5	0,5-2
Primer ligante (% en peso)	20-50	30-50
Segundo ligante (% en peso)		5-10
Disgregante(s) (% en peso)	0-30	5-10

10 Se aplica el fluido de impresión a capas graduales de polvo de volumen por medio de un procedimiento I3D para preparar una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa con sabor enmascarado que comprende una matriz que comprende partículas revestidas unidas de topiramato.

Composición final	VII-A	VII-B
Peso de la forma de dosificación (mg)	335-365	
Topiramato (% en peso)	15-20	
Cera (% en peso)	20-30	
Surfactante (% en peso)	2,5-3,5	
Dióxido de silicio coloidal (% en peso)	0,5-1,5	
PVP (% en peso)	4,5-10	
Manitol (% en peso)	25-50	
Crospovidona (% en peso)	4,5-10	
Edulcorante (% en peso)	1-2	

Ejemplo 5

15 Preparación de una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa con sabor enmascarado con arquitectura variable entre las capas graduales

20 Se sigue el procedimiento I3D antes descrito; sin embargo, se puede llevar a cabo de varias formas diferentes para preparar formas de dosificación de diferente arquitectura que varían en cuanto a dureza y composición de las capas graduales. Los siguientes procedimientos 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 en una forma de dosificación con diferentes propiedades mecánicas. Se usa este enfoque para diseñar formas de dosificación en las que la composición de las capas superior e inferior es diferente de las capas medias. Este diseño permite a las formas de dosificación tener capas superiores e inferiores más fuertes, aumentando así la dureza y reduciendo la friabilidad, y una gran porción media con menor dureza, que permite a la forma de dosificación dispersarse rápidamente.

Método A:

5 En este procedimiento, varía la cantidad de ligante depositado en diferentes capas graduales o dentro de diferentes regiones predefinidas en las mismas capas graduales. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 3 para preparar estas formas de dosificación, excepto por variar la cantidad de ligante, por medio del fluido de impresión, depositado sobre el polvo entre las capas de polvo graduales usando fluidos de impresión que difieren en la concentración de ligante.

Método B:

10 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 3 para preparar estas formas de dosificación, excepto por variar la cantidad de fluido de impresión depositado sobre el polvo entre las capas de polvo graduales. Las capas graduales superior e inferior reciben una mayor cantidad de fluido de impresión y las capas graduales de la porción media reciben una menor cantidad de fluido de impresión.

Método C:

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

Método D:

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

Método E:

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

Ejemplo 6

Preparación de una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa sin enmascaramiento del sabor

25 Se sigue el procedimiento anterior para preparar una forma de dosificación orodispersable tridimensionalmente impresa sin enmascaramiento del sabor que comprende una matriz que comprende partículas no revestidas unidas de topiramato. La única diferencia es que las partículas de topiramato no están revestidas y, por lo tanto, son más pequeñas de tamaño que las partículas del Ejemplo 3. Como las partículas no revestidas tienen aproximadamente la mitad del peso de las partículas revestidas, se ajusta el peso de topiramato correspondientemente para obtener sustancialmente las mismas concentraciones de dosificación.

Ejemplo 7

Caracterización de las formas de dosificación

Se usaron los siguientes procedimientos para caracterizar las matrices orodispersables porosas sólidas tridimensionalmente impresas.

35 Friabilidad

40 Se analizan las matrices en cuanto a su resistencia a la ruptura usando la prueba de friabilidad de tabletas (protocolo USP <1216>). La prueba emplea un friabilador VanKel (modelo 45-2000, Varian, EE.UU.) equipado con un tambor que tiene como dimensiones 285 mm de diámetro y 39 mm de profundidad, que se gira a 25 rpm durante 100 revoluciones. Se voltea un número mínimo de 10 formas de dosificación en cada revolución mediante una proyección curvada que se extiende desde la parte media del tambor hasta la pared externa. Por lo tanto, en cada vuelta, se hace que las tabletas rueden o se deslicen y que caigan aproximadamente 130 mm sobre el tambor o entre sí. Se elimina todo el polvo suelto de las tabletas y se pesan éstas de manera colectiva antes y después de las 100 revoluciones.

Dureza

45 Se analizan las matrices en cuanto a la dureza global según se determina mediante un ensayo de fuerza de ruptura de tabletas de acuerdo con USP <127> (31ª edición) usando un medidor de dureza de tabletas VK 200 (Varian, EE.UU.). Se mide la resistencia o dureza de las formas de dosificación mediante una prueba de fractura. Se centra una forma de dosificación entre las mordazas del medidor y se aplica fuerza hasta que la forma de dosificación se fractura. La carga a la fractura se devuelve en kilopondios (kp). Un kilopondio es una unidad métrica de medición de fuerza, siendo 1 kp equivalente a 9,807 Newtons. Se estudia un número mínimo de 6 formas de dosificación.

50

Tiempo de dispersión

Se analizan las matrices en cuanto al tiempo de dispersión en fluido acuoso como sigue usando un Analizador de Textura (TA HP, Texture Technologies, EE.UU.) equipado con una celda de carga de 5 kg y una sonda acrílica de 1,0 pulgada de diámetro (Stable Micro Systems). Se une la forma de dosificación a la sonda con cinta adhesiva de doble lado. 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), se sumerge la forma de dosificación en 3 ml de agua a temperatura ambiente en una navecilla de peso de aluminio de fondo plano. Se realizó la prueba del tiempo de dispersión usando los siguientes parámetros. Se estudió un mínimo de 5 formas de dosificación.

	Modo de la prueba	Compresión
10	Velocidad antes de la prueba (mm/s)	5
	Velocidad de la prueba (mm/s)	8
	Velocidad después de la prueba (mm/s)	10
	Modo diana	Fuerza
	Fuerza (g)	50
15	Tiempo de retención (s)	15
	Tipo de disparo	Auto (fuerza)
	Fuerza de disparo (g)	5
	Volumen de agua (ml)	3

El tiempo de dispersión observado para algunas de las formas de dosificación es aproximadamente como sigue.

		III-H	III-J	III-K	III-L	III-M
	Tiempo de dispersión (s)	52	59	34	58	90
		III-N	III-O	III-Q	III-S	III-U
20	Tiempo de dispersión (s)	80	40	42	65	52
				66		

Densidad aparente

Se determina la densidad aparente de la matriz midiendo el peso de una forma de dosificación y dividiendo ese valor por el volumen calculado de la forma de dosificación. Se calcula el volumen de una forma de dosificación midiendo sus dimensiones y usando la fórmula matemática apropiada según la forma de la forma de dosificación. Por ejemplo, para una forma de dosificación cilíndrica, cuyo volumen se calcula usando la forma $\pi \cdot r^2 \cdot H$, 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 cm³, y una densidad aparente de aproximadamente 0,877 g/cm³, lo cual es equivalente a aproximadamente 877 mg/ml.

Disolución del topiramato

Se llevan a cabo las pruebas de disolución según la Guidance for Industry (Sección 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, Sección IIIc, p. 7). Se siguió el método de USP <711>. Se realiza la disolución usando un Aparato USP II (paleta) a 50 rpm usando 900 ml de los siguientes medios de disolución desaireados: (1) HCl 0,1N; (2) acetato de sodio 0,05M, tampón de pH 4,5, y (3) KH₂PO₄ 0,05M, tampón de pH 6,8 a 37°C.

Ejemplo 8

Evaluación *in vivo* de formas de dosificación orodispersables tridimensionalmente impresas

Se usa este método para establecer la eficacia de la forma de dosificación. Se administran formas únicas de dosificación que comprenden topiramato dos veces al día a un sujeto a intervalos de 12 horas. Se realiza la administración poniendo 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. De manera alternativa, se dispersa la forma de dosificación en una cantidad mínima de fluido y se administra luego al sujeto por vía oral. La dosis diaria total de topiramato estará típicamente entre 50 y 400 mg. Se determina el perfil farmacocinético del sujeto usando métodos conocidos en la técnica. Se determina el nivel de respuesta terapéutica a

la forma de dosificación del sujeto usando métodos conocidos en la técnica.

Si se está evaluando una forma de dosificación justamente en cuanto a su nivel de enmascaramiento del sabor, no hay necesidad de determinar un perfil farmacocinético o terapéutico. El sujeto puede meramente comentar sobre el sabor de la forma de dosificación en cuanto a si es o no aceptable.

- 5 Tal como se usan aquí, se considera que los términos “alrededor de” o “aproximadamente” significan $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2,5\%$ o $\pm 1\%$ de un valor especificado. Tal como se usa aquí, se considera que el término “sustancialmente” significa “en un gran grado” o “al menos una mayoría de” o “más del 50% de”.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado que comprende una matriz unida no comprimida porosa sólida tridimensionalmente impresa que comprende:
- 5 partículas revestidas de cera con sabor enmascarado que comprenden topiramato y al menos un material céreo presente en una razón de peso que varía de 20:80 a 50:50, respectivamente, en donde la cera no es un polímero o copolímero iónico, un polímero o copolímero de acrilato, un polímero o copolímero de metacrilato o un polímero o copolímero entérico;
- ligante;
- disgregante, y
- 10 surfactante, en donde
- la forma de dosificación se dispersa en menos de 90 s cuando se pone en fluido acuoso según se determina de acuerdo con USP <701>.
2. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1, que además comprende uno o más componentes seleccionados del grupo consistente en edulcorante, diluyente, glicerina y deslizante.
- 15 3. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas revestidas de cera de topiramato se preparan por coagulación por pulverización de una mezcla que comprende cera fundida y partículas de topiramato.
4. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde las partículas revestidas de cera tienen un tamaño de partícula medio o promedio en el intervalo de 60 a 250 micrómetros.
- 20 5. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde las partículas revestidas de cera están presentes en una cantidad que varía del 20 al 50% en peso en base al peso final de la forma de dosificación.
6. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, que además comprende surfactante en las partículas de topiramato revestidas de cera, en donde el surfactante está presente en las partículas revestidas de cera en un intervalo del 0,3 al 15% en peso, del 1 al 12% en peso, del 1,5-9% en peso, del 2-6% en peso en base al peso de las partículas revestidas de cera incluidas en la forma de dosificación.
- 25 7. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde el ligante está presente en un intervalo de cantidad de >0 al 20% en base al peso final de la forma de dosificación.
- 30 8. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde el surfactante está presente en una cantidad de hasta el 2% en peso en base al peso final de la forma de dosificación.
9. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde la dureza de la forma de dosificación varía hasta 1,0 kg (1,0 kilopondios), o de 0,5 a 3 kg (de 0,5 a 3 kilopondios).
- 35 10. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde la matriz comprende 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o de 25 a 200 mg de topiramato.
11. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde las partículas de topiramato en las partículas revestidas de cera tienen un tamaño de partícula medio o promedio en el intervalo de 30-50 micrómetros.
- 40 12. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde el disgregante está presente en una cantidad de hasta el 30% en base al peso final de la forma de dosificación,
13. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde el edulcorante está presente en un intervalo de cantidad de >0 al 2% en base al peso final de la forma de dosificación.
14. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde el deslizante está presente en una cantidad de hasta el 2% en base al peso final de la forma de dosificación.
- 45 15. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de la reivindicación 1 o 2, en donde la matriz comprende no más de un 10% en peso de humedad en base al peso final de la forma de dosificación.
16. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado como se define en la reivindicación 1, en donde el ligante es soluble en fluidos acuosos o parcialmente soluble en fluidos acuosos.

17. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación se ha preparado mediante un procedimiento de impresión tridimensional empleando un fluido de impresión y un polvo de volumen de las siguientes composiciones:

Fluido de impresión:

5	Agua (% en peso)	80-90	o	80-90
	Glicerina (% en peso)	0,05-20	o	1-8
	Alcohol (% en peso)	0,1-20	o	5-20
	Primer surfactante (% en peso)	0,05-10	o	2-7
	Edulcorante (% en peso)	0,1-5	o	1-3
10	Segundo surfactante (% en peso)	0-10	o	0-5

Polvo de volumen:

	Topiramato (partículas revestidas) (% en peso)			
	(35-45% en peso de TOP en partículas)	20-50	o	40-50
	Surfactante (% en peso)	0-5	o	0-5
15	Sílice (dióxido de silicio coloidal, % en peso)	>0-5	o	0,5-2
	Primer ligante (% en peso)	20-50	o	30-50
	Segundo ligante (% en peso)	0-10	o	5-10
	Disgregante(s) (% en peso)	0-30	o	5-10.

18. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación tiene la siguiente composición:

20	Topiramato (% en peso)	15-20
	Material céreo (% en peso)	20-30
	Surfactante (% en peso)	2,5-3,5
	Dióxido de silicio coloidal (% en peso)	0,5-1,5
25	PVP (% en peso)	4,5-10
	Manitol (% en peso)	25-50
	Crospovidona (% en peso)	4,5-10
	Edulcorante (% en peso)	1-2.

19. La forma de dosificación rápidamente dispersable con sabor enmascarado según se define en una cualquiera de la reivindicación 1 a 18 para uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno que responde terapéuticamente al topiramato de un sujeto que lo necesite, que preferiblemente comprende administrar la forma de dosificación de una a tres veces al día a un sujeto que lo necesite a lo largo de un período de tratamiento.

FIG. 1

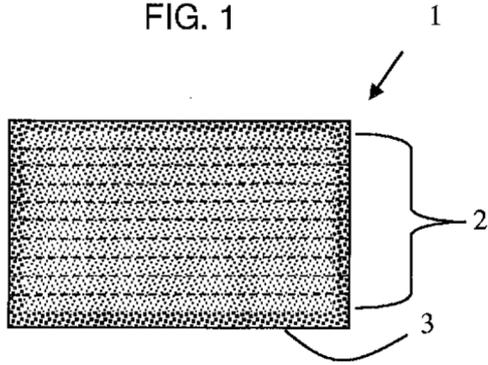


FIG. 2

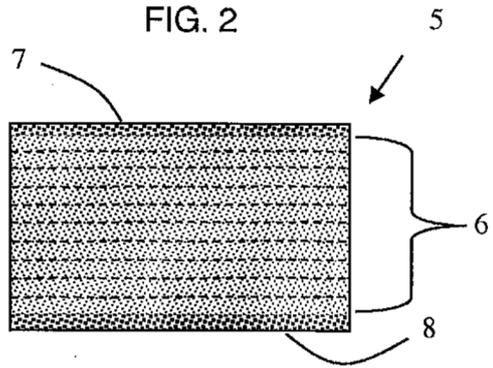


FIG. 3A

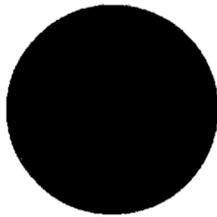


FIG. 3B

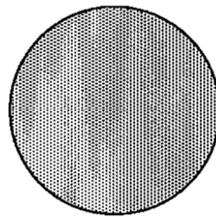


FIG. 3C

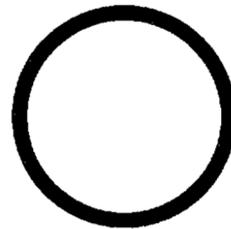


FIG. 3D

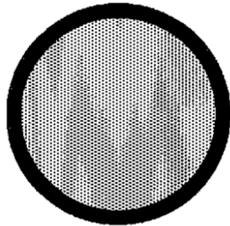


FIG. 3E



FIG. 4A

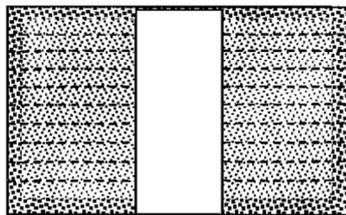


FIG. 4B

