



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 688 889**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/60 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013 PCT/US2013/064058**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14062444**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013 E 13780276 (5)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2906205**

⑭ Título: **Proceso de mezcla sin disolvente para el recubrimiento de ingredientes farmacéuticos**

⑩ Prioridad:

15.10.2012 US 201213651977

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.11.2018

⑬ Titular/es:

NEW JERSEY INSTITUTE OF TECHNOLOGY

(100.0%)

**University Heights 323 Dr. Martin Luther King Jr.
Blvd.**

Newark, NJ 07102-1982, US

⑭ Inventor/es:

**DAVE, RAJESH N.;
TO, DANIEL y
CAPECE, MAXX**

⑭ Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 688 889 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso de mezcla sin disolvente para el recubrimiento de ingredientes farmacéuticos

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere al recubrimiento de principios farmacéuticos activos para liberación controlada o 10 aplicaciones asociadas con la liberación controlada, tales como enmascaramiento del sabor. En particular, está dirigida a una formulación farmacéutica particulada recubierta tanto con un material de recubrimiento hinchable o soluble en agua como con un polímero sustancialmente insoluble en agua, y a un proceso para producir la misma.

2. Descripción de la tecnología relacionada

15 Cumplir con los requisitos de medicación es un desafío significativo para los pacientes que tienen dificultades al tragarse, tales como niños pequeños, adultos de edad muy avanzada y pacientes con disfagia. La industria farmacéutica ha desarrollado numerosos protocolos para la administración de drogas que abordan este desafío, incluyendo comprimidos que se desintegran en la boca rápidos, comprimidos que se desintegran en líquido antes de 20 la ingesta, líquidos y jarabes, gomas, e incluso parches transdérmicos. Desafortunadamente, cada uno de estos métodos tiene sus propios problemas. Por ejemplo, los parches transdérmicos pueden ser inconvenientes o incómodos, y su producción puede ser bastante costosa. El flujo del fármaco a través de la piel también puede crear problemas complejos de dosificación.

25 Enmascarar el sabor no deseado de un principio farmacéutico activo (API) hará que sea agradable de masticar y tragar y, por lo tanto, que sea más fácil para los pacientes cumplir con sus requisitos de medicación. La microencapsulación es un proceso de enmascaramiento del sabor en el que una partícula está encerrada por un recubrimiento y, por lo tanto, puede ser capaz de enmascarar el sabor del API. La microencapsulación se ha usado para muchas aplicaciones comerciales, tales como en productos farmacéuticos, cosméticos, productos agrícolas y 30 cartuchos para fotocopiadoras.

Muchos métodos de microencapsulación requieren disolventes, tales como los métodos en húmedo y los métodos de secado por aspersión. Los disolventes, especialmente, disolventes orgánicos, pueden causar contaminación ambiental y situaciones de riesgo durante el proceso de fabricación. Los disolventes orgánicos también añaden un 35 coste extra, además de los crecientes costes de energía, y requieren tiempos de procesamiento relativamente largos. Por lo tanto, es deseable desarrollar métodos de enmascaramiento del sabor que no utilicen disolventes.

Se han desarrollado dos tipos de métodos a tales efectos: métodos que usan plastificantes, y métodos que usan energía mecánica para aplicar el recubrimiento. Los métodos que emplean plastificantes se limitan a partículas 40 gruesas/gránulos/microesferas/comprimidos con un tamaño superior a 500 micrómetros. Los métodos de recubrimiento mecánico pueden romper las partículas centrales en partículas indeseablemente pequeñas, y se limitan típicamente a la aplicación al recubrimiento de partículas robustas con capas de recubrimiento relativamente finas de sólo aproximadamente 1-5 micrómetros de espesor. Las ventajas del recubrimiento mecánico residen en que, típicamente, no se necesita plastificante ni tratamiento térmico para preparar el recubrimiento.

45 Obara et al. divulgán un método de recubrimiento en seco que usa polvos poliméricos (Obara, S; Maruyama, N; Nishiyama, Y; Kokubo, H., "Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 47, 1999, páginas 51-59). Este método implica la alimentación directa del polvo polimérico y la pulverización simultánea del agente plastificante, sin un disolvente orgánico ni agua, 50 usando un granulador centrífugo, un lecho fluido, o una máquina para recubrimiento de comprimidos. El método requiere una carga de recubrimiento mayor para conseguir resistencia gástrica, en comparación con un recubrimiento convencional, pero el tiempo de procesamiento se redujo drásticamente.

Kim et al. divulga un proceso de secado en seco mecánico (Kim, J; Satoh, M; Iwasaki, T., "Mechanical-dry coating of 55 wax onto copper powder by ball milling", Materials Science and Engineering A, Vol. 342, 2003, páginas 258-263). El proceso produce una película de cera polimérica resistente a la oxidación sobre partículas esféricas de cobre (diámetro medio de 69,1 um) mediante un proceso de molienda de bolas convencional. La cera polimérica funciona como material sellador para llenar las cavidades de la cera dura, lo que puede estabilizar de manera eficaz el recubrimiento y reforzar el grado de cobertura.

Wang et al. divulan un proceso de recubrimiento en el que los materiales particulados de ácido ascórbico se muelen y recubren de manera simultánea con partículas finas de cera a través de molienda con energía de fluido (Wang, P; Zhu, Linjie; Teng, S; Zhang, Q; Young, MW; Gogos, C., "A novel process for simultaneous milling and 5 coating of particulates", Powder Technology, Vol. 193, 2009, 65-68). Durante el proceso de molienda, los particulados de ácido ascórbico colisionan entre sí, las partículas de polvo de cera y la pared, para producir partículas finas dentro de un recubrimiento polimérico discreto. Este proceso novedoso tiene varias ventajas tales como la eliminación del uso de disolventes, reducción de la aglomeración, y eficiencia de producción mejorada en 10 gran medida. Las partículas centrales también se trituran típicamente en partículas finas de aproximadamente 10 micrómetros de diámetro.

Zhang et al. divulan un método y aparato basado en energía de fluido para moler y recubrir partículas gruesas de forma simultánea (Zhang, Q; Wang, P; Qian, Z; Zhu, Linjie; Gogos, C., "Simultaneous Milling and Coating of Inorganic Particulates with Polymeric Coating Materials Using a Fluid Energy Mill", Polymer Engineering and 15 Science, Vol. 50, 2010, páginas 2366-2374). Los materiales de recubrimiento incluyen cera de carnauba con un tamaño de partícula de tres micrómetros, partículas de polietileno (PE) y politetrafluoroetileno (PTFE), y un tipo de nanopartícula. El recubrimiento polimérico, que funciona como una capa lubricante y amortiguadora, absorbe parte de la energía cinética y produce partículas recubiertas con tamaños de partícula superiores. Nuevamente, en este proceso, las partículas centrales se trituran típicamente en polvos finos.

20 La Patente de Estados Unidos N.º 7.862.848 divulga un método y un aparato para recubrir en seco formas farmacéuticas sólidas. El método incluye las etapas de colocar las formas farmacéuticas sólidas en un alojamiento giratorio, conectado eléctricamente a tierra, y pulverizar una composición de polvo polimérico formadora de película en el alojamiento durante rotación del mismo para formar un recubrimiento polimérico sobre las formas 25 farmacéuticas sólidas. La composición de polvo polimérico se pulveriza a través de una pistola electrostática de aspersión. El curado del recubrimiento polimérico en la forma farmacéutica sólida también es necesario.

La Patente de Estados Unidos N.º 5.628.945 divulga un método para el recubrimiento en seco de partículas centrales con una distribución controlada de sustancias en estado sólido. Se utilizan molienda de bolas y 30 mecanofusión para producir partículas de cerámica granuladas en una matriz orgánica o metálica. Se requiere tratamiento térmico y múltiples etapas de procesamiento para conseguir gránulos de partículas microencapsuladas. El método produce un recubrimiento estructurado y un nivel controlado de subdivisión sobre las partículas centrales. El método también puede usarse para aglomerar las microcápsulas en gránulos. La publicación de solicitud de 35 Patente de Estados Unidos n.º 2013/0071481 divulga un método para recubrir partículas que contienen una partícula nuclear cubierta con una capa de recubrimiento que contiene una hidroxialquil celulosa y un aglutinante. El recubrimiento de las partículas se logró calentando la mezcla del núcleo y los ingredientes del recubrimiento para fundir o licuar al menos algunos de los ingredientes del recubrimiento. El recubrimiento resultante reduce la velocidad de disolución del principio farmacéutico activo.

40 Aún existe la necesidad de obtener procesos sin disolvente mejorados para el recubrimiento de los API. Más específicamente, es deseable obtener procesos sin disolvente para el recubrimiento de API que tengan tiempos de procesamiento aceptables. Además, un proceso capaz de recubrir partículas finas para formar un producto con sensación mejorada en la boca y sin desgaste/ruptura también es deseable. Dichos recubrimientos también deberían proporcionar la liberación del API en un tiempo relativamente corto una vez que el API se ingiere, o una 45 liberación más gradual del API para formulaciones de liberación prolongada.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica 50 particulada a partir de partículas centrales que comprenden un principio farmacéutico activo. Las partículas centrales se mezclan con un material de recubrimiento soluble en agua y/o hinchable en agua y partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua, para producir un recubrimiento discreto sobre la formulación farmacéutica particulada que comprende partículas centrales recubiertas. Las partículas centrales recubiertas se someten a esfuerzo mecánico para deformar el recubrimiento en las partículas centrales recubiertas hasta una película 55 sustancialmente continua o continua. El tamaño medio de partícula en volumen promedio de las partículas centrales es al menos tres veces mayor que el tamaño de partícula medio de las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua y las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua. Opcionalmente, la formulación farmacéutica particulada recubierta se somete a esfuerzos mecánicos para deformar el recubrimiento en una película continua. El recubrimiento da como resultado menos del 0,1 % del principio

farmacéutico activo que se disuelve en 60 segundos como se determina mediante una prueba de disolución de USP usando un medio de solución de tampón fosfato a pH 7,2 con 0,4 g/l de dodecilsulfato de sodio a 37 °C en un aparato II de USP a 50 RPM, pero permite que al menos el 90 % de la cantidad de API que se libera de las partículas no recubiertas de la misma composición y tamaño se disuelva en 30 minutos, según lo determinado por 5 una prueba de disolución de USP.

- La presente invención proporciona un método sin disolvente para producir API recubierto de polímero de manera que se controla la liberación del API en el primer o primeros dos minutos en la boca, aunque sustancialmente todo el API se libera en un tiempo relativamente corto. El proceso puede emplear vibraciones de alta energía o mezcla 10 acústica de partículas de API, partículas de material de recubrimiento soluble y/o hinchable, y partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua, con o sin el uso de otros medios. El método es capaz de producir partículas de fármaco recubiertas individualmente sin aglomeración, y evitar o minimizar la ruptura y los tiempos de secado prolongados asociados con los métodos de recubrimiento basados en disolventes.
- 15 El proceso de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica particulada recubierta con sabor emmascarado que comprende un núcleo que comprende un API, y un recubrimiento que produce un retraso o reducción significativa en la liberación del API durante al menos el primer minuto de liberación en la boca pero permite que al menos el 90 % de la cantidad de API que se habría liberado sin el recubrimiento, se libere de la formulación farmacéutica particulada recubierta, ambos según se mide a los 30 minutos en una prueba de disolución 20 de USP estándar.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 25 La Figura 1 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de polietileno (PE) usando un molino con energía de fluido (FEM).
- La Figura 2A es una imagen obtenida a través de un microscopio electrónico de barrido (SEM) del ácido ascórbico recubierto con el 20 % en peso de cera de polietileno (PE) a bajo aumento.
- La Figura 2B es una imagen por SEM del ácido ascórbico recubierto con el 20 % de cera de PE con alto aumento.
- 30 La Figura 3 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE empleando diversos tiempos de procesamiento.
- La Figura 4A es una imagen por SEM del ácido ascórbico recubierto con cera de PE.
- La Figura 4B es una imagen por SEM del ácido ascórbico recubierto con cera de PE, donde la capa polimérica se está desgastando.
- 35 La Figura 5 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE en diversas cargas.
- La Figura 6 muestra la eficiencia de la disolución de las partículas de ácido ascórbico de diversos tamaños recubiertas con cera de PE.
- 40 La Figura 7 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE mediante la adición por etapas o la adición de dosis única de cera de PE.
- La Figura 8 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE en presencia de medio.
- 45 La Figura 9A es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas gruesas (362 µm) recubierto con cera de PE (sin medio) con bajo aumento.
- La Figura 9B es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas gruesas (362 µm) recubierto con cera de PE (sin medio) con alto aumento.
- La Figura 10A es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas gruesas (362 µm) recubierto con cera de PE (con medio) con bajo aumento.
- 50 La Figura 10B es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas gruesas (362 µm) recubierto con cera de PE (con medio) con alto aumento.
- La Figura 11A es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas finas (55 µm) recubierto con cera de PE (sin medio) con bajo aumento.
- La Figura 11B es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas finas (55 µm) recubierto con cera de PE (sin medio) con alto aumento.
- 55 La Figura 12A es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas finas (55 µm) recubierto con cera de PE (con medio) con bajo aumento.
- La Figura 12B es una imagen por SEM del ácido ascórbico en partículas finas (55 µm) recubierto con cera de PE (con medio) con alto aumento.
- La Figura 13 es una imagen por SEM de una pieza de recubrimiento desmenuzado que muestra una capa

- polimérica de PE superior continua con varias capas de cera de PE discretas por debajo.
- La Figura 14 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE en presencia de medio a diversas concentraciones.
- 5 La Figura 15 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE e hidroxipropilcelulosa (HPC) en diversas cargas.
- La Figura 16 muestra los perfiles de disolución del ibuprofeno (87 μm) recubierto con cera de PE e hidroxipropilcelulosa (HPC) en diversas cargas.
- 10 La Figura 17 muestra los perfiles de disolución del ibuprofeno (41 μm) recubierto con cera de PE y HPC en diversas cargas.
- La Figura 18 muestra los perfiles de disolución del ibuprofeno recubierto con cera de PE y HPC con o sin pre-mezcla reforzada.
- 15 La Figura 19 muestra los perfiles de disolución del ibuprofeno con o sin etilcelulosa en el recubrimiento de cera de PE.
- La Figura 20 muestra los perfiles de disolución de formulaciones de lactosa recubierta con sílice (Sorbolac 400 con SAC al 100 %, Sorbolac 400 con SAC al 300 % y Granulac 230 con SAC al 300 %) mezclada con cera de PE.
- 20 La Figura 21 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE y HPC en diversas cargas.
- La Figura 22 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE usando diversas partículas de medio en el proceso de recubrimiento.
- La Figura 23 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico de diferentes tamaños, recubierto con cera de PE.
- 25 La Figura 24A es una imagen por SEM de las partículas de ácido ascórbico con una capa polimérica continua, con bajo aumento.
- La Figura 24B es una imagen por SEM de las partículas de ácido ascórbico con una capa polimérica continua, con alto aumento.
- La Figura 25A es una imagen por SEM de las partículas de ácido ascórbico con una capa polimérica discreta, con bajo aumento.
- 30 La Figura 25B es una imagen por SEM de las partículas de ácido ascórbico con una capa polimérica discreta, con alto aumento.
- La Figura 26 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico de diferentes tamaños, recubierto con cera de PE.
- La Figura 27 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE.
- 35 La Figura 28 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE en presencia de microesferas de vidrio de diferentes tamaños.
- La Figura 29 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE que se separa en fracciones por tamaño.
- La Figura 30 muestra los perfiles de disolución del ácido ascórbico recubierto con cera de PE y diversos polímeros hidrófilos.
- 40 La Figura 31 muestra el porcentaje acumulativo de la distribución de tamaño reducido de las partículas para 425 μm -500 μm (parte superior izquierda), 150 μm -250 μm (parte intermedia izquierda), y 90 μm -125 μm (parte inferior izquierda) procesada con diversas cargas de cera de PE en la condición enumerada en la Tabla 9. La estadística de tamaño correspondiente, x_{10} , x_{50} , x_{90} (derecha) y el aumento teórico del tamaño (derecha), calculado a partir de las Ecuaciones (2)-(4) se muestran mediante líneas discontinuas.
- 45 La Figura 32 muestra el porcentaje acumulativo de la distribución de tamaño reducido para 45 μm -63 μm (parte superior izquierda) y 45 μm -500 μm (parte inferior izquierda) procesada con diversas cargas de cera de en las condiciones enumeradas en la Tabla 9. La estadística de tamaño correspondiente, x_{10} , x_{50} , x_{90} (derecha) y el aumento teórico del tamaño (derecha), calculado a partir de las Ecuaciones (2)-(4) se muestran mediante líneas discontinuas.
- 50 Las Figuras 33A-33D muestran imágenes por SEM de la sección transversal de la cubierta polimérica de, (a) 425 μm -500 μm de ácido ascórbico recubierto con el 23,5 % en peso de PE (SC-7,4), (b) 425 μm -500 μm de ácido ascórbico recubierto con el 15,1 % en peso de PE (SC-4,7), (c) 250 μm -500 μm de ácido ascórbico recubierto con el 29,9 % en peso de PE (SC-4,4), (d) 90 μm -125 μm de ácido ascórbico recubierto con el 26,5 % en peso de PE (SC ~2,0).
- 55 La Figura 34 muestra el espesor del recubrimiento para diversos tamaños de ácido ascórbico recubierto con diversas cantidades de cera de PE procesada mediante las condiciones enumeradas en la Tabla 9. El espesor del recubrimiento deriva de las Ec. (2)-(4) y los factores de deformación. Los puntos corresponden al espesor del recubrimiento para x_{50} , las barras superiores corresponden a x_{90} , y las barras inferiores corresponden a x_{10} .

La Figura 35 muestra los perfiles de liberación de 425 μm -500 μm (parte superior izquierda), 150 μm -250 μm (parte intermedia izquierda), y 90 μm -125 μm (parte inferior izquierda) procesados con diversas cargas de cera de PE en las condiciones enumeradas en la Tabla 9. Datos experimentales dados por puntos y un modelo de disolución. Los perfiles de liberación normalizados por t_{50} que muestran auto-similitud se dan a la derecha.

5 La Figura 36 muestra los perfiles de liberación de 45 μm -63 μm (parte superior izquierda) y 45 μm -500 μm (parte inferior izquierda) procesados con diversas cargas de cera de PE en las condiciones enumeradas en la Tabla 9. Datos experimentales dados por puntos y un modelo de disolución dado por líneas continuas. Los perfiles de liberación normalizados por t_{50} que muestran auto-similitud se dan a la derecha.

10 La Figura 37 muestra la distribución de la densidad de la fracción másica para diversos tamaños de ácido ascórbico procesado en un LabRAM a 100 g con una carga de cera de PE al 25 % en peso para diversos tiempos de procesamiento. El pico en 6 μm corresponde a cera de PE no deformada extraída de la superficie del ácido ascórbico.

15 La Figura 38 muestra imágenes por SEM de tamaños de partícula de 90 μm -125 μm de ácido ascórbico procesado en un LabRAM a 100 g una carga de cera de PE al 25 % en peso a: (a) 1 minuto, (b) 120 minutos, (c) 240 minutos y (d) 300 minutos.

20 La Figura 39 muestra velocidades de disolución iniciales para partículas de diversos tamaños de ácido ascórbico procesado en un LabRAM con una carga de cera de PE al 25 % en peso de 1 minuto - 300 minutos a 100 g (parte superior), 75 g (parte intermedia), y 55 g (parte inferior). Una disminución en la velocidad de disolución corresponde a una transformación de un recubrimiento discreto a un recubrimiento continuo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN O REALIZACIONES PREFERIDAS

25 Con fines ilustrativos, los principios de la presente invención se describen por referencia a diversas realizaciones exemplares. Aunque se describen en el presente documento específicamente ciertas realizaciones de la invención, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que los mismos principios son igualmente aplicables a otros sistemas y métodos, y pueden emplearse en éstos. Antes de explicar en detalle las realizaciones divulgadas de la presente invención, ha de entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de ninguna realización particular mostrada. Adicionalmente, la terminología usada en el presente documento tiene fines de descripción y no de limitación.

35 Aunque se describen ciertos métodos con referencia a las etapas que se presentan en el presente documento en cierto orden, en muchos casos, estas etapas se pueden realizar en cualquier orden, como puede apreciarse por un experto en la técnica; por lo tanto, el método novedoso no se limita a la disposición particular de las etapas divulgadas en el presente documento. Asimismo, cada una de las numerosas realizaciones de los materiales y métodos divulgados en el presente documento se han descrito de manera abreviada y, por lo tanto, ha de entenderse que cada realización, selección, intervalo u otra característica de los materiales y/o métodos descritos en el presente documento se pueden combinar con una cualquiera o más realizaciones, selecciones, intervalos u otras 40 características diferentes descritas en la presente solicitud.

45 Debe observarse que, como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento. Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y "construido a partir de" también se pueden usar en forma intercambiable.

50 La presente invención se refiere a un proceso de recubrimiento sin disolventes para preparar una formulación farmacéutica de sabor enmascarado. El proceso de recubrimiento sin disolventes de la presente invención también se puede usar sin un plastificante líquido. El proceso de recubrimiento sin disolventes comienza a partir de las partículas centrales que comprenden un API. Los materiales de recubrimiento incluyen un material de recubrimiento soluble y un polímero sustancialmente insoluble en agua.

55 La presente invención es también un proceso mecánico en seco. Es posible recubrir API con tamaños de partícula de 30 μm a 2 mm. El método es especialmente eficaz para recubrir partículas de API en el valor inferior del rango de tamaños (es decir, menos de 100 μm). El recubrimiento se puede usar para enmascaramiento del sabor, liberación controlada, recubrimiento de películas de todos los tipos de huéspedes, o cualquier combinación de los mismos. El recubrimiento es más atractivo para los API solubles en agua porque su granulación (que es otro enfoque estándar) puede ser difícil. El recubrimiento de partículas finas o difíciles de fluidizar que contienen los API (es decir, partículas

que tienen un diámetro inferior a 100 micrómetros) también puede ser un problema si se usan los procesos anteriores.

La presente invención usa una combinación de un material de recubrimiento soluble en agua y/o hinchable en agua 5 y un material de recubrimiento sustancialmente insoluble en agua, al menos uno de los cuales es deformable de tal manera que pueda crearse la película mediante el proceso de recubrimiento. La presente invención usa esta combinación de materiales de recubrimiento para conseguir una formulación de liberación controlada.

El proceso de la invención puede realizarse sin disolventes y, preferentemente, no requiere del uso de un 10 plastificante. En una realización del proceso de la invención, un medio, tal como una mezcla bi-modal de partículas del huésped o una mezcla polidispersa de partículas del huésped, se emplea para conseguir el recubrimiento de huéspedes más finos y también evitar o minimizar el desgaste de las partículas grandes. También pueden emplearse otros medios de material diferente del huésped, tales como azúcares o microesferas de vidrio. El mismo proceso de recubrimiento también es adecuado para los materiales no farmacéuticos, pero se ilustra en el presente 15 documento usando los API.

En una primera etapa del proceso de la presente invención, las partículas centrales de API se mezclan con una combinación de partículas de material de recubrimiento solubles y/o hinchables en agua, y partículas de polímero insolubles en agua, para producir partículas centrales de API recubiertas, en las que las partículas solubles y/o 20 hinchables en agua se incorporan dentro de una capa polimérica continua deformable, insoluble en agua. Las partículas centrales de API recubiertas se someten luego a esfuerzo mecánico y opcionalmente, temperatura elevada a fin de deformar el recubrimiento en una película continua. El API en las partículas centrales de API recubiertas no se libera inmediatamente en la boca y, por lo tanto, de esta manera, es posible enmascarar el sabor de las partículas, no obstante, el API es liberado de la formulación farmacéutica recubierta en un tiempo 25 relativamente corto.

Las partículas centrales de API pueden comprender un principio farmacéutico activo que tiene sabor indeseable o que causa entumecimiento. Cualquier tipo de API puede ser recubierto mediante el proceso de la presente invención con el objeto de alterar la velocidad de disolución. También es posible enmascarar el sabor de los API que tienen un 30 sabor indeseable o causan entumecimiento mediante el uso del proceso de la presente invención. Los API ejemplares que se pueden recubrir en el proceso de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, ibuprofeno, metformina, acetaminofeno, cetirizina, indeloxazina, ondansetron, artemeter, ácido niflúmico, diclofenaco, medicamentos para la disfunción eréctil y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

35 Las partículas centrales pueden tener un tamaño de partícula medio en volumen en un intervalo de 10 µm a 2000 µm, en un intervalo de 10 µm a 1000 µm, en un intervalo de 40 µm a 500 µm, en un intervalo de 30 µm a 400 µm, o en un intervalo de 40 µm a 300 µm. En algunas realizaciones, las partículas centrales de API pueden tener un tamaño de partícula medio promediado en volumen cercana al valor inferior del intervalo, es decir, de 30 µm a 100 µm.

40 Las partículas centrales de API pueden comprender dos o más principios farmacéuticos activos, ya sea en partículas separadas o en la misma partícula. Esto puede ofrecer ciertas ventajas para las terapias de combinación, donde se pueden formular dos fármacos en la misma formulación farmacéutica. Las partículas centrales de API se pueden formar a partir de un API o pueden comprender un API formulado con otros principios farmacéuticamente 45 aceptables.

En algunas realizaciones, pueden emplearse combinaciones de partículas centrales de API que tienen tamaños de partícula significativamente diferentes. Por ejemplo, se pueden emplear dos tamaños de partículas centrales de API, en donde un tamaño de las partículas centrales de API es 1-100 veces, o 3-10 veces el tamaño de las demás 50 partículas centrales de API. Por ejemplo, un tamaño de las partículas centrales de API puede tener un tamaño de partícula medio promediado en volumen en un intervalo de 250-1000 µm, más preferiblemente de 300 µm a 500 µm. El otro tamaño de las partículas centrales de API puede tener un tamaño de partícula medio promediado en volumen en un intervalo de 20 µm a 100 µm.

55 En algunas realizaciones, el uso de partículas centrales de API de tamaños diferentes puede proporcionar recubrimientos poliméricos en ambos tamaños de las partículas centrales de API con mejores propiedades de enmascaramiento del sabor que el uso de solamente partículas centrales de API que tienen un tamaño similar. Se ha demostrado que el uso de tamaños de partícula significativamente diferentes durante la mezcla proporciona un recubrimiento de película continua sobre las partículas.

El material soluble y/o hinchable en agua se encuentra en forma de partícula, con un tamaño de partícula medio en un intervalo de 0,5 µm a 20 µm, o en un intervalo de 1 µm a 10 µm. El material hinchable en agua es un material que se hincha tras la absorción de agua, y puede seleccionarse de disgregantes típicos usados en la industria farmacéutica como aditivos para mezclas hechas para la formación de comprimidos. Los materiales hinchables en agua ejemplares incluyen crospovidona, croscarmelosa y glicolato sódico de almidón. De no ser solubles en agua, dichos materiales deben hincharse tras la absorción de agua de tal manera que su diámetro pueda aumentarse al 5 120 % y 600 % de su diámetro original antes de la exposición al agua, más preferiblemente, 200 %-600 %. También podrían usarse materiales que se hinchan incluso más, pero tal grado alto de hinchamiento no es necesario para 10 conseguir el objetivo.

El material soluble en agua tiene una solubilidad de al menos 50 mg/ml en agua a pH neutro y 20 °C. El material soluble en agua debería ser fácilmente soluble en agua y tener una velocidad de disolución intrínseca de 3-60 15 µg/m²s. También se pueden usar materiales solubles en agua que tienen velocidades de disolución intrínsecas superiores de 60-300 µg/m²s, pero primero deben recubrirse con una capa de sílice hidrófila en una cantidad del 100-300 % de cobertura superficial, como se analiza en mayor detalle a continuación. Los ejemplos de materiales solubles en agua incluyen materiales micronizables tales como azúcares, tales como sacarosa, polioles, tales como 20 manitol y sorbitol, polivinilpirrolidona, etilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), lactosa y polí(óxido de etileno) (PEO), polimetacrilatos (polímeros de marca Eudragit), y combinaciones de los mismos. Los polímeros hidrófilos son una clase particularmente útil de materiales que pueden utilizarse.

La cantidad de material soluble en agua y/o hinchable en agua empleada en la etapa de mezcla está en un intervalo del 0,1 % en peso al 25 % en peso, o del 0,5 % en peso al 13 % en peso del peso total de las partículas centrales de API y los materiales de recubrimiento.

25 Las partículas recubiertas con el material soluble en agua y/o hinchable en agua pueden estar recubiertas en seco, opcionalmente, con sílice hidrófoba con respecto a una SAC del 100 % al 400 % para ralentizar la velocidad de disolución del API. Esta opción es especialmente beneficiosa para los materiales de recubrimiento que se disuelven y/o se hinchan con demasiada rapidez para enmascarar el sabor del API. El recubrimiento en seco con sílice hidrófoba puede producir una partícula poco humectante pero aún así soluble.

30 Las partículas de sílice usadas para el recubrimiento en seco incluyen sílice hidrófoba o sílice tratada de forma hidrófoba. Los ejemplos incluyen sílice Aerosil R972 (Degussa), sílice CAB-O-SIL EH-5 (Cabot), sílice OX-50 (Degussa), COSMO55 (Catalyst & Chemical Ind. Co. Ltd (Japón)), sílice hidrófila P-500 (Catalyst & Chemical Ind. 35 Co. Ltd (Japón)) y sílice TS5 (Cabot). En algunas realizaciones, puede usarse más de un tipo de sílice en combinación. Por ejemplo, se pueden usar TS5 y Aerosil R972 juntas para recubrir las partículas centrales de API.

40 El recubrimiento en seco con sílice se puede lograr mediante cualquier dispositivo adecuado conocido por un experto en la técnica. Los dispositivos adecuados incluyen, pero sin limitación, Comil (U3 Quadro Comil of Quadro Pennsylvania, Estados Unidos), LabRAM (Resodyne Minnesota, Estados Unidos), dispositivo de recubrimiento por impactos asistido magnéticamente (MAIC, Aveka Minnesota, Estados Unidos) y molino de energía de fluido (FEM, Qualification Micronizer of Sturtevant Massachusetts Estados Unidos). El FEM es apto para moler y recubrir en seco simultáneamente las partículas a fin de conseguir tamaños de partícula que son iguales o inferiores al 50 % del tamaño de partícula inicial, si se desean obtener partículas más pequeñas. El recubrimiento en seco de las 45 partículas se puede lograr en un tiempo relativamente corto mediante dichos equipos, por ejemplo, 100 gramos de partículas centrales de API pueden ser recubiertas en seco en 5 a 10 minutos usando un LabRAM.

50 El polímero insoluble en agua también está en forma de partícula, con un tamaño de partícula medio en un intervalo de 1 µm a 20 µm, de 5 µm a 12 µm o de 5-6 µm. El polímero insoluble en agua puede dejarse bajo esfuerzo mecánico, temperatura elevada, o una combinación de los mismos y, por lo tanto, se selecciona de tal manera que 55 tenga un módulo de Young que no sea superior a 420 MPa, o no superior a 200 MPa, o no superior a 100 MPa, según la medición a 20 °C. Como alternativa, la capacidad de deformación debería ser equivalente a un módulo de Young de no más de 420 Mpa, o no más de 200 MPa, o no más de 100 MPa, según la medición a 20 °C cuando se mide a las temperaturas elevadas o reducidas que se usan realmente para el procesamiento. Por lo tanto, se contempla, por ejemplo, que podrían emplearse temperaturas de procesamiento elevadas para ablandar el polímero insoluble en agua para su deformación, o que se puede emplear una combinación de ablandamiento a temperatura elevada y esfuerzo mecánico.

El polímero insoluble en agua puede seleccionarse de polímeros micronizados fácilmente deformables. El polímero insoluble en agua se puede seleccionar del grupo que consiste en polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno,

cera de carnauba, cera de ricino, cera de poliamida, y combinaciones de los mismos. El tamaño medio de partícula promedio en volumen de las partículas centrales es al menos tres veces mayor que el tamaño de partícula medio de las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua y el polímero sustancialmente insoluble en agua.

- 5 La capa insoluble en agua debe permitir una difusividad del API en el intervalo de $0-20 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$ o más preferiblemente $5-15 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$. Los recubrimientos dan como resultado un retraso o una reducción significativos en la liberación del API durante el primer minuto de liberación o, más preferiblemente, los dos primeros minutos de liberación en una prueba de disolución que indica la liberación del sabor en la boca. Los recubrimientos también 10 permiten al menos el 90 % de la liberación de las partículas centrales de API no recubiertas en 30 minutos en una prueba de disolución estándar de USP que indica la disolución en el tracto GI. Específicamente, en los primeros 60 segundos, la liberación de la muestra de ensayo que consiste en partículas recubiertas es casi interrumpida por el recubrimiento, disolviendo menos del 0,1 % del fármaco en una prueba de disolución indicativa de la liberación del sabor en la boca, más preferiblemente, disolviendo menos del 0,01 % del fármaco en una prueba de disolución que 15 indica la liberación del sabor en la boca. Además, en algunas realizaciones, menos de aproximadamente el 1 % del fármaco se disuelve en una prueba de disolución que indica la liberación del sabor en la boca en 120 segundos, más preferiblemente, menos del 0,5 %, en comparación con la liberación de una muestra de ensayo de partículas de fármaco no recubiertas de tamaño comparable.
- 20 El enmascaramiento con éxito del sabor se puede lograr a través de la liberación significativamente retardada o casi interrumpida, no debería ser perjudicial para la liberación del fármaco en el tracto GI. Por lo tanto, el recubrimiento es de tal manera que no afecta de manera significativa a los perfiles de liberación más allá de los primeros 5 minutos, de tal forma que la cantidad de fármaco liberado es al menos el 90 % de lo que se liberaría de una muestra de ensayo de partículas de fármaco no recubiertas de tamaño comparable en una prueba de disolución de la USP que 25 indica la disolución en el tracto GI, más preferiblemente, al menos el 95 %, e incluso más preferiblemente, al menos el 99 % de lo que se liberaría de una muestra de ensayo de partículas de fármaco no recubiertas de tamaño comparable en una prueba de disolución de la USP que indica la disolución en el tracto GI.
- El número de partículas poliméricas insolubles en agua debe ser mucho mayor que el número de partículas solubles y/o hinchables en agua, específicamente, sin contar la sílice como aditivo, el número de partículas insolubles en 30 agua puede ser entre 10-1000 veces mayor que el número de partículas de todos los demás aditivos de recubrimiento o, más preferiblemente, en el intervalo de 20-200 veces el número de partículas de todos los demás aditivos de recubrimiento. En algunas realizaciones, la relación del número de partículas entre las partículas solubles y/o hinchables en agua y las partículas poliméricas insolubles en agua de la etapa de mezcla se encuentra en un intervalo de 1:10 a 1:100, o en un intervalo de 1:20 a 1:80. La cantidad de partículas poliméricas insolubles en agua 35 empleadas en la etapa de mezcla está en un intervalo del 0 % en peso al 50 % en peso, del 10 % en peso al 50 % en peso o del 5 % en peso al 25 % en peso del peso total de las partículas centrales y el recubrimiento.

- La relación del número de partículas entre las partículas centrales de API y las partículas usadas para recubrir las partículas centrales de API usadas en la etapa de mezcla se puede ajustar basándose en los tamaños de las 40 partículas. En términos generales, debería conseguirse una cobertura de superficie de las partículas centrales de API con las partículas de recubrimiento de al menos el 90-100 %, más preferiblemente 100-200 %. La cobertura de superficie teórica de las partículas centrales de API se puede calcular basándose en los tamaños de partícula, si se asume que las partículas son esféricas y uniformes en tamaño. Para conseguir una cobertura de superficie teórica del 100 % de las partículas centrales de API, la cantidad de partículas de recubrimiento necesaria puede calcularse. 45 Un experto en la técnica puede ajustar el cálculo cuando las partículas tienen diferentes formas o no son uniformes. En algunas realizaciones, es posible usar partículas de recubrimiento en exceso suficientes para proporcionar una cobertura de superficie teórica del 100 % al 400 %, incluso puede usarse una cobertura de superficie de hasta el 1000 % bajo ciertas circunstancias. La cobertura de superficie teórica se calcula tal como se muestra a continuación en el Ejemplo 22.

- 50 Los tamaños de partícula medios de las partículas de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua y de las partículas poliméricas insolubles en agua pueden seleccionarse dentro de un factor de seis entre sí, en donde el tamaño de partícula del material de recubrimiento soluble en agua y/o hinchable en agua es preferiblemente más pequeño. En ciertas realizaciones, las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en 55 agua son más grandes que las partículas poliméricas insolubles en agua. La relación de tamaño de las partículas de polímero insolubles en agua con respecto a las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua puede estar en el intervalo de 1:1,5 a 1:3. Esto puede evitar que las partículas más grandes en el recubrimiento sobresalgan del recubrimiento. Cuando las partículas solubles y/o hinchables en agua sobresalen del recubrimiento, se puede producir un enmascaramiento del sabor o una liberación controlada deficientes porque

el material soluble en agua puede disolverse demasiado rápido. Por otro lado, si las partículas solubles y/o hinchables en agua son demasiado pequeñas con respecto a los polímeros insolubles en agua, las partículas pueden no estar lo suficientemente próximas a la superficie del recubrimiento polimérico y, por lo tanto, no podrían disolverse fácilmente y afectar a la liberación del API de las partículas centrales de API recubiertas.

5 En algunas realizaciones, tanto los materiales solubles y/o hinchables en agua como los polímeros sustancialmente insolubles en agua son polímeros deformables. La capacidad de deformación de al menos uno de los materiales/polímeros es importante para el recubrimiento sin disolventes de la presente invención, ya que el material/polímero se deforma en un recubrimiento continuo mediante esfuerzo mecánico. En general, los materiales

10 deformables tienen una temperatura de transición vítreo T_g que es inferior a la temperatura de fusión. Los polímeros termoplásticos se vuelven rígidos por debajo de su T_g , y se ablandan por encima de su T_g . Los polímeros deformables pueden ser gomosos y aptos para la deformación elástica o plástica sin fractura.

15 En algunas realizaciones, los ingredientes de recubrimiento se mezclan previamente para asegurar un contacto más uniforme entre las partículas centrales de API y las partículas de recubrimiento. La mezcla previa se emplea para producir una mezcla exhaustiva de las partículas de recubrimiento, es decir, las partículas solubles y/o hinchables en agua y las partículas de polímero insolubles en agua, generalmente sin desgaste de las partículas. Por ejemplo, la mezcla previa se puede lograr a través de un mezclador acústico LabRAM a 100 G durante 1 minuto, o un tambor giratorio con una rotación de 60 RPM durante 1 hora.

20 20 Las partículas centrales se mezclan luego con las partículas de recubrimiento mezcladas previamente, o las partículas de recubrimiento se pueden añadir por lotes o por etapas a las partículas centrales. Luego se aplica esfuerzo mecánico a las partículas recubiertas, por ejemplo, mediante el uso de una etapa de mezcla más vigorosa. La mezcla de los ingredientes en la etapa de mezcla es suficiente para dispersar y recubrir de manera discreta el 25 material de recubrimiento sobre las partículas de API y posteriormente deformar el recubrimiento discreto sobre las partículas centrales de API. Las colisiones facilitan la unión de las partículas de recubrimiento no unidas a la superficie de las partículas centrales de API. Las colisiones continuas deforman las partículas de recubrimiento, que formarán un recubrimiento sustancialmente continuo sobre la superficie de las partículas centrales de API.

30 30 La etapa de mezcla para aplicar el esfuerzo mecánico se puede realizar durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 minutos, dependiendo de las características de los materiales de recubrimiento, el tamaño de las partículas centrales y la carga. En algunos casos, especialmente cuando se trata de partículas centrales finas, puede usarse un periodo de hasta 4 horas. Un experto en la técnica puede determinar una duración apropiada para la etapa de mezcla controlando el tamaño de las partículas de API recubiertas en seco a través de imágenes por 35 SEM de muestras tomadas en varios momentos durante el proceso. En algunas realizaciones, las partículas de recubrimiento se pueden añadir por etapas a las partículas centrales de API mientras se mezclan los ingredientes. En una realización, las partículas de recubrimiento se añaden en tres lotes iguales a intervalos iguales, en lugar de añadir todas las partículas de recubrimiento a las partículas centrales de API de una sola vez. La adición por etapas de los materiales de recubrimiento posibilita deformar cada capa de recubrimiento en forma individual, en lugar de 40 deformar solamente la capa exterior.

45 En una realización, la mezcla se realiza mediante vibración de alta energía. La vibración se puede describir por el número de intensidad de vibraciones, donde el número de intensidad es la aceleración del recipiente de mezcla dividido por $9,81 \text{ m/s}^2$. Los números de intensidad encuentran entre 10 y 100 son adecuados para la presente invención. Las partículas gruesas requieren números de intensidad más bajos, mientras que el uso de números de intensidad que son demasiado altos hará que el API se rompa. Las partículas más finas requieren números de intensidad altos, de hasta 100. La vibración, junto con el tamaño/densidad de partícula determinarán la energía de colisión que, cuando sea lo suficientemente alta, deformará los polímeros. La energía de colisión se puede aumentar añadiendo medios densos, tales como vidrio, circonia, o microesferas de acero, o materiales gruesos tales como 50 sacarosa. Esto es especialmente importante en el recubrimiento de API con tamaños de partícula inferiores a 100 μm . Por ejemplo, los ingredientes se pueden colocar en una cámara de mezcla, que después se agita. La agitación hace que las partículas colisionen a alta velocidad, lo que deforma las partículas de recubrimiento sobre la superficie de las partículas centrales de API que han de esparcirse sobre la superficie, formando de este modo un recubrimiento sustancialmente continuo. Pueden usarse dispositivos capaces de proporcionar vibración de alta 55 energía en el presente documento invención. Al variar la aceleración del recipiente de mezcla, es posible lograr el número de intensidad deseado.

En otra realización, la mezcla se realiza mediante mezcla acústica con energía acústica de alta intensidad y baja frecuencia, transferida a la cámara de mezcla mediante propagación de ondas de presión acústica en la cámara de

mezcla. Los números de intensidad de vibración que se encuentran en el intervalo de 10-100 son adecuados con una frecuencia de aproximadamente 60 Hz. La mezcla acústica tiene la ventaja de no presentar flujo a granel, y la mezcla se realiza en una micro-escala en todo el volumen de mezcla. En un dispositivo de mezcla acústica típico, un impulsor mecánico oscilante crea movimiento en un sistema mecánico compuesto por placas diseñadas, pesos 5 excéntricos y resortes. Esta energía luego se transfiere acústicamente a los ingredientes de la etapa de mezcla en la cámara de mezcla. El sistema se puede operar bajo resonancia.

Los dispositivos de ejemplo para la mezcla incluyen el mezclador ResonantAcoustic®, el Sonic Mixer 2L o 20L, Design Integrated Technology, Inc. y el mezclador Uni-cyclone; UM 113S, o superior UM 125; fabricado por Japan 10 Unix Company, Tokio. Por ejemplo, en un LabRAM, la etapa de mezcla proporciona una forma altamente eficiente para transferir la energía mecánica a través de ondas de presión acústica directamente a los ingredientes en la etapa de mezcla. La resonancia se logra al hacer coincidir los parámetros operativos del mezclador con las propiedades y características de los materiales a mezclar. En general, puede usarse cualquier dispositivo que 15 permita un número suficiente de colisiones con la intensidad apropiada de manera que la deformación del polímero pueda tener lugar sin desgaste significativo del API o huésped a recubrir.

El dispositivo, las condiciones operativas, el tiempo de procesamiento y la polidispersividad de los API a recubrir pueden seleccionarse por los expertos en la técnica de tal manera que: (a) el recubrimiento sea uniforme y se deforme lo suficiente, y (b) el proceso no provoque desgaste significativo de las partículas centrales. En un proceso 20 seleccionado, el polímero insoluble en agua debería dispersarse sobre la superficie del API y después deformarse mecánicamente a través de, por ejemplo, rotación en tambor, vibración o impacto en un mezclador o molino adecuados que proporcionen suficiente tensión debido a los impactos a fin de dar como resultado la deformación del polímero. La tensión puede crearse a partir de interacciones mecánicas de las propias partículas, los medios de impacto, la pared del recipiente y/u otras partes del mezclador, tales como una paleta o un impulsor. El equipo 25 adecuado puede causar impactos mediante partículas, medios, o la geometría del recipiente, con velocidades relativas de aproximadamente 0,01 y 10 m/s, o aproximadamente 1-5 m/s. Es posible que dichas velocidades de impacto no se midan con facilidad, pero pueden estimarse a través de simulación por ordenador.

Como alternativa, el efecto del procesamiento se puede cuantificar a través del rendimiento del producto recubierto 30 de varias maneras distintas. La intensidad de la mezcla debería ser lo suficientemente alta para que el polímero se deforme, pero no excesiva de tal manera que se rompan o desgasten las partículas del huésped o la capa de recubrimiento que ya está deformadas y bien dispersa. El desgaste se puede determinar por la presencia o el aumento de partículas finas, según se mide en un analizador del tamaño de partícula, o se puede identificar por un aumento en la liberación del API recubierto en tiempos de procesamiento prolongados, en comparación con un 35 tiempo de procesamiento óptimo. Más específicamente, se espera que el tamaño promedio de los polvos farmacéuticos recubiertos sea aproximadamente igual o mayor que el de los polvos no recubiertos originales, por ejemplo, el tamaño de partícula promedio de las partículas recubiertas después del proceso es típicamente no menor del 90 % del tamaño de partícula original, más preferiblemente, no menor del 95 % del tamaño de partícula original.

40 Si bien la reducción del tamaño indica un proceso que puede no estar funcionando bien, esto de por sí no asegura que el polímero de recubrimiento insoluble esté lo suficientemente deformado y bien disperso, o que la capa deformada no se dañe debido al procesamiento excesivo. La prueba del material bien recubierto debido a un proceso o equipo seleccionado es la habilidad de lograr las características de disolución deseadas de la disolución 45 casi interrumpida inicialmente al tiempo que se logra una disolución casi comparable a la del polvo no recubierto en 30 minutos. La calidad del recubrimiento impartido por el dispositivo de procesamiento también se puede evaluar de otras maneras, tales como las que se lustran en los Ejemplos 24-25 a continuación. En primer lugar, como se ilustra en el Ejemplo 24, el uso de dispositivos Rodos/HeLOS en la determinación del tamaño de partícula puede indicar si el recubrimiento está bien deformado. Cuando el polímero insoluble está unido sólo discretamente o de manera suelta, 50 dichas mediciones muestran la presencia de partículas finas debido al desprendimiento de las partículas recubiertas causado por una fuerza de dispersión ejercida por el dispositivo Rodos. Por otro lado, si el recubrimiento se de forma bien por el proceso, no se advierte una presencia significativa de partículas finas en las mediciones del tamaño de partícula por Rodos/HeLOS. Las partículas recubiertas también pueden analizarse para medir su área de superficie eficaz, como se muestra en el Ejemplo 25. Se espera que los recubrimientos preparados usando intensidad 55 insuficiente y/o tiempo de procesamiento insuficiente sean discretos y presenten un área de superficie mayor que la de los recubrimientos bien deformados, indicando los recubrimientos una intensidad y/o tiempo de procesamiento apropiados. Además, si el tiempo de procesamiento es demasiado alto, se espera que el área de superficie medida se aumente desde un nivel óptimo, lo que sugiere desgaste y/o daño de la capa de recubrimiento.

En algunas realizaciones, los ingredientes de la etapa de mezcla también comprenden partículas de medio para aumentar el número de colisiones o la intensidad de las colisiones. Las partículas de medio pueden seleccionarse del grupo que consiste en partículas inorgánicas, microesferas de vidrio, microesferas de cerámica, microesferas de metal tales como microesferas de acero inoxidable, sales, azúcares, ágata, y combinaciones de los mismos. En general, puede usarse cualquier material con una densidad igual o superior a la densidad del API como medio. Los tamaños y tipos de medios se seleccionan típicamente para evitar eviten el desgaste excesivo y deformar el polímero en forma suficiente. Se puede emplear cualquier partícula con una densidad de al menos aproximadamente 1,6 g/ml.

- 10 En algunas realizaciones, la presencia de las partículas de medio mejora la formación de un recubrimiento polimérico sustancialmente continuo sobre las partículas centrales de API, lo que puede conducir a un mejor enmascaramiento del sabor. Las partículas de medio tienen preferiblemente un tamaño de partícula medio significativamente diferente al de las partículas centrales de API, siendo una relación típica de tamaños de partícula medios de 3:1 a 25:1, preferiblemente, de 3:1 a 10:1. Pueden seleccionarse partículas de medio o partículas centrales de API que sean más grandes que las partículas en diferentes realizaciones de la invención. La relación entre el número de partículas centrales de API y el número de partículas de medios en los ingredientes de la etapa de mezcla puede estar en un intervalo de 1:30 a 1:300, más preferiblemente, en un intervalo de 1:50 a 1:200. Despues de mezclar los ingredientes, las partículas de medio se pueden separar de las partículas centrales de API recubiertas mediante tamizado basándose en su diferencia en el tamaño de partícula. El uso de diferentes tamaños de partículas de medio y partículas centrales de API hace que la separación sea eficiente y sencilla. Un nanorecubrimiento, aplicado a través de recubrimiento en seco de nano-sílice o un material sustancialmente equivalente en una etapa de procesamiento posterior facilita esta separación.

Como alternativa al uso de partículas de medios, es posible emplear dos tamaños diferentes de partículas centrales de API en el proceso. Por ejemplo, se puede usar una combinación de partículas centrales de API que tienen un tamaño de partícula medio promediado en volumen en el intervalo de 300 µm a 500 µm, y partículas centrales de API con un tamaño de partícula medio promediado en volumen en el intervalo de 30 µm a 100 µm. Ambos tamaños de las partículas centrales de API pueden comprender el mismo API. Las partículas recubiertas pueden separarse posteriormente, por ejemplo, mediante tamizado, basándose en sus diferencias de tamaño. En aún otra realización, se puede usar una distribución de tamaño polidispersa de las partículas de API que contienen partículas en un intervalo de 30-500 µm.

Opcionalmente, en algunas realizaciones, el método de la presente invención puede emplear una etapa de curado mediante tratamiento térmico. La etapa de curado se realiza a temperatura elevada. La temperatura de curado, Tc, depende de la temperatura de transición vítrea, Tg, o de la temperatura de blandamiento, Ts, del polímero. Generalmente, Tc es 5-40 °C o superior, preferiblemente 10-30 °C o superior, más preferiblemente 10-20 °C o superior que la Tg o Ts. El tiempo de curado típicamente varía desde media hora a una hora dependiendo de la diferencia entre la Tc y la Tg, donde las diferencias más grandes demandan un tiempo de curado más corto. En una realización, el curado se puede realizar en un horno de aire caliente, mientras que las partículas de API recubiertas se agitan en forma intermitente.

Ciertos tipos de partículas centrales de API recubiertas pueden presentar adhesión y aglutinación durante el almacenamiento. Para evitar esto, la presente invención puede comprender una etapa adicional de recubrimiento en seco de las partículas centrales de API recubiertas con sílice, lo que también puede ayudar a la dispersión en la boca. La sílice puede ser las mismas sílices que se han descrito anteriormente. En una realización, las partículas centrales de API recubiertas se mezclan con una cantidad suficiente de partículas de sílice para proporcionar al menos el 100 % de cobertura de superficie, por ejemplo, el 1 % en peso de partículas de sílice, tales como sílice pirógena Aerosil R972, para mejorar la fluidez de la partícula central de API recubierta. Puede usarse una cantidad de sílice en un intervalo del 0,1 al 2 % en peso; o una cantidad suficiente para proporcionar una cobertura de área superficial de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 100 %. El recubrimiento de sílice se puede aplicar usando un LabRAM a 50 G durante 30 segundos, o simplemente mezclando las partículas centrales de API recubiertas con las partículas de sílice.

Las partículas centrales de API tienen el sabor del API enmascarado para que los pacientes puedan tragarlo con facilidad o incluso masticarlo. El API es todavía liberado de las partículas centrales de API recubiertas en un tiempo relativamente corto. Puede usarse una prueba de disolución de la USP para evaluar la liberación del API de las partículas centrales de API recubiertas. La prueba de disolución emplea un medio de solución tamponada con fosfato a pH 7,2, con 0,4 g/l de dodecil sulfato de sodio (SDS, usado para asegurar el humedecimiento de los polvos) a 37 °C, y se realiza en un Aparato II (paletas) de acuerdo con la USP que gira a 50 RPM. El porcentaje del principio

farmacéutico activo que se disuelve se mide en el tiempo. Las partículas centrales de API recubiertas pueden liberar el API en 30 minutos o menos, de acuerdo con la medición de la prueba de disolución de la USP, o en 20 minutos o menos, de acuerdo con la medición de la prueba de disolución de la USP.

5 El proceso de la presente invención es un método sin disolventes para producir un recubrimiento polimérico sustancialmente continuo sobre la superficie de las partículas centrales de API. Las partículas centrales de API recubiertas tienen buen flujo y pueden volverse sustancial o completamente insípidas sin afectar de manera significativa a la biodisponibilidad del principio activo. Las partículas centrales de API recubiertas no tienen que presentar una aglomeración significativa o largos períodos de secado que están típicamente asociados con los 10 métodos de recubrimiento a base de disolventes. Asimismo, esta invención ofrece una reducción sustancial en el tiempo de procesamiento y un desgaste minimizado de las partículas centrales de API, sin afectar de manera significativa a las propiedades de flujo del polvo, la habilidad para enmascarar el sabor o la biodisponibilidad. Cuando las propiedades de flujo no son suficientes, se puede emplear un recubrimiento de nano-sílice, tal como se ha descrito anteriormente, para mejorar adicionalmente las propiedades de flujo.

15 La invención será ilustrada ahora en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

20 Ejemplo 1

Se usó un polímero deformable, cera de polietileno (PE), que tenía un tamaño de partícula de 5,5 μm , para recubrir el ácido ascórbico. A menos que se especifique otra cosa, esta misma cera de PE se usó en los demás ejemplos que se dan a continuación. La cera de polietileno tenía un módulo de Young de 200 MPa, y se mezcló con ácido 25 ascórbico a una carga del 10 % en peso. El polvo se procesó a través de un molino de energía de fluido (FEM) a presiones de molienda de 20 psi y 30 psi. La Figura 1 muestra el perfil de disolución del ácido ascórbico recubierto con la cera de polietileno en diversas condiciones. La velocidad de disolución del ácido ascórbico se redujo de manera significativa cuando se recubrió con cera de polietileno a una presión de molienda de 20 psi, y se redujo aún más a 30 psi. Este ejemplo demuestra que la cera de polietileno se deformó y se extendió mientras el ácido 30 ascórbico se molía en el FEM. Las presiones de molienda superiores facilitaron adicionalmente el proceso de deformación debido a su correlación con velocidades de partícula más altas y mayores fuerzas de impacto entre las partículas. La Figura 1 también muestra que el curado del recubrimiento polimérico después de la etapa de molienda reduce de manera significativa la velocidad de disolución del ácido ascórbico, ya que crea nuevas superficies de fármaco. La presente invención resuelve este problema evitando o minimizando la creación de nuevas superficies de 35 fármaco durante las etapas de mezcla y/o recubrimiento del proceso.

Ejemplo 2

Se usó un polímero de cera deformable, cera de carnauba, para recubrir ácido ascórbico en un FEM. La cera de 40 carnauba tenía un tamaño de partícula medio de 15 μm y un módulo de Young inferior al de la cera de polietileno (<200 MPa). El ácido ascórbico de tres tamaños de partícula medios promediados en volúmenes diferentes (341 μm , 192 μm y 93 μm) se molía conjuntamente con cera de carnauba al 10 % en peso a tres presiones diferentes (10, 20 y 30 psi). La Tabla 1 muestra los resultados del recubrimiento. Las altas presiones de molienda promovieron 45 colisiones de partículas a alta velocidad y causaron un mejor espaciado del polímero sobre la superficie de las partículas centrales de API, además de reducir el tamaño de partícula recubierta.

Tabla 1: Recubrimiento con cera de carnauba a diferentes presiones de molienda

Tamaño de partícula inicial (d50, μm)	Presión de molienda	Tamaño de partícula final (d50, μm)	% de aumento en área superficial* ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	Velocidad de disolución inicial (-)
341	0	341	0	4,053
	10	277,90	23	0,797
	20	123,69	176	0,756
	30	23,77	1335	0,645
192	0	192	0	7,764
	10	155,16	24	0,584
	20	47,49	304	0,641
	30	13,42	1331	0,469
	0	93	0	9,16

93	10	75,17	24	0,627
	20	29,85	212	0,586
	30	12,84	624	0,269

*Cálculo teórico basado en d50

También se observó que el recubrimiento polimérico mejoró con tamaños de partícula iniciales más pequeños, véase la Tabla 1. Este efecto no puede atribuirse al grado de ruptura de las partículas de ácido ascórbico ni al aumento del área superficial (a medida que las partículas se rompen, se exponen nuevas superficies que deben ser recubiertas).

5 Tal como se observa por el porcentaje de aumento del área superficial, los tamaños de partícula iniciales más pequeños en realidad requirieron el recubrimiento de un número menor de superficies nuevas creadas.

La calidad del recubrimiento de partícula se vio afectada por dos factores: siendo el primer factor el número de partículas en interacción y colisión; siendo el segundo factor los tamaños de partículas centrales iniciales. Dado que 10 el recubrimiento se logra a través de la colisión de las partículas en el molino, a mayor colisión de partículas, mejor recubrimiento. Como era de esperar, las partículas centrales más grandes necesitaron menores cantidades de material de recubrimiento para recubrir completamente las partículas, en comparación con las partículas centrales del mismo peso con un tamaño más pequeño.

15 Ejemplo 3

El ácido ascórbico con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 344 μm se recubrió con cera de PE al 10 % en peso (tamaño de partícula medio de 5,5 μm) con el LabRAM a 50 G durante diversos tiempos de procesamiento. La Figura 3 muestra que la disolución alcanza una velocidad mínima a los 30 minutos de tiempo de 20 procesamiento, correspondiente al mejor recubrimiento (Figura 4A). La mezcla adicional después de los 30 minutos aumenta la velocidad de disolución. La imagen por SEM de la Figura 4B revela que el "procesamiento excesivo" o procesamiento en tiempos superiores a 30 min hizo que la capa polimérica se desgastara o se erosionara. Este "procesamiento excesivo" puede deberse a cierto desgaste/ruptura, que puede evitarse con el uso de intensidades de mezcla inferiores.

25

Ejemplo 4

Se recubrieron diversas cantidades de cera de PE (tamaño de partícula medio de 5,5 μm) sobre ácido ascórbico con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 344 μm usando un LabRAM a 100 G durante 30 minutos 30 (Figura 5). Los resultados de la prueba de disolución mostraron una mejora significativa cuando la carga de cera de polietileno se aumentó del 10 % en peso al 25 % en peso. Se observó solamente una mejora mínima adicional aumentando la carga de PE al 25 % en peso al 50 % en peso. La mejora adicional en el recubrimiento (es decir, una reducción en la velocidad de disolución) se alcanzó con el curado. Las muestras curadas mostraron una disolución muy lenta y una cantidad mínima de ácido ascórbico disuelto en 1 minuto.

35

Ejemplo 5

El ácido ascórbico con diversos tamaños de partícula se recubrió con cera de PE a través de un LabRAM, como se muestra en la Figura 6. Se observó que la disolución del ácido ascórbico se controló por la cobertura de superficie 40 de la cera de PE para un amplio intervalo de tamaños de partículas centrales de API (23-344 μm). Aquí, la eficiencia de la disolución es una medida de la rapidez con la cual se disuelve el API. Una eficiencia de la disolución del 0 % corresponde a una interrupción completa de la disolución y una eficiencia de la disolución del 100 % corresponde a una disolución instantánea.

45 Ejemplo 6

La cera de PE se añadió por etapas a las partículas centrales de ácido ascórbico (AA) que tenían un tamaño de partícula medio promediado en volumen superior a 250 μm (AA >250). En cada etapa, se añadió una cera de PE al 8,3 % a las partículas de ácido ascórbico, seguido de la mezcla acústica con LabRAM durante 10 minutos a 40 G. 50 Este proceso se repitió 3 veces para lograr una carga de polímero total del 25 %. El ácido ascórbico recubierto por etapas se curó a 110 °C durante 20 minutos. El perfil de disolución mostró que el recubrimiento por etapas ralentizó de manera significativa la disolución del ácido ascórbico en comparación con un proceso similar añadiendo toda la cera de PE de una sola vez, como se muestra en la Figura 7. Esta observación indicó que la adición por etapas de las partículas de recubrimiento puede ser más eficaz para el enmascaramiento del sabor que la adición por lotes. La 55 adición por etapas permite la deformación de cada capa en lugar de solamente la capa externa. Esto sugiere que

debería añadirse una cobertura de superficie del 100 % en cada etapa de la adición por etapas. El curado de la capa polimérica proporcionó una reducción adicional pequeña en la velocidad de disolución, como se muestra en la Figura 7.

5 Ejemplo 7

El ácido ascórbico con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 362 μm se recubrió con cera de PE al 25 % en peso tanto en ausencia como en presencia de partículas de medio (Figura 8). Se observó una velocidad de disolución de ácido ascórbico significativamente inferior cuando éste se recubrió en presencia de microesferas de vidrio o de partículas más pequeñas adicionales de ácido ascórbico (tamaño de partícula medio promediado en volumen de 54 μm). Este último proceso produjo un recubrimiento que casi interrumpió la disolución del ácido ascórbico en hasta 5 minutos para ambos tamaños de las partículas de ácido ascórbico usadas en el proceso. También se observaron efectos similares cuando el recubrimiento se realizó con partículas de medio tales como microesferas de vidrio con tamaños diferentes de las partículas de ácido ascórbico.

15 Estos experimentos crearon un excelente recubrimiento polimérico sobre las partículas centrales de API que casi interrumpió la disolución del API. La naturaleza física de la capa polimérica también se vio afectada por la presencia de las partículas de medio. Cuando no estaban presentes partículas de medio, las partículas gruesas de ácido ascórbico (Figuras 9A y 9B) o bien las partículas finas de ácido ascórbico (Figuras 11A y 11B) se recubrieron como 20 capas poliméricas discretas. Sin embargo, cuando las partículas de medio se usaron en el proceso de recubrimiento, tanto las partículas gruesas de ácido ascórbico (Figuras 10A y 10B) como las partículas finas de ácido ascórbico (Figuras 12A y 12B) se recubrieron como capas poliméricas continuas. La capa polimérica continua puede ser una capa superior continua con varias capas discretas debajo de ésta (Figura 13).

25 Ejemplo 8

Para ilustrar el impacto de la cantidad de partículas de medio sobre el proceso de recubrimiento, las partículas de ácido ascórbico con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 362 μm se recubrieron en presencia de partículas de ácido ascórbico con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 55 μm usando cera 30 de PE al 25 % en peso. Las relaciones de las partículas gruesas con respecto a las partículas finas de aproximadamente 1:100 proporcionaron los mejores resultados (Figura 14). La relación puede representar un equilibrio entre el número de colisiones de partículas y las fuerzas de colisión.

Ejemplo 9

35 Para obtener un recubrimiento polimérico que no solamente interrumpe la disolución del API durante un periodo corto (enmascaramiento del sabor), sino que también proporciona la liberación completa del API en periodos prolongados de hasta 30 minutos (biodisponibilidad), se usó el polímero hidrófilo hidroxipropilcelulosa (HPC) junto con la cera de PE hidrófoba para recubrir las partículas de ácido ascórbico. El ácido ascórbico con un tamaño de 40 partícula medio promediado en volumen de 372 μm se recubrió con una cera de PE al 25 % en peso y diversas cantidades de HPC, pero más pequeñas, con un tamaño de partícula medio de 13 μm . La capa polimérica resultante contenía las partículas de HPC soluble en agua y PE insoluble en agua en la capa polimérica continua. La Figura 15 muestra que, durante los primeros 60 segundos, la velocidad de disolución fue la misma para todas las formulaciones, con o sin HPC. Sin embargo, después de los 60 segundos, la velocidad de disolución se aumentó 45 con cantidades crecientes de HPC. El presente ejemplo ilustra que, después de aproximadamente un periodo de retraso de 60 segundos para que el HPC se humedeciera y se disolviera, la velocidad de disolución se aumentó debido al área de superficie expuesta por la HPC disuelta. Esta formulación de recubrimiento es capaz de interrumpir casi completamente la disolución del ácido ascórbico durante el periodo de retraso, y proporcionar la disolución casi completa del ácido ascórbico en 5 minutos.

50

Ejemplo 10

Se recubrió ibuprofeno con un tamaño de partícula medio promediado en volumen (d_{50}) de 87 μm ($d_{10} = 45 \mu\text{m}$, $d_{90} = 87 \mu\text{m}$, $d_{90} = 177 \mu\text{m}$) en un LabRAM a 100 g durante 30 minutos con cera de PE al 12,5 % en peso (tamaño de 55 partícula medio de 5,5 μm) en presencia de sacarosa al 36 % en peso con un tamaño de partícula medio de 402 μm . Esto corresponde a una relación del número de partículas de aproximadamente 200 entre el ibuprofeno y la sacarosa. Se añadieron diversas cantidades de HPC (0 % en peso, 0,5 % en peso, o 2,9 % en peso) para permitir la liberación completa del API. Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 16. La formulación con HPC al 0 % produjo un excelente enmascaramiento del sabor sin sensación amarga ni ardor en la garganta, pero menos del 2 %

de API se disolvió en 2 minutos. Con una adición de HPC al 0,5 % en peso, las partículas de ibuprofeno recubiertas presentaron un excelente enmascaramiento del sabor y la velocidad de disolución mejoró a una liberación del 90 % del API en 2 minutos. Con una adición del 2,9 % en peso de HPC, se enmascaró el sabor del ibuprofeno solamente hasta 30 segundos, y la prueba de disolución mostró una liberación de API del 100 % en 2 minutos.

5 Las partículas de ibuprofeno recubiertas con una formulación del 12,5 % en peso de PE y el 0,5 % en peso de HPC se mezclaron entonces con el 1 % en peso de sílice R972 Aerosil a fin de mejorar la fluidez de la formulación farmacéutica de sabor enmascarado. El ángulo de reposo mejoró de 51,1° hasta 40,2°, lo que confirmó una mejora significativa en el flujo del polvo. Adicionalmente, el perfil de disolución de las partículas de ibuprofeno recubiertas no 10 se vio afectado por la sílice.

Una vez que las partículas del medio (sacarosa) se trajeron, el ibuprofeno recubierto se separó adicionalmente en fracciones finas y gruesas mediante un tamiz de 63 µm. Se encontró que tanto las fracciones finas como las fracciones gruesas eran completamente insípidas, lo que demostró que el sabor de las partículas de ibuprofeno 15 podía enmascararse eficazmente en un intervalo bastante amplio de tamaños.

Ejemplo 11

Las partículas de ibuprofeno con una distribución de tamaño ancho (intervalo 1,95, $d_{10} = 24 \mu\text{m}$, $d_{50} = 70 \mu\text{m}$, $d_{90} = 20 160 \mu\text{m}$) se recubrieron con partículas de cera de PE y HPC (12,5 % en peso de PE y 0,5 % en peso de HPC). Este ejemplo ilustra el efecto de la distribución del tamaño de las partículas centrales de API sobre la eficiencia del enmascaramiento del sabor del proceso de recubrimiento sin disolventes. Usando las mismas condiciones de recubrimiento que se describen en el Ejemplo 10, la cera de PE se añadió por etapas, es decir, añadir la mitad del material de recubrimiento a las partículas de ibuprofeno y partículas de medio, procesar durante 30 minutos, y luego 25 añadir la segunda mitad del material de recubrimiento durante 30 minutos más de procesamiento. Esta adición por etapas de la cera de PE permitió enmascarar bien el sabor del ibuprofeno. El ibuprofeno se separó entonces en 5 cortes mediante tamizado (<38, 38 - 63, 63 - 90, 90 - 125, >125). Las pruebas de sabor indicaron que los cortes de todos los tamaños tenían sabor enmascarado de manera óptima, salvo por la fracción más fina.

Ejemplo 12

Las partículas de ibuprofeno con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 41 µm (ibu-41) se recubrieron por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10. El ibuprofeno se recubrió en un LabRAM con cera de PE al 25 % en peso (tamaño de partícula medio de 5,5 µm) en presencia del 31 % en peso de sacarosa ($d_{50} = 235 \mu\text{m}$). Esto corresponde a una relación del número de partículas de aproximadamente 200 entre el ibuprofeno y la sacarosa. Los resultados de disolución se muestran en la Figura 17. La formulación con el 0 % de HPC dio como resultado un excelente enmascaramiento del sabor sin sabor amargo ni ardor en la garganta. Sin embargo, la disolución fue extremadamente lenta, con una liberación de API inferior al 1,5 % en 2 minutos, e inferior al 20 % en tres horas. La adición del 0,5 % en peso de HPC a la formulación dio como resultado un sabor ligeramente amargo y 40 ardor en la garganta leve, pero perceptible. Sin embargo, la disolución siguió siendo lenta e incompleta, liberando menos del 60 % de API en tres horas. Esto puede deberse al hecho de que el tamaño del ibuprofeno se asemeja al tamaño del HPC (13 µm), lo que hace difícil incluir la HPC en la capa de recubrimiento. Se sabe que la HPC es un polímero de disolución relativamente rápida, en particular en estos tamaños pequeños. Además, para lograr tanto el enmascaramiento del sabor como la completa disolución, puede tener que añadirse otro tipo de aditivo, ya sea de 45 menor tamaño (~5 µm) o de naturaleza de disolución más lenta.

Ejemplo 13

Las partículas de HPC se mezclaron previamente con las partículas de cera de PE en proporciones adecuadas, con 50 el LabRAM a 100 G durante 1 minuto. Después, estos polvos mezclados previamente se añadieron entonces a las partículas de ibuprofeno y partículas de medio. El proceso de recubrimiento fue el mismo que en el Ejemplo 12. La Figura. 18 muestra que la mezcla previa se puede usar para aumentar de manera significativa la liberación del ibuprofeno, sin embargo, la liberación completa no pudo alcanzarse en tres horas. Esto puede deberse al hecho de que las partículas de cera de PE hidrófobas pueden cubrir algunas de las partículas de HPC hidrófilas. Como 55 resultado, la HPC no fue capaz de producir suficientes orificios en la capa de recubrimiento polimérico necesarios para alcanzar la liberación completa.

Se usó otro polímero hidrófilo, etil celulosa (EC con $d_{50} = 17 \mu\text{m}$), para reemplazar la HPC en el proceso de recubrimiento. Las partículas de ibuprofeno se recubrieron con una mezcla de cera de PE y EC en presencia de

partículas de medio de sacarosa ($d_{50} = 235 \mu\text{m}$), en las concentraciones descritas en la Tabla 2 a continuación. Se alcanzó una liberación casi completa con todas las formulaciones de recubrimiento (Figura 19). La diferencia en los perfiles de disolución entre las formulaciones de recubrimiento mediante el uso de HPC y etil celulosa puede deberse, al menos parcialmente, a la diferencia de tamaño (HPC con $d_{50} = 13 \mu\text{m}$ y EC con $d_{50} = 17 \mu\text{m}$). Las 5 partículas de EC más grandes no pudieron recubrirse fácilmente por las partículas de cera (se espera que la capa de cera tenga un espesor de $11 \mu\text{m}$) y, por lo tanto, se logró una liberación completa. Aunque todas las formulaciones de recubrimiento alcanzaron una liberación casi completa, solamente la carga de EC más baja fue capaz de emascarar de manera adecuada el sabor del ibuprofeno. Las cargas de EC más altas permitieron una penetración más rápida de la saliva a través de la capa de recubrimiento.

10

Tabla 2: Formulaciones de recubrimiento que brindan enmascaramiento del sabor y liberación

Componente %	0,5 % de EC	1 % de EC	2,5 % de EC
Ibu-41	31,1	31,1	31,1.
Sacarosa (235)	43,7	43,7	43,7
PE	24,7	24,2	22,7
EC C	0,5	1,0	2,5
Sabor	Bueno	Malo	Malo

Se usaron también dos polímeros hidrófilos distintos: polvos de lactosa comercialmente disponibles (Sorbolac 400 = $8 \mu\text{m}$ y Granulac 230 = $18 \mu\text{m}$), con cera de PE para recubrir partículas de ibuprofeno ibu-41 (tamaño de partícula medio promediado en volumen de $41 \mu\text{m}$). Las partículas de lactosa se trataron previamente con Aerosil R972 (sílice hidrófoba) para ralentizar el humedecimiento y la disolución de las partículas de lactosa. El polvo de lactosa se trató previamente con sílice para una cobertura del área de superficie del 100 % o del 300 % para producir una partícula de lactosa con mal humedecimiento pero soluble (Tabla 3). El humedecimiento de la lactosa recubierta con sílice se evaluó de forma cualitativa colocando una pequeña cantidad de la lactosa recubierta en agua desionizada para 20 observar si el polvo de lactosa podía humedecerse y eventualmente se sumergió debajo de la superficie del agua. Se observó que solamente Granulac 230 tratado previamente con SAC al 100 % de Aerosil R972 ofreció suficiente humectación para sumergirse debajo de la superficie.

Tabla 3: Concentraciones de sílice R972 que produjeron polvos de lactosa con mala humectación

	Concentración de sílice para SAC al 100 %	Concentración de sílice para SAC al 300 %
Sorboiac 400 (8 μm)	1,17	3,51
Granulac 230 (18 μm)	0,55	1,65

*Todos los polvos se recubrieron en seco a 75 G durante 5 minutos

25

La lactosa recubierta con sílice (Sorbolac 400 con SAC al 100 %, Sorbolac 400 con SAC al 300 % y Granulac 230 con SAC al 300 %) se combinó con cera de PE para lograr una concentración de lactosa final del 0,5 % en el sistema total que se describe en la Tabla 4. Todas las formulaciones de recubrimiento alcanzaron la liberación casi completa del API, sin embargo, solamente la Formulación 1, donde el Sorbolac 400 se recubrió con sílice al 300 % 30 de SAC, presentó un buen sabor enmascarado (véase la Figura 20).

Tabla 4: Formulaciones de recubrimiento con lactosa recubierta con sílice

Componente	Formulación 1 (SAC al 300 % de R972 en 8 μm)	Formulación 2 (SAC al 100 % de R972 en 8 μm)	Formulación 3 (SAC al 300 % de R972 en 18 μm)
Ibu-41	31,1	31,1	31,1
Sacarosa (235)	43,7	43,7	43,7
PE	24,7	24,7	24,7
Lactosa	0,5	0,5	0,5
Sabor	Bueno	Malo	Malo

*Recubierto a 100 G durante 1 hora

Ejemplo 14

35

El proceso de mezcla acústica de la presente invención no causó la ruptura ni la aglomeración de las partículas centrales de API. La distribución del tamaño del ibuprofeno-87 (con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de $87 \mu\text{m}$) y del ibuprofeno-41 (con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de $41 \mu\text{m}$) se midió antes y después del recubrimiento (Tabla 5). d_{10} , d_{50} , y d_{90} mostraron un aumento en el tamaño de partícula,

pero esto se debió a la adición de la capa polimérica. Esto se confirma mediante las imágenes por SEM, donde no se observó aglomeración del API. Aquí, la formulación de recubrimiento para el ibuprofeno-87 es la formulación 2 de la Tabla 6, y la formulación de recubrimiento para el ibuprofeno-41 es la formulación 5 de la Tabla 7.

5 **Tabla 5: Distribución del tamaño de las partículas de API antes y después del recubrimiento polimérico en LabRAM**

Huésped	d10	d50	d90
Ibuprofeno-87 antes del recubrimiento	37,54	87,22	200,56
Ibuprofeno-87 después del recubrimiento*	42,48	95,62	215,45
Ibuprofeno-41 antes del recubrimiento	14,31	40,88	86,28
Ibuprofeno-41 después del recubrimiento^	20,41	52,17	95,85

Ejemplo 15

- 10 Se usaron diversas formulaciones para recubrir ibuprofeno-87 (Tabla 6) e ibuprofeno-41 (Tabla 7). El tiempo en el que se liberó el 80 % de ibuprofeno se usó como el criterio de evaluación, ya que las formulaciones con mejor sabor enmascarado no necesariamente permiten una disolución rápida o completa. Además, se observó que la adición de sílice Aerosil R972 sobre las partículas centrales de API recubiertas como auxiliar de flujo también aumentó la facilidad con la que se separaron las partículas del medio (sacarosa) y el ibuprofeno. Aquí, la sacarosa se añade 15 como medio en el proceso de recubrimiento y no forma parte de la formulación final.

Tabla 6: Formulaciones preferidas para recubrir ibuprofeno-87

Componente	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Ibuprofeno*	49,9 % en peso	49,8 % en peso	49,8 % en peso
Sacarosa^	37,4 % en peso	36,8 % en peso	36,8 % en peso
Cera de PE	12,7 % en peso	12,9 % en peso	12,9 % en peso
Aditivo soluble/hinchable	0,0 % en peso	0,5 % en peso (HPC)	0,5 % en peso (HPC)
Tiempo del 80 % de liberación	N/A	12 min	8 min
% de liberación en 3 h	37,5 %	90,3 %	94,3 %
Notas adicionales	---	HPC d50 = 13 µm	1 % en peso de R972 añadido después del recubrimiento

*Ibuprofeno d50 = 87 µm

^Sacarosa d50 = 402 µm

Tabla 7: Formulaciones preferidas para recubrir ibuprofeno-41

Componente	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
Ibuprofeno*	31,2 % en peso	25,7 % en peso	31,1 % en peso	31,1 % en peso	31,1 % en peso
Sacarosa^	43,9 % en peso	60,7 % en peso	43,7 % en peso	43,7 % en peso	43,7 % en peso
Cera de PE	24,9 % en peso	13,6 % en peso (Carnauba)	24,7 % en peso	24,7 % en peso	24,7 % en peso
Aditivo soluble/hinchable	0,0 % en peso	0,0 % en peso	0,5 % en peso (HPC)	0,5 % en peso (EC)	0,5 % en peso (1ac)
Tiempo del 80 % de liberación	N/A	N/A	N/A	3-4 min	10 min
% de liberación en 3 h	18,4 %	38,9 %	71,0 %	100 %	100 %

Notas adicionales	---	---	HPC se mezcló previamente con cera de PE	EC d50 = 17 μm	La lactosa (8 μm) se recubrió previamente con SC R972 al 300 %
*Ibuprofeno d50 = 41 μm					
^Sacarosa d50 = 235 μm					

Ejemplo 16

- Las partículas de ácido ascórbico (362 μm) se recubrieron con cera de PE al 25 % en peso en presencia de diversos tipos de partículas de medio a través de un LabRAM. Todas las concentraciones de los medios fueron del 25 % en peso. Las partículas de medio incluían microesferas de acero inoxidable de 1/8 pulgadas, partículas de almidón de patata de 34 μm , microesferas de vidrio de 75 μm , partículas de ácido ascórbico (AA) de 55 μm . Las colisiones a alta intensidad resultantes de las bolas de acero inoxidable pesadas (1/8 pulgadas) provocaron desgaste y mala disolución. Las observaciones visuales muestran una ruptura severa de las partículas de ácido ascórbico de 362 μm .
- Por otro lado, las colisiones a intensidad baja resultantes del almidón de patata blando también condujeron un recubrimiento deficiente. Se observaron mejores resultados con las microesferas de vidrio de 75 μm , que proporcionaron una reducción significativa en el perfil de disolución. Sorprendentemente, las partículas de ácido ascórbico de 55 μm condujeron a una disolución todavía más lenta y no presentaron el problema de contaminación potencial, como las microesferas de vidrio. Véase la Figura 22.

15

Ejemplo 17

- Las partículas de ácido ascórbico gruesas (con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 362 μm) y las partículas de ácido ascórbico finas (con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 55 μm) se recubrieron con una cera de PE al 25 % mediante LabRAM durante 30 minutos a 100 G. Los perfiles de disolución de las partículas recubiertas indicaron que, cuando las partículas gruesas y finas se recubrieron al mismo tiempo, se consiguieron resultados superiores en comparación con cuando las partículas gruesas y finas se recubrieron por separado (Figura 23).
- Las imágenes por SEM muestran que el uso de un medio puede proporcionar una superficie continua sin el uso de curado (Figuras 24A-24B), mientras que cuando no se añadieron partículas de medio, el recubrimiento polimérico es una capa discreta (Figuras 25A-25B). La capa polimérica continua redujo de manera significativa la velocidad de disolución y mejoró el enmascaramiento del sabor.
- Cuando no se usaron partículas de medio, se necesitaron cargas poliméricas significativamente superiores para lograr recubrimientos de alta calidad (362 μm de AA con el 50 % de PE o 55 μm de AA con el 66 % de PE). Este nivel de carga polimérica dio como resultado una disminución de la potencia total de la composición farmacéutica. Cuando las partículas gruesas (362 μm) y las partículas finas (55 μm) de ácido ascórbico se recubrieron al mismo tiempo, una carga inferior de PE puede lograr la misma reducción en el tiempo de disolución (Figura 26).

35

Ejemplo 18

- Las partículas de ácido ascórbico gruesas (con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 362 μm) y las partículas de ácido ascórbico finas (con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 55 μm) se recubrieron con una cera de PE al 25 % mediante LabRAM durante 30 minutos a 100 G. Después del recubrimiento, se separaron las partículas gruesas y finas mediante tamizado, y se compararon los perfiles de disolución entre las fracciones (Figura 27). Las partículas finas y los polvos no tamizados tenían el mismo perfil de disolución, mientras que las partículas gruesas se disolvieron mucho más lentamente que las partículas finas y los polvos no tamizados.

45

Ejemplo 19

- Las partículas de ácido ascórbico con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 354 μm se recubrieron en presencia de microesferas de vidrio de diversos tamaños. Las partículas de ácido ascórbico se recubrieron con 0,0363 g de cera de PE por gramo de ácido ascórbico, que es equivalente a aproximadamente dos múltiplos de cobertura de superficie usando un LabRAM durante 1 hora a 100 G. Las partículas de medio se extrajeron mediante tamizado antes de la prueba de disolución. Los resultados muestran que las concentraciones de medio más altas y los tamaños de partícula de medio más pequeños mejoraron de manera significativa el recubrimiento y ralentizaron la disolución del ácido ascórbico (Figura 28).

Ejemplo 20

Se recubrió ibuprofeno ($d_{10} = 24$, $d_{50} = 70$, $d_{90} = 170$) con una mezcla de HPC (tamaño de partícula medio = 9 μm) y 5 cera de PE (tamaño de partícula medio = 5,5 μm) en una relación en peso de 4:96. El 13 % de esta combinación polimérica se recubrió sobre la superficie del ibuprofeno en presencia de partículas de medio de sacarosa comestibles de 402 μm . El polímero puede añadirse en una única dosis y recubrirse con un LabRAM a 100 G durante 30 minutos, o la mezcla polimérica puede añadirse en 2 etapas (polímero al 6,5 % y recubierto con un LabRAM a 100 G durante 15 minutos, después añadir el otro polímero al 6,5 % y recubrir con el LabRAM a 100 G 10 durante 15 minutos más).

El ibuprofeno recubierto con la mezcla polimérica añadida en una única dosis produjo un sabor desagradable. El polvo recubierto se tamizó en 3 cortes: <45, 45-63, 63-90, cada uno de los cuales mostraron un sabor mal enmascarado. Por otra parte, el ibuprofeno recubierto con la mezcla polimérica usando adición por etapas tuvo un 15 buen enmascaramiento del sabor. El polvo recubierto se tamizó en 3 cortes: <45, 45-63, 63-90, cada uno de los cuales mostró un buen enmascaramiento del sabor, excepto el corte más fino (<45). Después de extraer las partículas más finas, el polvo de ibuprofeno recubierto era completamente insípido. Los resultados de disolución mostraron que las partículas más finas tuvieron la velocidad de disolución inicial más rápida, lo que introduciría el 20 sabor desagradable. Sin embargo, las partículas más finas no se disolvieron completamente después de 3 horas. Se logró un 85 % de liberación en 40, 18 y 32 minutos para cortes con un tamaño de <45, 45-63 y 63-93, respectivamente (Figura 29).

Ejemplo 21

25 Las partículas de ibuprofeno con un tamaño de partícula medio promediado en volumen de 41 μm se recubrieron con cera de PE (tamaño de partícula medio de 5,5 μm) como el polímero hidrófobo, y varios polímeros diferentes como el polímero hidrófilo a una carga de 96:4 (relación hidrófobo con respecto a hidrófilo). Las partículas de 30 polímero hidrófilo eran HPC (9 μm), EC (17 μm), lactosa (8 μm) recubierta en seco con Aerosil R972, y lactosa (18 μm) recubierta en seco con Aerosil R972. Todas las formulaciones de recubrimiento con polímeros hidrófilos diferentes fueron capaces de enmascarar el sabor del ibuprofeno mientras se conseguía al mismo tiempo una liberación rápida. Las partículas poliméricas hidrófilas de mayor tamaño ofrecieron una disolución ligeramente mejor que las de menor tamaño (Figura 30).

Ejemplo 22

35 Para determinar el efecto del contenido polimérico en el espesor de la capa de recubrimiento después del procesamiento, se mezclaron cortes de tamiz de 45 μm -63 μm 90 μm -125 μm , 150 μm -250 μm , 425 μm -500 μm , y 45 μm -500 μm de ácido ascórbico con diversas cantidades de cera de PE (0-30 % en peso) y se procesaron de acuerdo con las condiciones de la Tabla 8. Las condiciones de procesamiento de la Tabla 2 no están optimizadas, 40 pero ofrecen una base para entender el efecto del contenido de polímero sobre el espesor del recubrimiento final. En los experimentos donde se usan microesferas de vidrio, éstas se extrajeron por tamizado antes de la medición del tamaño.

Tabla 8 - Cortes de tamiz y estadísticas de tamaño correspondientes para ácido ascórbico, microesferas de vidrio, y cera de PE

Corte de tamiz	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
Ácido ascórbico			
425 μm -500 μm	370,8	521,6	663,8
150 μm -250 μm	146,5	232,4	304,5
90 μm -125 μm	72,3	115,7	163,0
45 μm -63 μm	23,4	56,8	83,8
45 μm -500 μm	99,7	242,4	405,1
Microesferas de vidrio			
45 μm -53 μm	38,9	47,0	58,7
-	532,0	662,5	816,6
Cera de polietileno			
-	2,1	6,7	13,3

Tabla 9 - Condiciones de procesamiento

Ácido ascórbico	Medio	Relación medio:masa del huésped	Intensidad (g)	Tiempo de procesamiento (min)
425 μm -500 μm	47,0 μm de microesferas de vidrio	3:1	100	20
150 μm -250 μm	-	-	100	60
90 μm -125 μm	-	-	100	240
45 μm -63 μm	662,6 μm de microesferas de vidrio	1:2	100	240
45 μm -500 μm	-	-	100	60

La distribución acumulativa del tamaño de partícula de las fracciones másicas y las estadísticas correspondientes (x_{10} , x_{50} , y x_{90}) para diversos tamaños de ácido ascórbico recubierto con el 0-30 % en peso se muestran en las

Figuras 31 y 32. Las distribuciones de tamaño determinadas mediante difracción láser no mostraron ninguna característica obvia de ruptura ni aglomeración de partículas. Adicionalmente, x_{10} , x_{50} , y x_{90} se elevan linealmente con el contenido de polímero confirmando también que no existió aglomeración ni adherencia de las partículas finas a las más gruesas. Existe cierta dispersión en las mediciones del tamaño para el ácido ascórbico de 425 μm y 500 μm , ya que el tamaño de partícula se estaba acercando al límite de detección superior del analizador del tamaño de partícula.

A fin de estimar el espesor del polímero, lo que es necesario desde una perspectiva de diseño, se usó la idea de cobertura de superficie. El número de partículas de recubrimiento necesario para cubrir la superficie de un huésped con una monocapa puede estimarse a partir de geometría sencilla. Dado que el área transversal de las partículas de recubrimiento debe ocupar el área superficial del huésped estratificado con partículas de recubrimiento, el número de partículas de cera de PE necesario para formar una monocapa de ácido ascórbico se da por la Ec. (2),

$$N = \frac{34(l_{AA} + d_{PE})^2}{\pi d_{PE}^2} \quad (2)$$

donde l_{AA} es la longitud lateral de una partícula de ácido ascórbico cúbica, y d_{PE} es el diámetro de la cera de PE asumido como esférico. Dado que N proporciona el número de partículas para recubrir una monocapa (es decir, una cobertura de superficie), el número de capas o los múltiplos de cobertura de superficie, la SC que puede formarse teóricamente por una masa determinada de cera de PE y ácido ascórbico, se obtiene mediante la Ec. (3),

$$SC = \left(\frac{\% \text{ en peso}_{PE}}{\% \text{ en peso}_{AA}} \right) \left(\frac{l_{AA}^2 \rho_{AA}}{N \frac{\pi}{6} d_{PE}^3 \rho_{PE}} \right) \quad (3)$$

donde ρ_{AA} y ρ_{PE} es la densidad de partícula de ácido ascórbico y cera de PE, respectivamente. Se entiende entonces que el número de capas de cera de PE adheridas al ácido ascórbico (es decir, SC) corresponde a un espesor de capa de recubrimiento, $t_{\text{recubrimiento}}$ después del proceso de deformación proporcionado por la Ec. (4),

$$t_{\text{recubrimiento}} = (SC)(d_{PE})(f_{\text{deform}}) \quad (4)$$

donde f_{deform} es un factor de deformación que se incluyó para explicar la deformación/compresión de las capas poliméricas inducida por los impactos. Dado que el factor de deformación es lo único que se desconoce en este conjunto de ecuaciones (el resto puede medirse directamente), se usó como un "parámetro de ajuste". En la estimulación del espesor del polímero, también se asumió que la cera de PE era mono-dispersa en tamaño, con un diámetro igual a su tamaño medio. Asimismo, para $SC > 1$, se asumió que el material de recubrimiento sigue un empaquetamiento casi hexagonal a medida que una capa de polímero se apila sobre la otra. Adicionalmente, l_{AA} se actualiza en concordancia con cada recubrimiento separado, aplicado a la superficie, para explicar el aumento en el área superficial de partícula debido a las partículas de recubrimiento.

Las ecuaciones (2)-(4) se usaron para estimar el diámetro de partícula para x_{10} , x_{50} , y x_{90} para diversos contenidos de polímero y tamaños de partícula del huésped, y se muestran en las Figuras 31-32. El espesor teórico del polímero predice muy bien el aumento del diámetro de partícula para todos los tamaños. Si se excluye el ácido ascórbico de 45 μm -63 μm , los valores medidos a nivel experimental de x_{10} , x_{50} , y x_{90} coinciden con los valores

teóricos, concluyendo que existe igual proporción de la cera de PE en base por masa, lo que significa que las partículas más grandes no están recubiertas preferiblemente sobre partículas más finas, o viceversa, aunque ninguna de las distribuciones de tamaño sea particularmente amplia. Para el ácido ascórbico de 45 μm -63 μm , x_{10} aumentó más de lo esperado, mientras que x_{90} aumentó menos de lo esperado, lo que significa que las partículas

5 más finas se recubrieron preferiblemente con cera de PE hasta cierto punto.

Como se ha indicado anteriormente, fue necesario un factor de deformación para estimar con precisión el espesor del recubrimiento. De forma interesante, el factor de deformación es bastante similar para 45 μm -63 μm , 90 μm -125 μm , 150 μm -250 μm , y 425 μm -500 μm de ácido ascórbico, que tenía valores respectivamente de 0,70, 0,60, 0,72, y

10 0,60, mostrando todos estos una deformación/compresión significativa. Dado que existen diferencias fundamentales en las condiciones de procesamiento y el tamaño de partícula, esta consistencia en el factor de deformación puede ser una característica del polímero y puede estar relacionada con su capacidad de deformación (es decir, módulo de Young). Por el contrario, el ácido ascórbico de 45 μm -500 μm tenía un factor de deformación de 0,9.

15 En este análisis basado en la cobertura de superficie del espesor de recubrimiento, es posible cuestionar si la cera de PE realmente formará múltiples capas antes de deformarse en una película continua. Por esta razón, se disolvió una muestra de ácido ascórbico de 425 μm -500 μm recubierto con una carga de cera de PE al 23,5 % en peso en agua, y se conservó solamente la cubierta polimérica, que se bisecó y se analizó mediante imagen por SEM, como

20 se muestra en la Figura 33A Basándose en tamaño medio, x_{50} , se espera que la SC sea de 7,5, y se espera que el espesor real sea de 29,2 μm basado en el factor de deformación. La Figura 33A muestra una excelente concordancia, donde el mejor valor estimado para SC es, de hecho, de aproximadamente 7, y el espesor es de aproximadamente 30 μm . Este resultado da crédito al análisis usado para estimar la cobertura de superficie y el espesor del polímero. Además, de acuerdo con la Figura 33A, parece que solamente la superficie exterior de la cera de PE se deforma en una capa continua, mientras que las capas posteriores permanecen en su mayoría discretas

25 pero comprimidas, formando un recubrimiento interno poroso.

Dado que la determinación teórica del espesor del recubrimiento predijo muy bien las mediciones del tamaño de partícula, se volvieron a trazar en la Figura 34 para expresar la relación del espesor del recubrimiento respecto del contenido de polímero y el tamaño de partícula del huésped. La Figura 34 muestra claramente que se puede

30 alcanzar un amplio intervalo de espesores de recubrimiento (0-50 μm) mediante recubrimiento polimérico en seco. Además, el tamaño de partícula del huésped impone una limitación significativa sobre el espesor del recubrimiento. El ácido ascórbico de 45 μm -63 μm , debido a su área superficial alta, requiere una gran cantidad de polímero (aproximadamente -25 % en peso) para lograr un espesor de recubrimiento de aproximadamente 5 μm . Por otro lado, el ácido ascórbico de 425 μm -500 μm requiere solamente ~5 % en peso para alcanzar el mismo espesor. Sin

35 embargo, se demostró que el recubrimiento polimérico en seco recubre partículas de 56,8 μm -521,6 μm sin aglomeración ni ruptura. Además, el espesor del recubrimiento pudo predecirse con certeza y puede servir como una herramienta útil en el diseño de micropartículas, por ejemplo, en la aplicación de liberación controlada, como se analiza en el siguiente ejemplo.

40 Ejemplo 23

A fin de evaluar el potencial de liberación controlada del recubrimiento polimérico en seco, el ácido ascórbico que se procesó para la caracterización del tamaño de partícula en el Ejemplo 22 se sometió también a pruebas de disolución. Las Figuras 35-36 muestran los perfiles de liberación pertenecientes al ácido ascórbico de diversos

45 tamaños y contenidos poliméricos (es decir, espesores de recubrimiento). El ácido ascórbico es altamente soluble en agua y, tal como se ilustró en estas figuras, se observa una reducción sustancial en la velocidad de disolución después del recubrimiento con cera de PE. El ácido ascórbico de 425 μm -500 μm se disuelve en menos de 60 segundos pero, cuando está recubierto con el 30 % en peso de PE, la disolución completa tarda 2,5 horas, lo que da una velocidad de disolución de más de dos órdenes de magnitud más lenta. De forma similar, el ácido ascórbico de

50 150 μm -250 μm se disuelve en menos de 60 segundos pero, cuando está recubierto con el 30 % en peso de PE, tarda más de 1,5 horas en disolverse totalmente. El ácido ascórbico de 90 μm -125 μm se disuelve en menos de 20 segundos pero, cuando está recubierto con el 27 % en peso de PE, tarda más de 2 horas en disolverse totalmente. El ácido ascórbico de 45 μm -63 μm , debido a su recubrimiento delgado, se disolvió en 10 minutos cuando se recubrió con el 24 % en peso de PE en comparación con los 10 segundos que tardó cuando se dejó sin recubrir.

55 Estos resultados son bastante notables si se considera que la disolución pertenece a las micropartículas primarias y no a los gránulos, microperlas o comprimidos. Asimismo, se observa típicamente una reducción en la velocidad de disolución después de las etapas extensas de curado, como en el recubrimiento polimérico en seco con plastificante, pero esto puede evitarse en este proceso y, al mismo tiempo, lograr una gran reducción en la velocidad de disolución.

Para examinar el mecanismo de disolución, el tiempo que tarda el 50 % de la muestra en disolverse, se determinó el valor t_{50} . La normalización del tiempo de disolución por el valor t_{50} para cada muestra mostró un comportamiento auto-similar entre las muestras, como se observa en las Figuras 35-36. La auto-similitud muestra que, a pesar de la cantidad o espesor del polímero, el huésped se disuelve mediante el mismo mecanismo solamente con una diferencia en la escala de tiempo. En este caso, el perfil lineal del % de ácido ascórbico disuelto frente al tiempo apunta hacia un mecanismo de difusión en el orden de cero. Esta conclusión es válida para 90 μm -125 μm , 150 μm -250 μm , y 425 μm -500 μm de ácido ascórbico. El ácido ascórbico de 45 μm -63 μm y 45 μm -500 μm todavía muestran un comportamiento de disolución auto-similar, pero se desvían hasta cierto punto de la liberación de orden 10 cero y muestran una velocidad de disolución más lenta que la esperada.

En esta sección, se ha mostrado que la velocidad de liberación del ácido ascórbico altamente soluble en agua se redujo de manera significativa por el recubrimiento polimérico en seco sin plastificantes, disolventes ni tratamientos térmicos adicionales. La liberación de orden cero, un tipo de mecanismo beneficioso para las formulaciones 15 farmacéuticas de liberación extendida, se logró para el ácido ascórbico de 425 μm -500 μm , 150 μm -250 μm , y 90 μm -125 μm . Se demostró que la cobertura de superficie tiene un gran efecto sobre la velocidad de liberación/difusividad. Estos resultados pueden extenderse en forma razonable a otros fármacos, incluyendo fármacos muy poco solubles en agua, para las formulaciones de liberación prolongada en una variedad de formas farmacéuticas que incluyen películas en tiras, películas dispersables orales, comprimidos y cápsulas.

20 Ha de entenderse, no obstante, que si bien en la descripción anterior se han descrito numerosas características y ventajas de la presente invención, junto con detalles de la estructura y función de la invención, la divulgación es sólo ilustrativa, y pueden hacerse cambios en detalle, especialmente en cuestiones de forma, tamaño y disposición de las partes dentro de los principios de la invención hasta el punto indicado por los significados generales amplios de los 25 términos en los que se expresan las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 24 - Cera discreta frente a cera deformada

Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron antes y después del procesamiento para determinar el espesor 30 de la capa polimérica después del procedimiento de recubrimiento en seco, y para determinar cualquier efecto de la ruptura o aglomeración de las partículas. El analizador de tamaño de partícula por difracción láser Helos usado en este estudio se equipó con la unidad de dispersión de polvo Rodos. La unidad de dispersión de polvo usó aire comprimido para dispersar los polvos cohesivos que de otra manera se medirían como aglomerados en lugar de partículas primarias. Dichas mediciones se pueden usar para identificar o ilustrar la naturaleza del recubrimiento en 35 base a la intensidad del proceso y el tiempo de procesamiento seleccionados. Si el recubrimiento no se esparce bien y no se deforma bien, las partículas de cera pueden desprenderse de la superficie. Se observó que, cuando la cera de PE permaneció como partículas discretas en lugar de la capa deformada sobre la superficie del ácido ascórbico, la unidad de dispersión pudo separar los dos componentes. Por lo tanto, después de la medición, se observó una contribución distinta de la cera de PE y el ácido ascórbico en la distribución del tamaño de partícula. Las 40 distribuciones del tamaño de partícula para diversas muestras se ilustran en la Figura 37. Para todas las muestras procesadas en 1 minuto, se puede observar una gran contribución en la distribución de la densidad en el intervalo 1-20 μm , que corresponde al tamaño de la cera de PE. Incluso para el procesamiento de 5 minutos, existe una presencia sustancial de las partículas en el rango más fino, si bien era esperado, en menos de 1 minuto de tiempo de procesamiento. Como la cera de PE existe como partículas discretas en este momento, tal como se observa en 45 las imágenes por SEM, pueden retirarse de la superficie del ácido ascórbico y medirse individualmente. A tiempos de procesamiento más prolongados, cuando la capa polimérica discreta se deforma, existe una menor contribución del pico correspondiente a la cera de PE. En tiempos de procesamiento incluso más prolongados, cuando la capa discreta se ha deformado completamente en una capa continua, no se observa el pico para la cera de PE. Los tiempos de procesamiento cuando no se observa ningún pico para la cera de PE también se corresponden bien con 50 las imágenes por SEM, por ejemplo, la Figura 38, y las velocidades mínimas de disolución, por ejemplo, la Figura 39. Como resultado, dichas mediciones de tamaño de partícula también pueden determinar si el polímero existe como partículas discretas o como una capa continua debido a la deformación, y también se pueden usar para evaluar la integridad de los recubrimientos.

55 Ejemplo 25 - Medición del área superficial para evaluar la calidad del recubrimiento

Se recubrió con cera de PE, 20 % en peso, el ácido ascórbico, $d_{50} = 405$ micrómetros, en LabRAM a 75 G y las muestras se tomaron a los 5 minutos, 30 minutos, y 2 horas del tiempo de procesamiento. A los 5 minutos, se observó que el recubrimiento era discreto, casi similar a las imágenes por SEM ilustradas en la Figura 38, sección

(a), y tenía un área superficial de 3,71 m²/g, usando una opción del analizador del área superficial del Analizador de Energía de Superficie (nuevo instrumento de cromatografía de gases inversa, SEA, de Surface Measurement Systems, Ltd., Reino Unido). A los 30 minutos, el recubrimiento estaba totalmente deformado, y se midió un área superficial muy reducida, de 0,88 m²/g. A las 2 horas, se observó existencia de desgaste, y el área superficial medida se aumentó, y era de 1,21 m²/g. El incremento del área superficial se atribuye a la presencia de partículas finas debido al procesamiento excesivo en condiciones de mezcla demasiado intensas. Además, se observó que la velocidad de disolución también se aumenta a estos tiempos prolongados de procesamiento (véase, por ejemplo, la Figura 39; que se corroboró a través de las mediciones del área superficial. Como referencia, se espera que el área superficial del ácido ascórbico de 405 micrómetros sea por sí mismo mucho menor, por ejemplo, aproximadamente 0,01 m²/g, mientras que el área superficial de la cera fina no procesada es de más de 30 m²/g, según la medición. Por lo tanto, una mezcla física de estos componentes en las mismas proporciones tendría un área superficial de aproximadamente 6 m²/g, lo que confirma que el polvo recubierto compuesto presenta un área superficial alta, e indica que el recubrimiento no está bien deformado ni uniforme. De igual manera, el área superficial inferior indica un nivel mayor de deformación. Si bien este ejemplo ilustra la función del área superficial debido al recubrimiento poroso, tal enfoque también puede proporcionar un indicio del recubrimiento para el área superficial sobre la base de la clara disminución desde el recubrimiento completamente discreto hasta el recubrimiento completamente continuo, y luego un aumento debido a cierto desgaste.

Los ejemplos anteriores se han presentado solamente con fines ilustrativos y descriptivos. El alcance de la invención ha de determinarse a partir de las reivindicaciones adjuntas a la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica particulada a partir de partículas centrales que comprenden un principio farmacéutico activo, que comprende la etapa de:

5 mezclar las partículas centrales, partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua, y partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua, para producir la formulación farmacéutica particulada que comprende partículas centrales recubiertas; y someter las partículas centrales recubiertas a esfuerzo mecánico para deformar un recubrimiento en las 10 partículas centrales recubiertas hasta una película sustancialmente continua o continua; en el que el tamaño medio de partícula promediado en volumen de las partículas centrales es al menos tres veces mayor que el tamaño de partícula medio de tanto las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua, como las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua; menos del 0,1 % del principio farmacéutico activo se disuelve en 60 segundos como se determina mediante 15 una prueba de disolución de USP usando un medio de solución tampón de fosfato pH 7,2 con 0,4 g/l de dodecilsulfato sódico a 37 °C en un Aparato II de USP que funciona a 50 RPM; y al menos el 90 % de una cantidad del principio farmacéutico activo que se habría liberado de partículas 20 centrales no recubiertas de una misma composición y tamaño se disuelve en 30 minutos según lo determinado por una prueba de disolución de USP usando un medio de solución tampón de fosfato a pH 7,2 con 0,4 g/l de dodecilsulfato de sodio a 37 °C en el aparato II de USP que funciona a 50 RPM.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el principio farmacéutico activo se libera completamente de la formulación farmacéutica particulada en 30 minutos en la prueba de disolución de USP usando un medio de solución tampón de a pH 7,2 con 0,4 g/l de dodecilsulfato sódico a 37 °C en el Aparato II de USP operativo a 50 25 RPM.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que el tamaño de partícula medio promediado en volumen de las partículas centrales está en un intervalo de 10 µm a 1000 µm, o de 40 µm a 500 µm; y el tamaño de partícula medio para las partículas de partículas de material solubles en agua y/o hinchables en agua y las partículas 30 poliméricas sustancialmente insolubles en agua se selecciona independientemente para que esté en el intervalo de 1 µm a 20 µm.

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas de material de revestimiento solubles y/o hinchables en agua son partículas hidrófilas que comprenden un polímero y/o un compuesto seleccionado del grupo 35 que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polí(óxido de etileno), polimetacrilatos, lactosa y combinaciones de los mismos, y en el que las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua comprenden un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, cera de carnauba, cera de ricino, cera de poliamida y combinaciones de los mismos.

40 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que una relación entre el tamaño de partícula medio de las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua y el tamaño de partícula medio de las partículas de material solubles en agua y/o hinchables en agua está en un intervalo de 1:1,5 a 1:6.

6. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas de material solubles en agua y/o hinchables 45 en agua comprenden del 0,1 % en peso al 25 % en peso, o del 0,5 % en peso al 20 % en peso del peso total de las partículas centrales, las partículas sustancialmente insolubles en agua y las partículas de material soluble en agua y/o hinchable en agua en la etapa de mezcla.

7. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en 50 agua comprenden del 0 % en peso al 50 % en peso, o del 5 % en peso al 25 % en peso del peso total de las partículas centrales, las partículas sustancialmente insolubles en agua y las partículas de material soluble en agua y/o hinchable en agua en la etapa de mezcla.

8. El proceso de la reivindicación 1, en el que la relación del número de partículas entre las partículas de 55 material solubles en agua y/o hinchables en agua y las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua de la etapa de mezcla está en un rango de 1:10 a 1:100, o de 1:20 a 1:80.

9. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además una etapa de recubrimiento en seco de las partículas de material solubles en agua y/o hinchables en agua con una sílice hidrófoba que tiene un tamaño de

partícula medio no superior a 100 nm, o no superior a 20 nm, antes de la etapa de mezcla.

10. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa de mezcla comprende las etapas de:

- 5 1) mezclar previamente las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua y sustancialmente las partículas poliméricas insolubles en agua;
2) mezclar las partículas de material de recubrimiento solubles en agua y/o hinchables en agua mezcladas previamente y las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua con partículas centrales para producir las partículas centrales recubiertas.

10

11. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas de material solubles en agua y/o hinchables en agua se añaden por etapas a las partículas centrales y las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua durante la etapa de mezcla.

15

12. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas poliméricas sustancialmente insolubles en agua se añaden por etapas a las partículas centrales y las partículas de material solubles y/o hinchables en agua durante la etapa de mezcla.

20

13. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas de medio están presentes durante la etapa de mezcla, y las partículas de medio tienen un tamaño de partícula medio promediado en volumen que permite la separación de las partículas centrales recubiertas de las partículas de medio mediante tamizado.

25

14. El proceso de la reivindicación 13, en el que las partículas de medio tienen un tamaño de partícula medio en un intervalo de 10 µm a 1000 µm, o de 50 µm a 500 µm.

25

15. El proceso de la reivindicación 1, en el que las partículas centrales comprenden una mezcla de partículas centrales, **caracterizado por que** al menos una fracción de partículas centrales recubiertas puede separarse de al menos otra fracción de partículas centrales recubiertas por tamizado.

30

16. El proceso de la reivindicación 13, en el que la relación del número de partículas entre las partículas centrales y las partículas de medio en la etapa de mezcla está en un intervalo de 1:30 a 1:300, o de 1:50 a 1:200.

17. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además una etapa de curado de las partículas centrales recubiertas.

35

18. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además una etapa de recubrimiento en seco de las partículas centrales recubiertas con una sílice hidrófoba que tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de 20 nm a 500 nm o de 50 nm a 200 nm.

40

19. El proceso de la reivindicación 1, en el que se libera en 30 minutos al menos el 95 %, o al menos el 99 %, de una cantidad del API que se habría liberado de partículas centrales no recubiertas de una misma composición y tamaño en una prueba de disolución de USP indicativa de disolución en el tracto GI.

45

20. El proceso de la reivindicación 1, en el que menos del 1 % o menos del 0,5 % del API se disuelve en una prueba de disolución indicativa de liberación del sabor en la boca en 120 segundos.

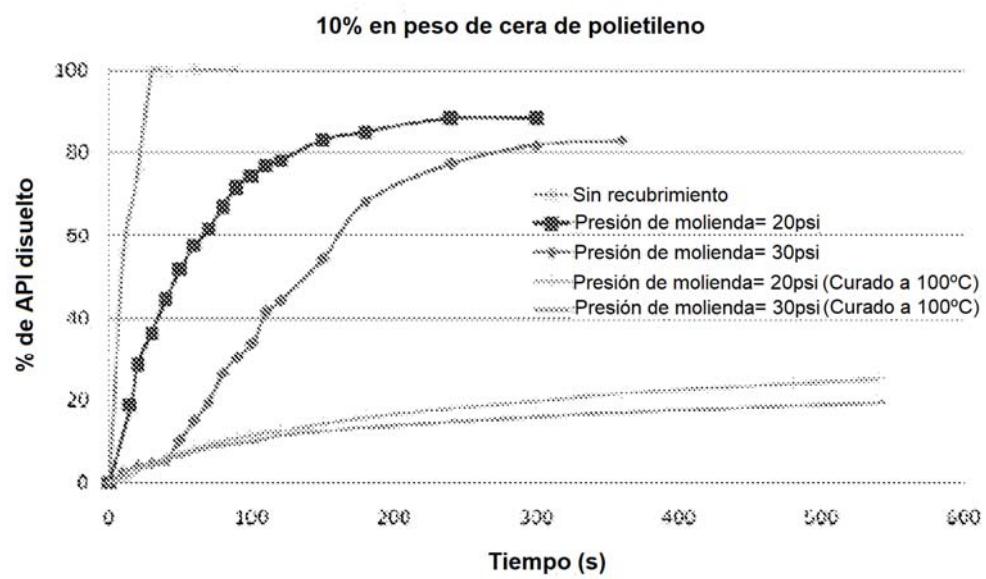


Figura 1

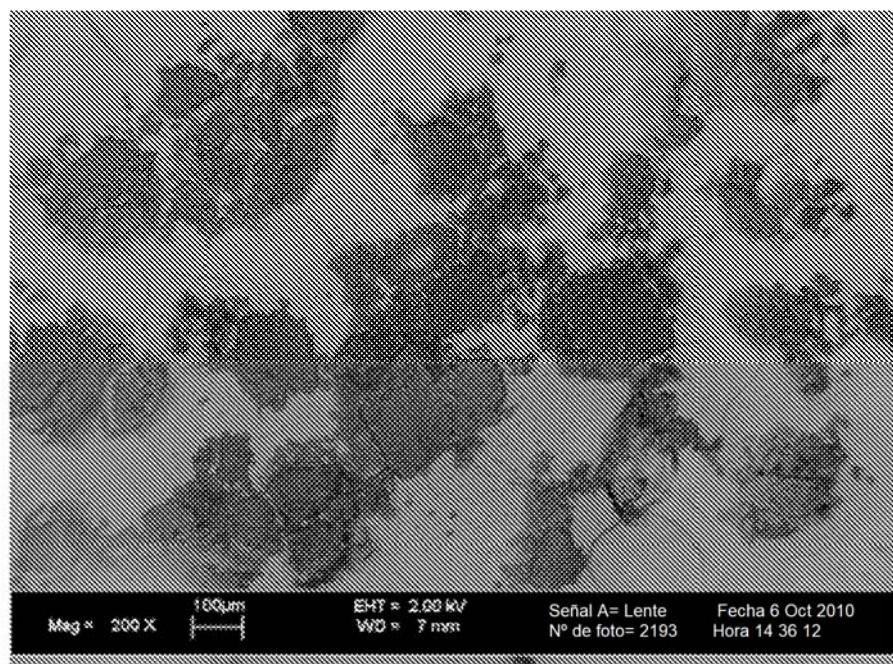


Figura 2

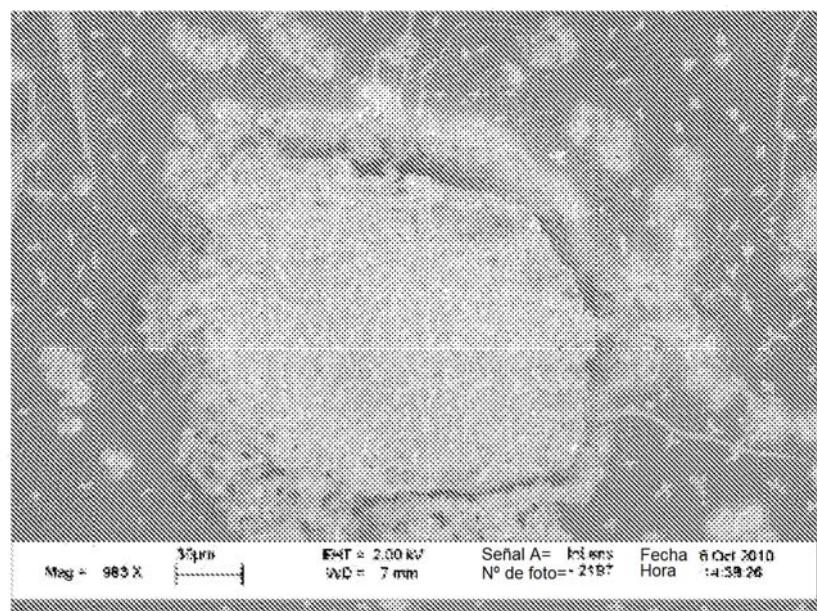


Figura 2B

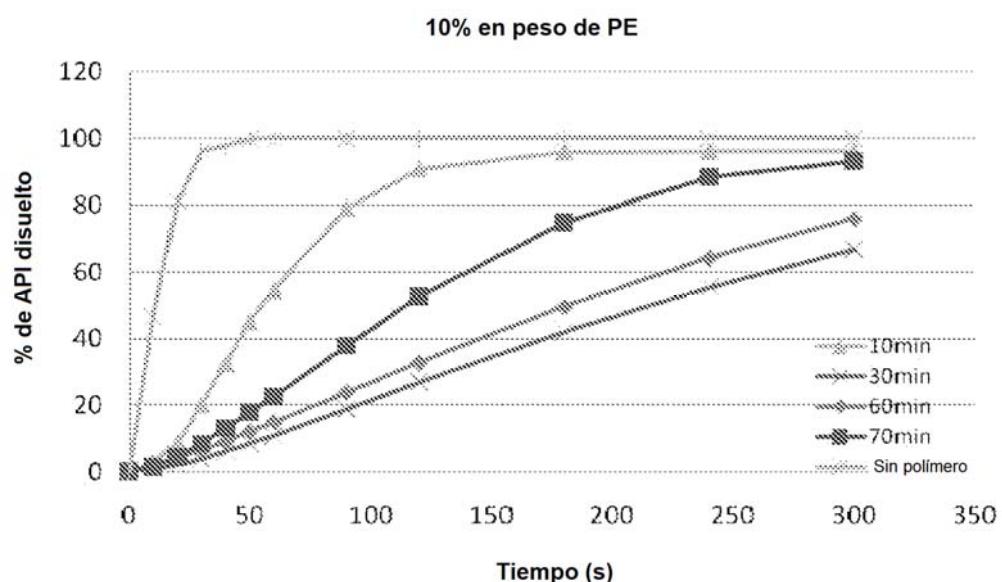


Figura 3

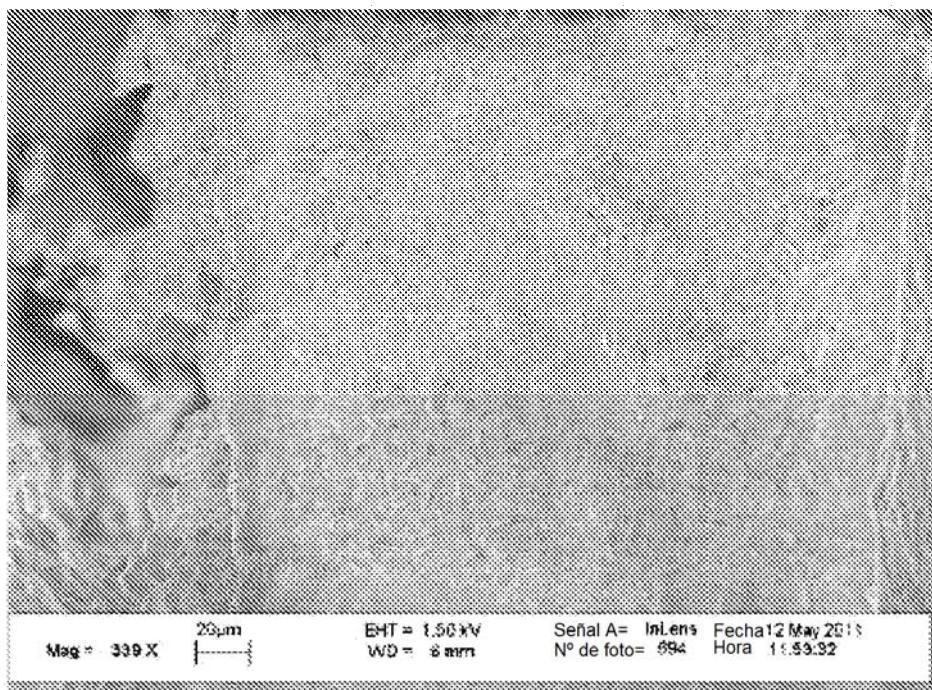


Figura 4A

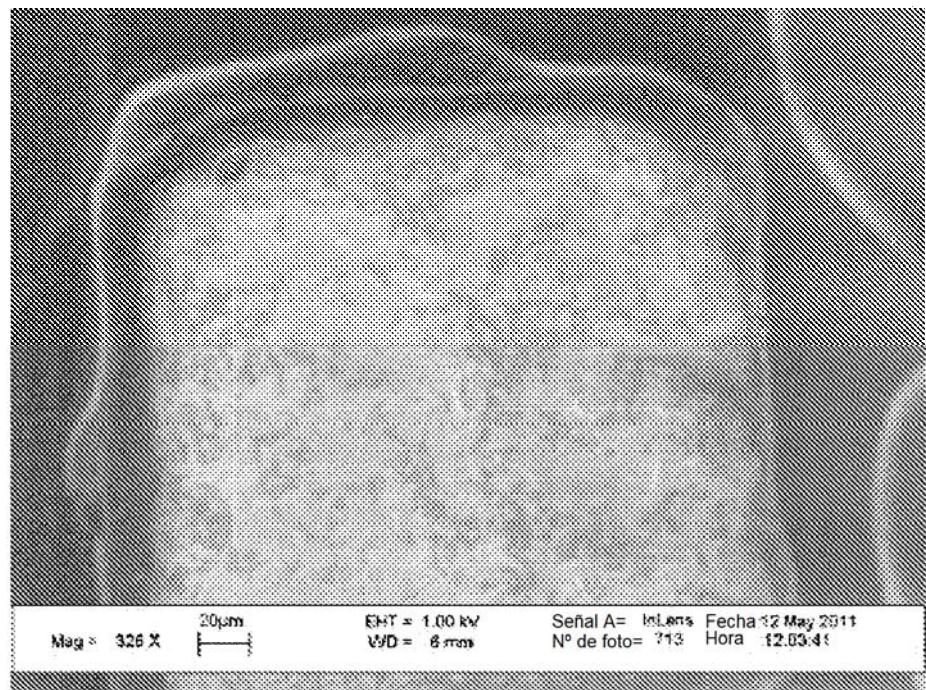


Figura 4B

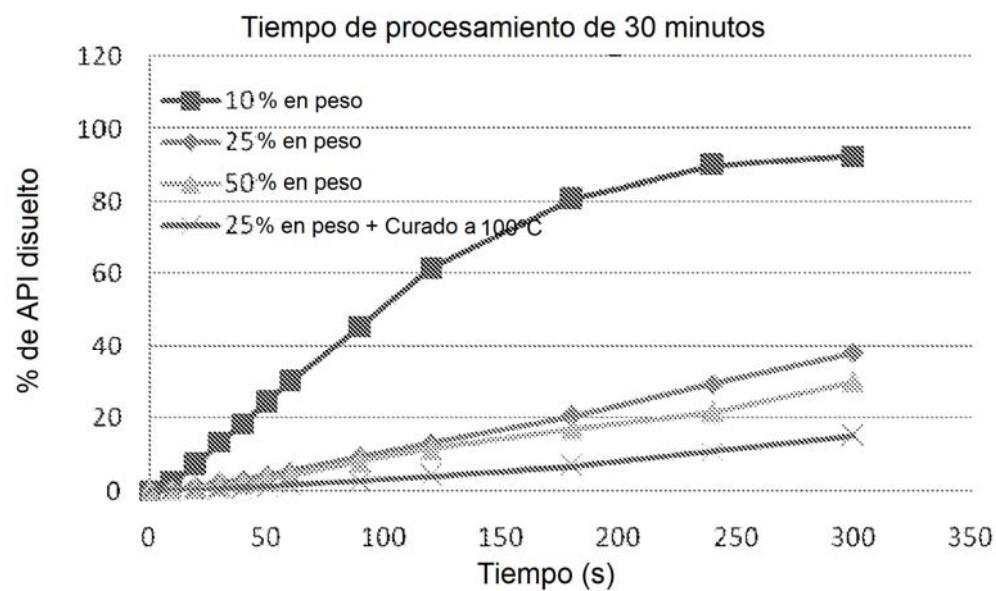


Figura 5

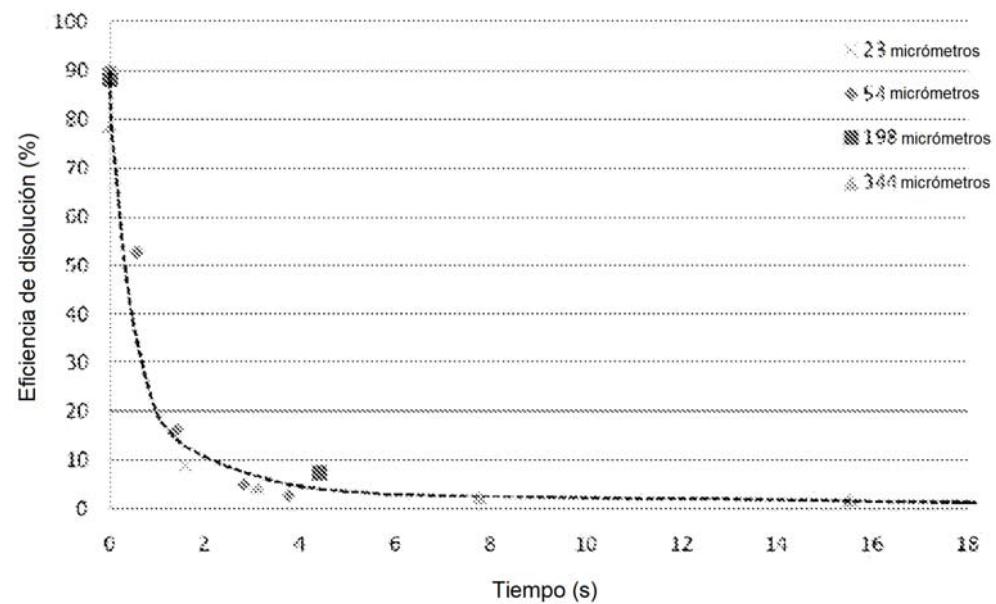


Figura 6

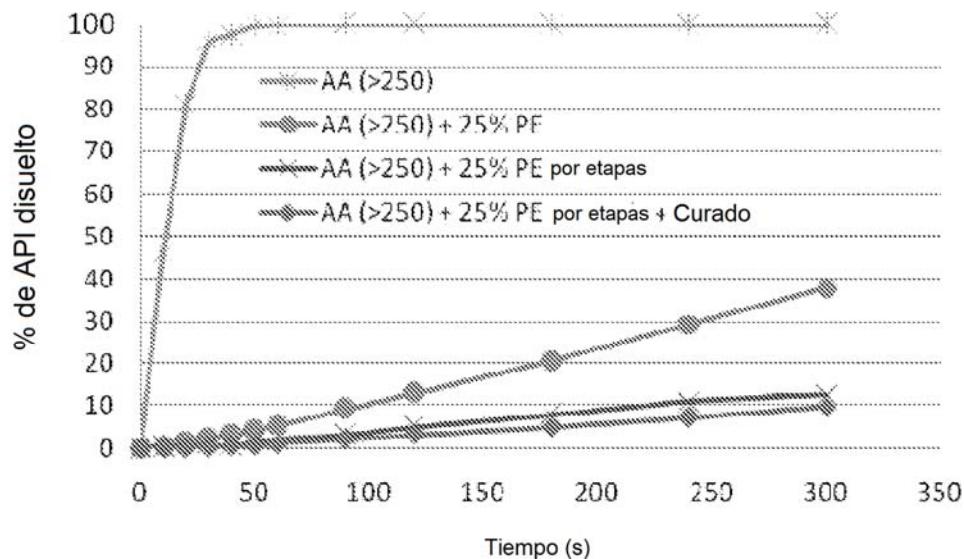


Figura 7

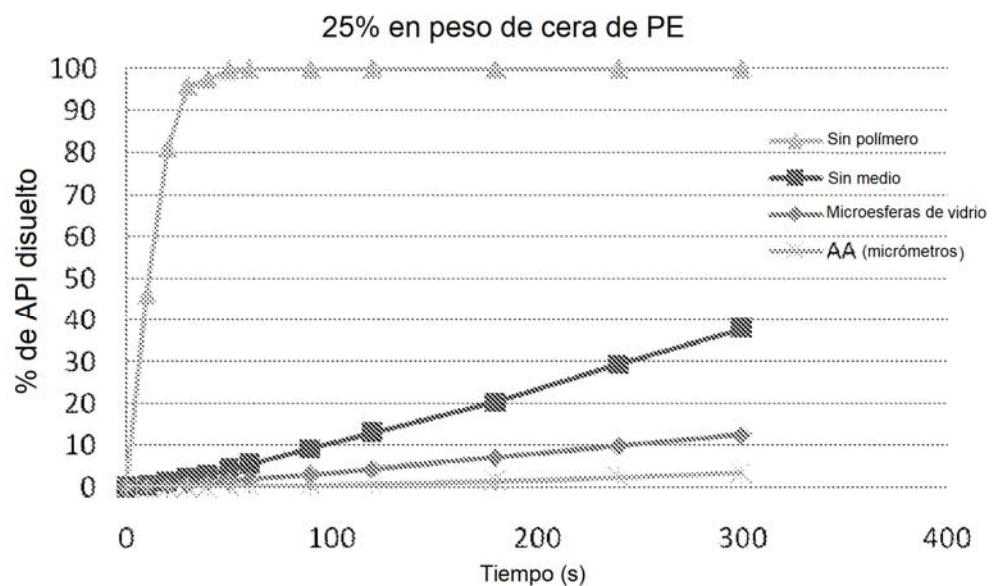


Figura 8

ES 2 688 889 T3

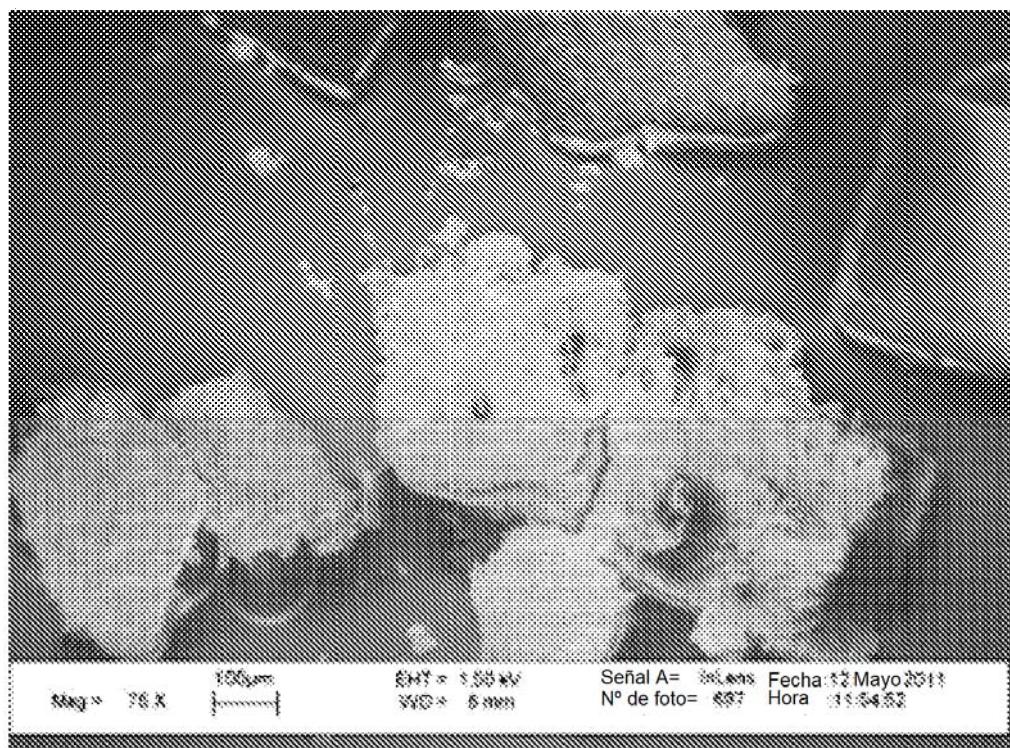


Figura 9A

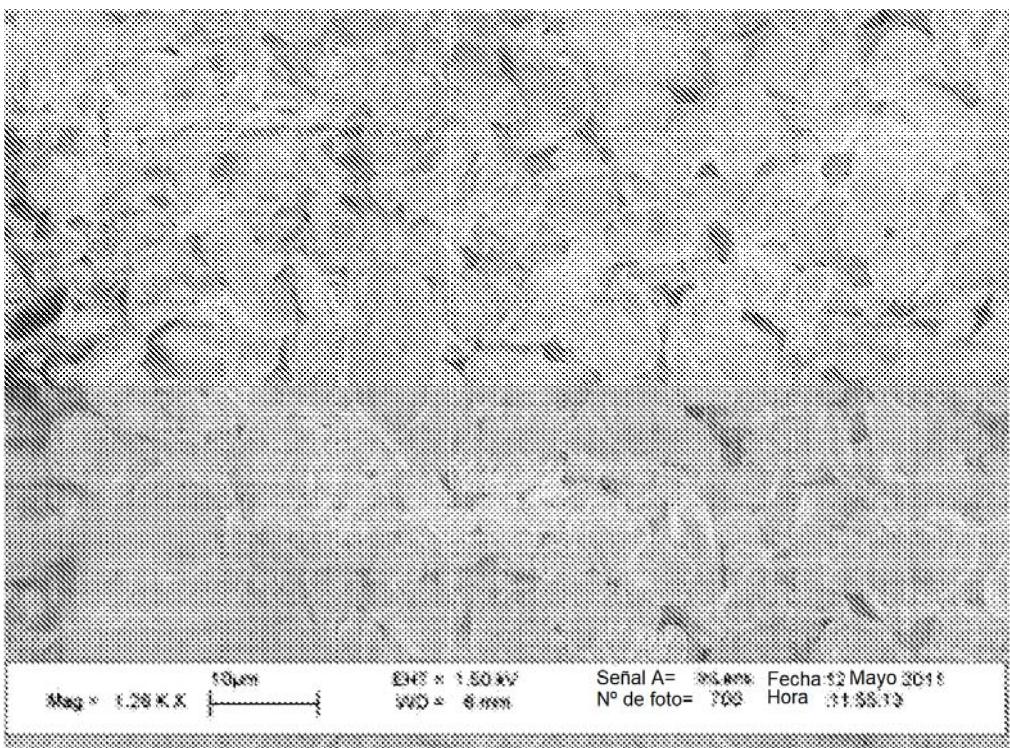


Figura 9B

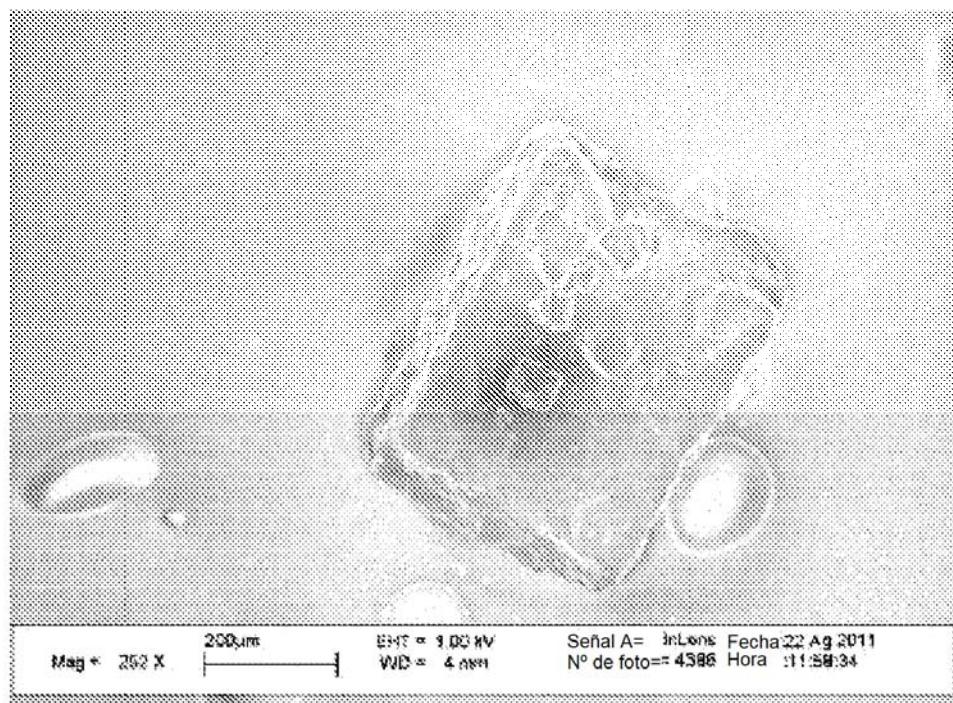


Figura 10A

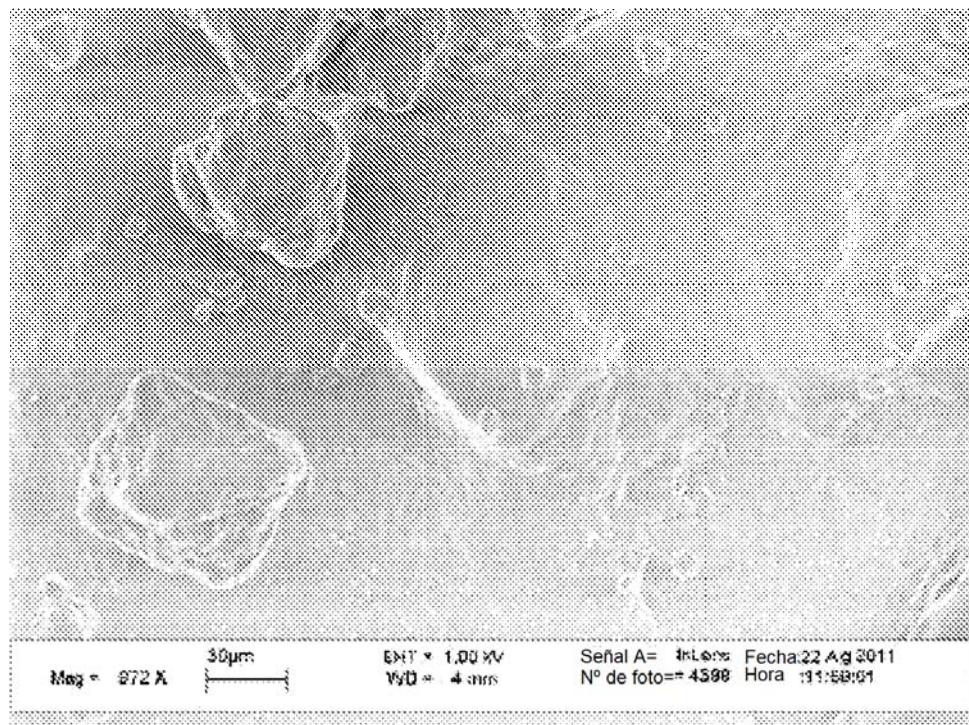


Figura 10B

ES 2 688 889 T3

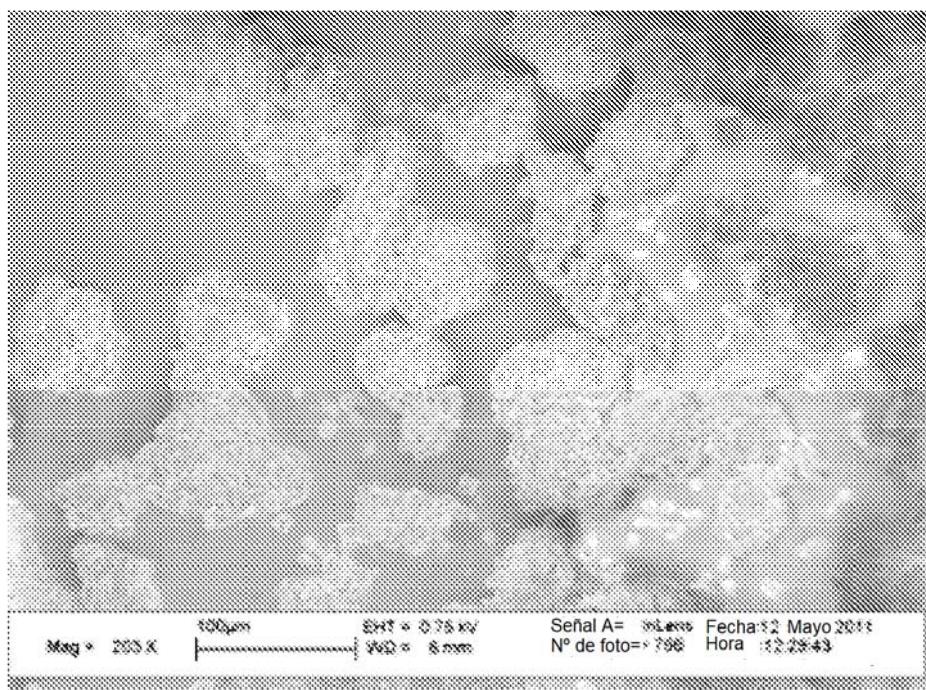


Figura 11A

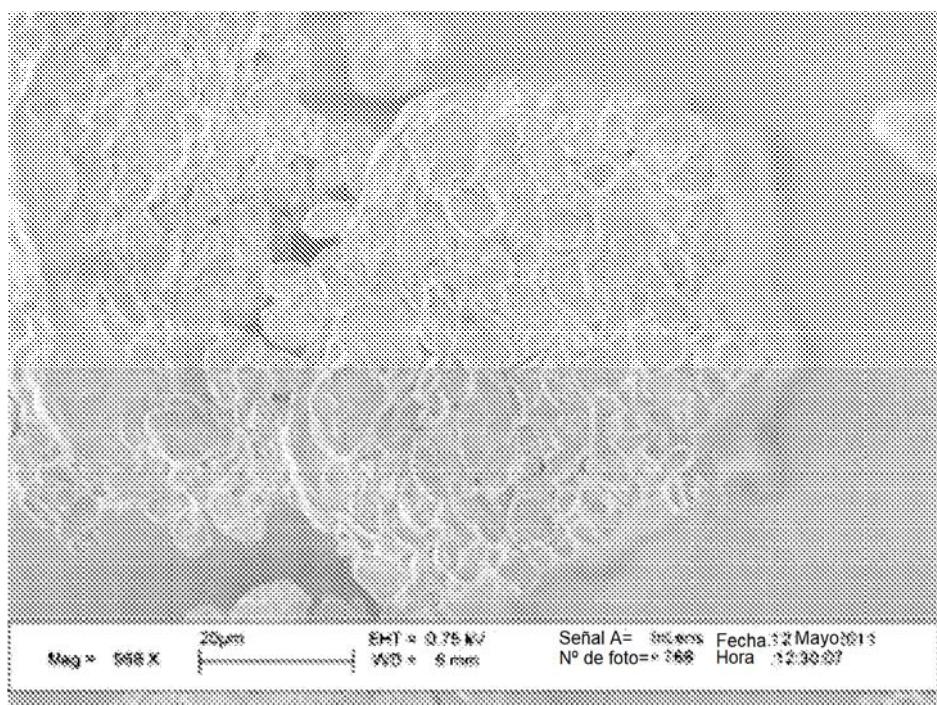


Figura 11B

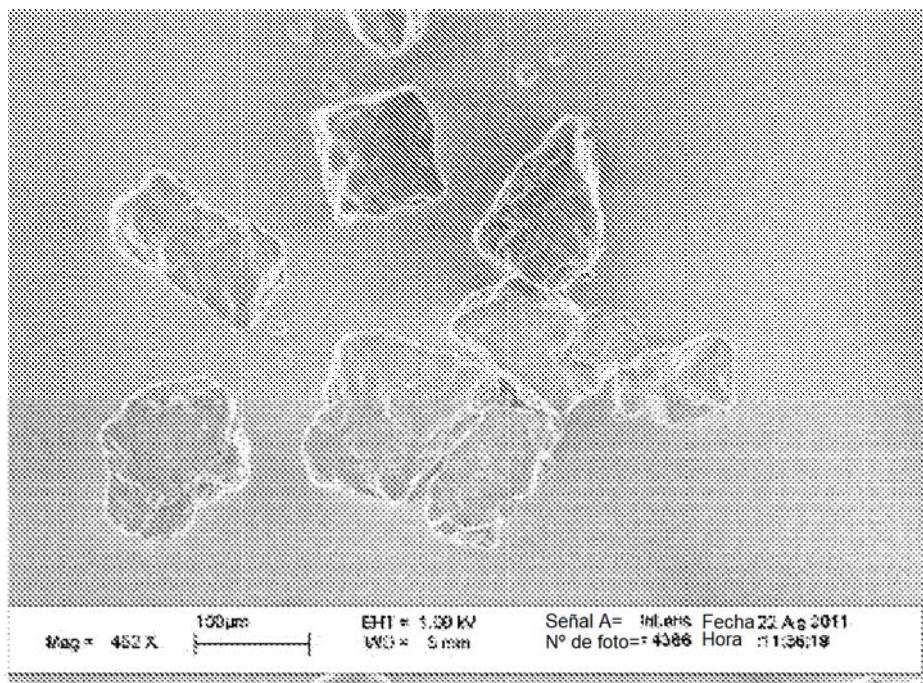


Figura 12A

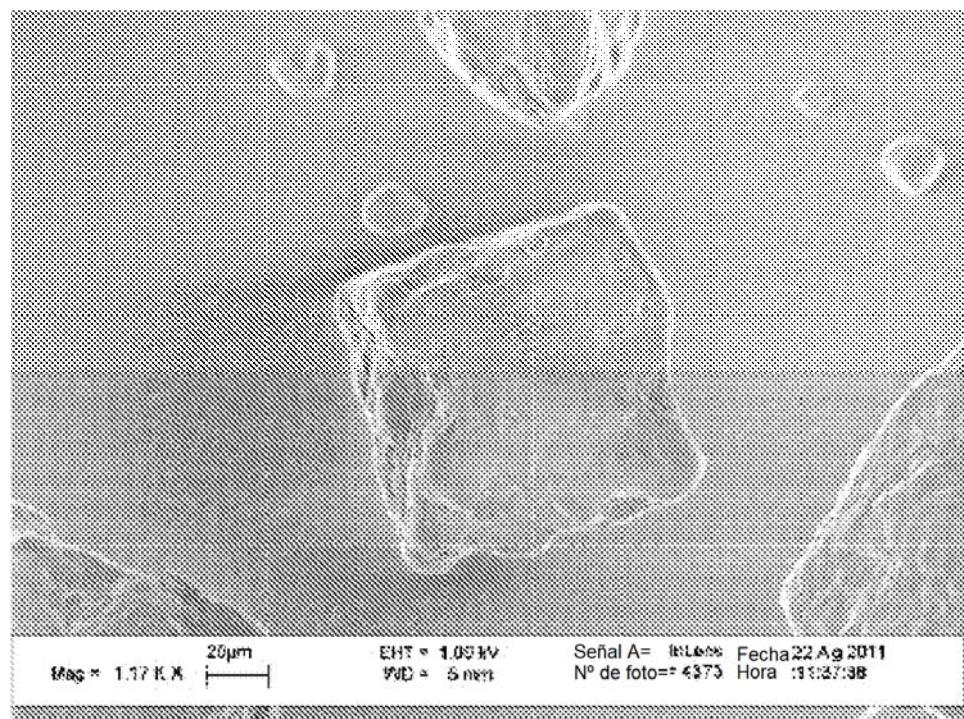


Figura 12B

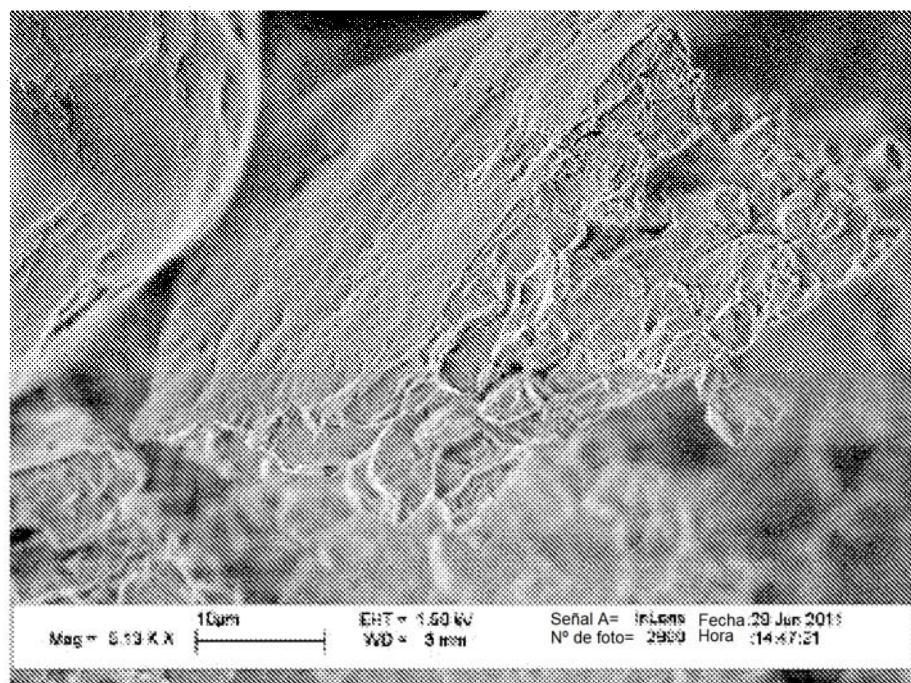


Figura 13

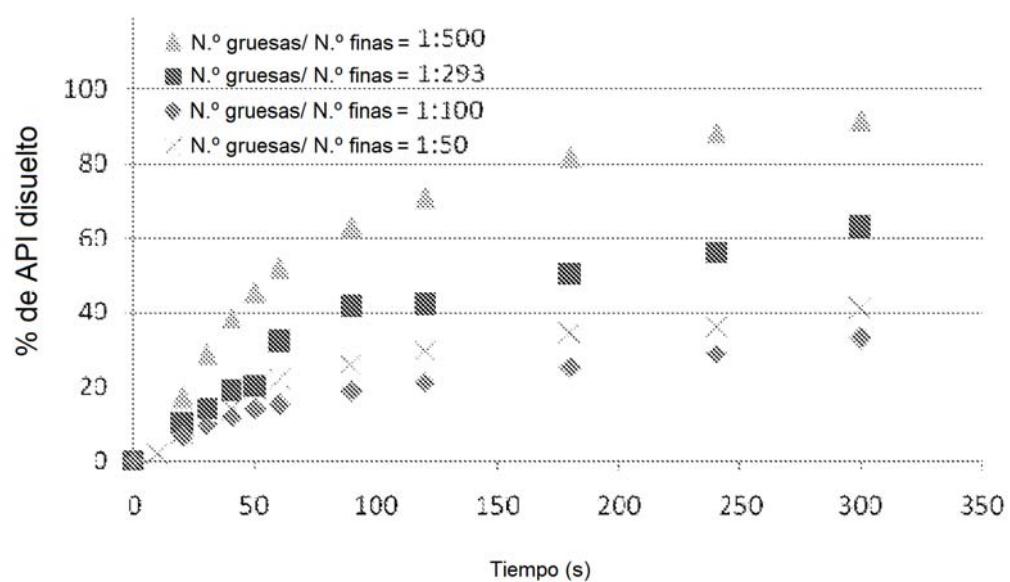


Figura 14

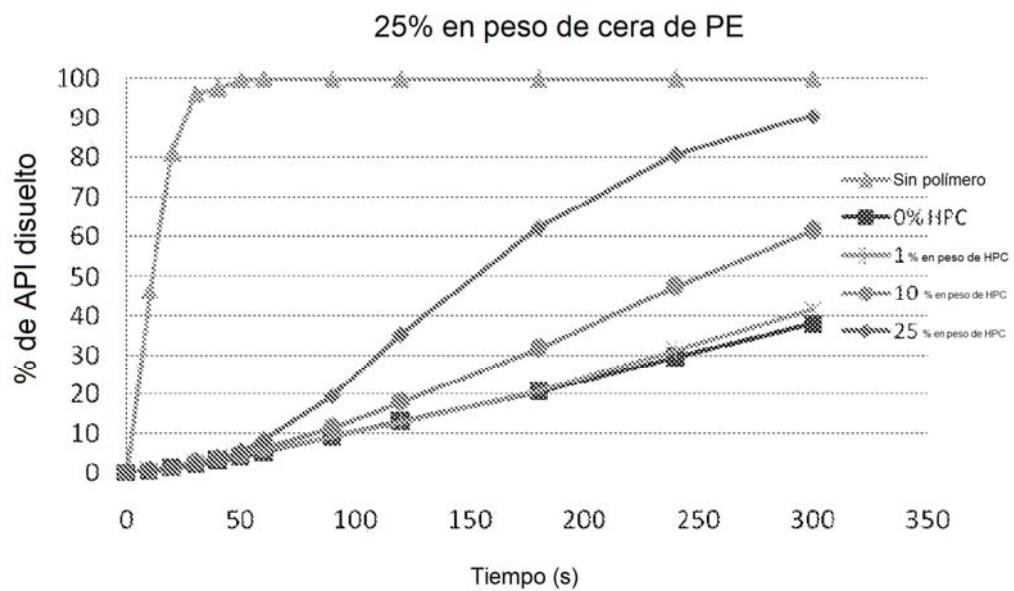


Figura 15

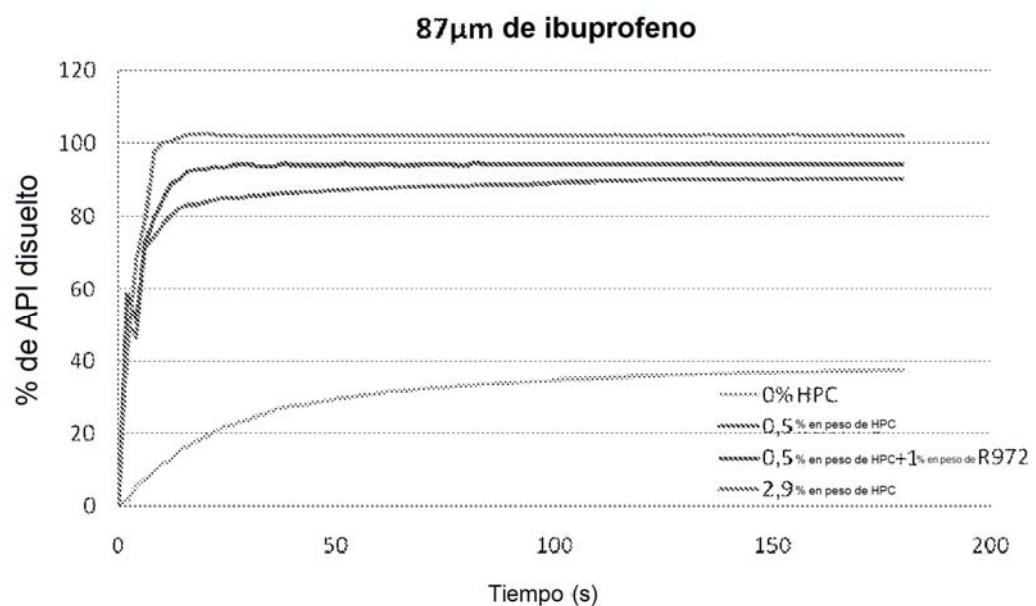


Figura 16

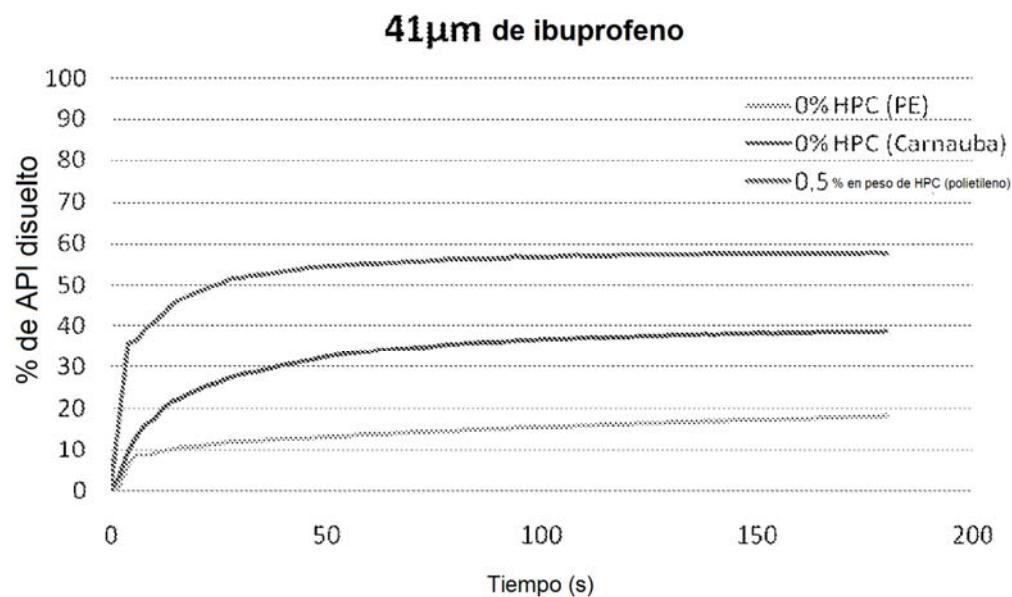


Figura 17

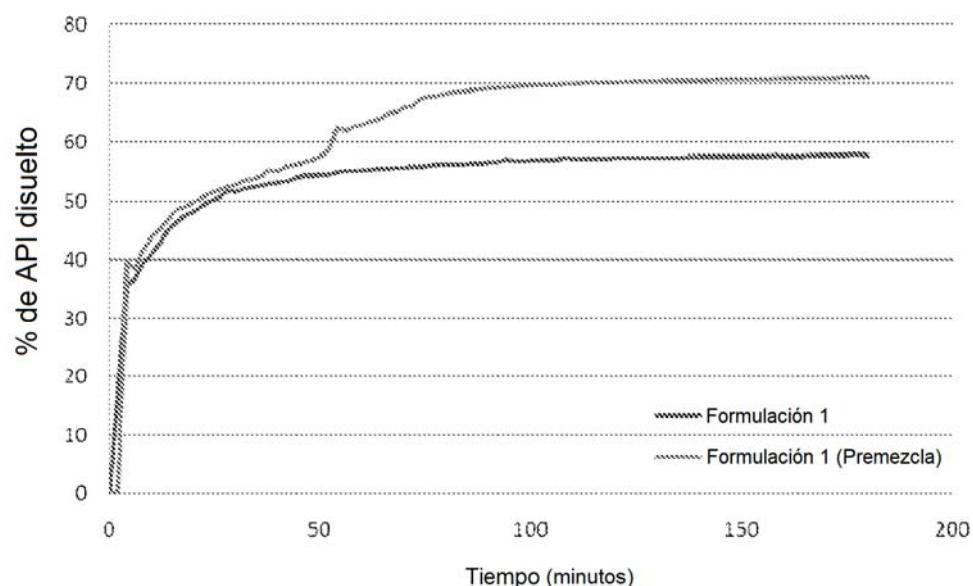


Figura 18

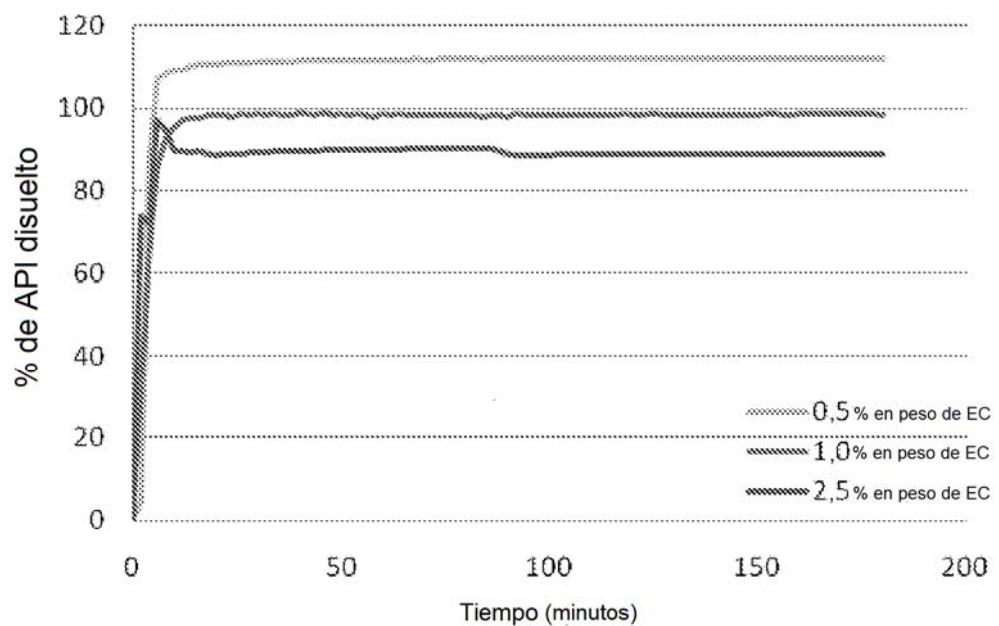


Figura 19

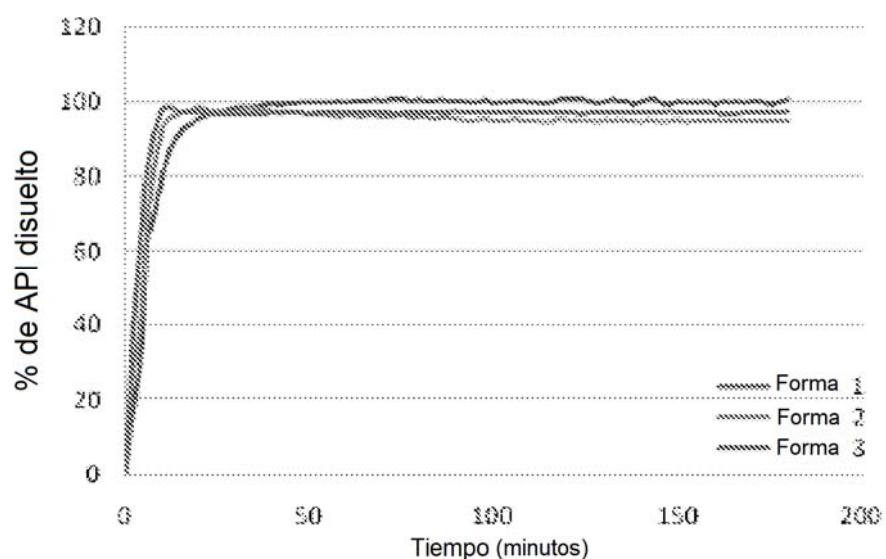


Figura 20

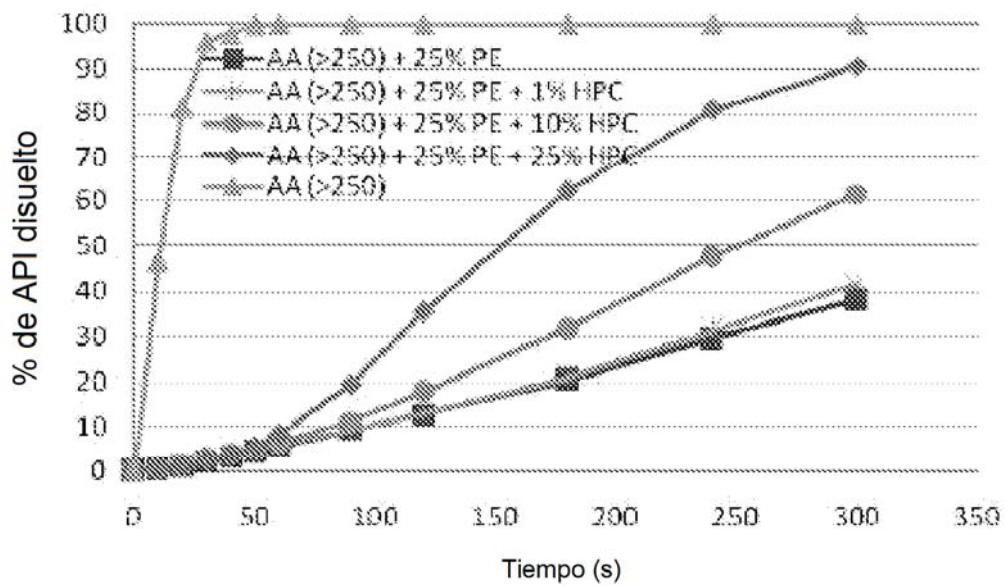


Figura 21

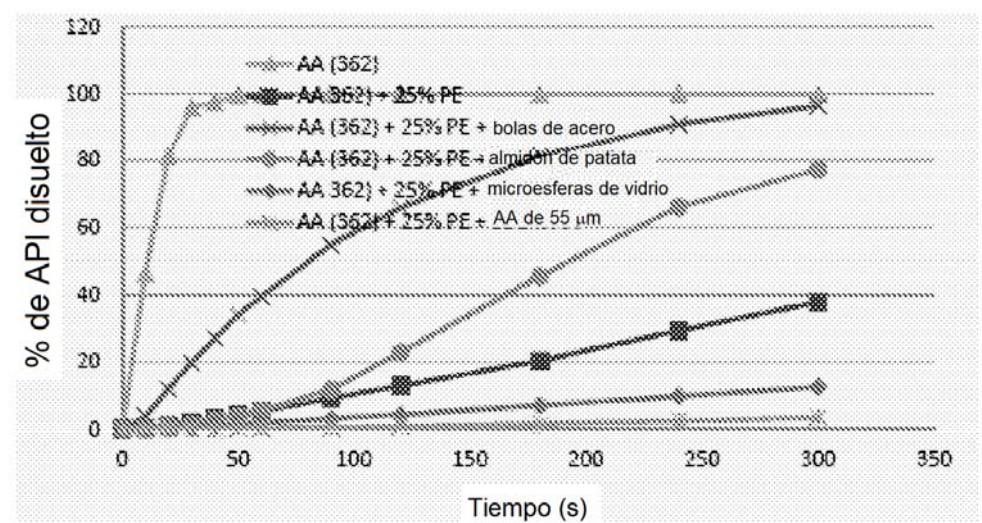


Figura 22

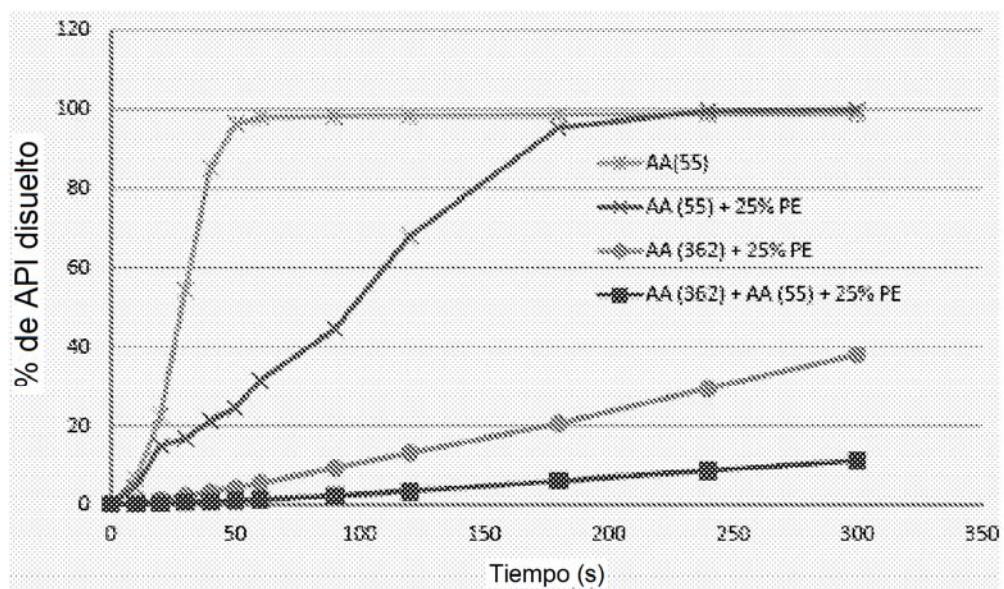


Figura 23

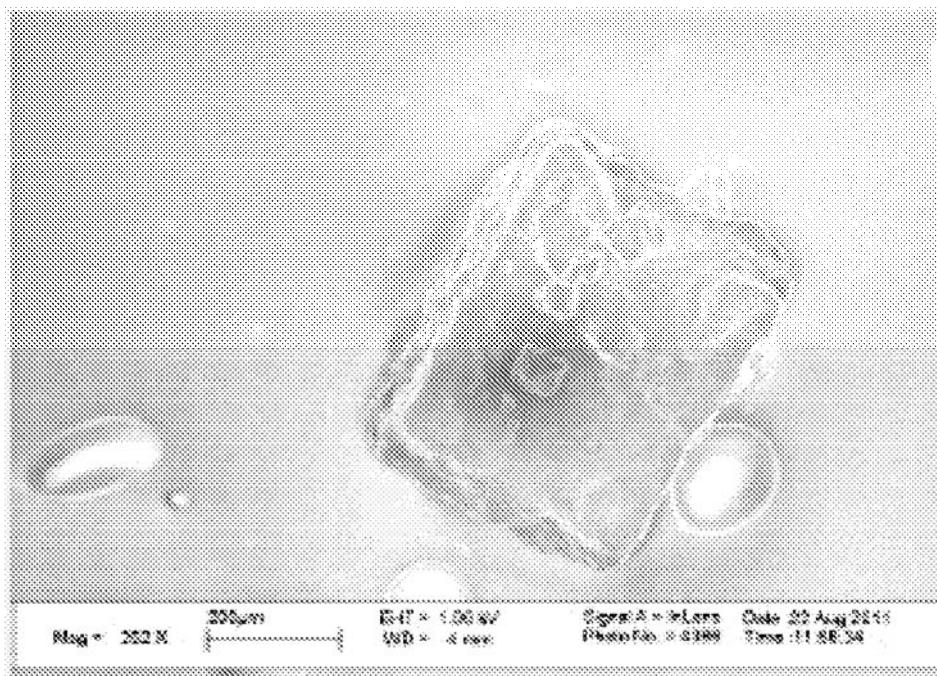


Figura 24A

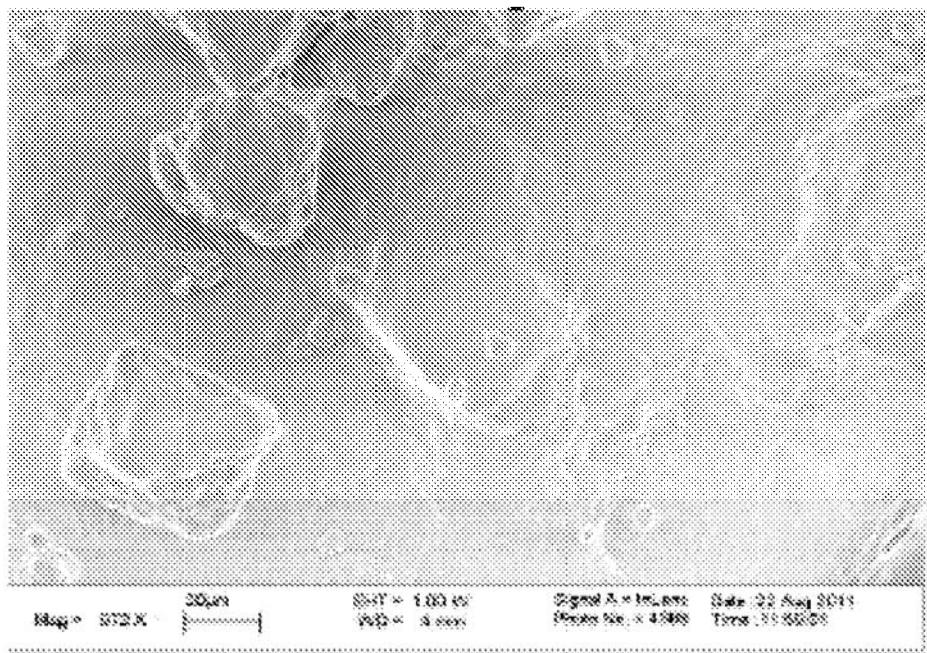


Figura 24B

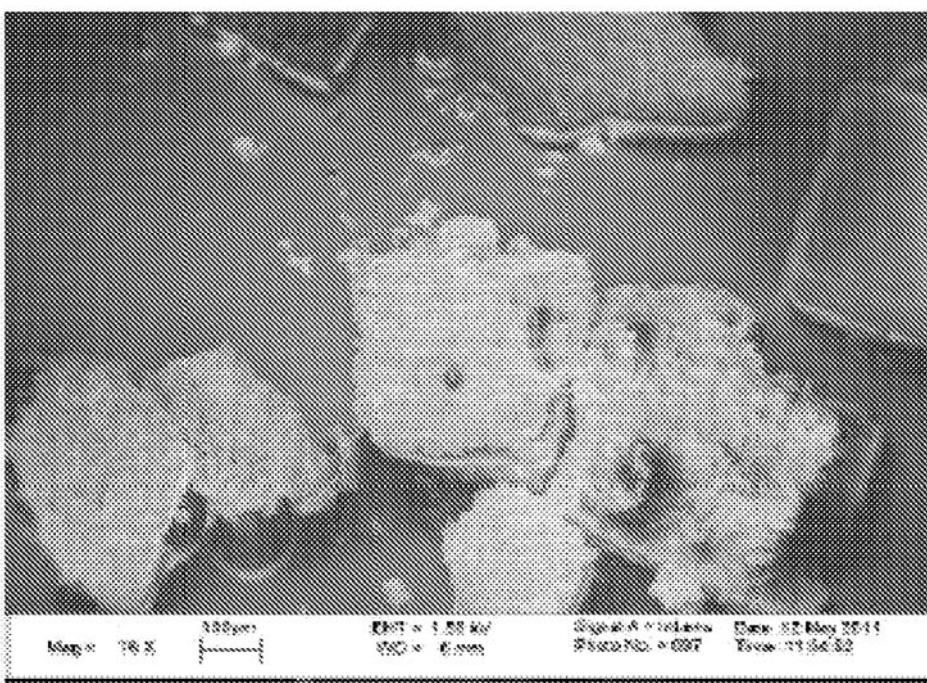
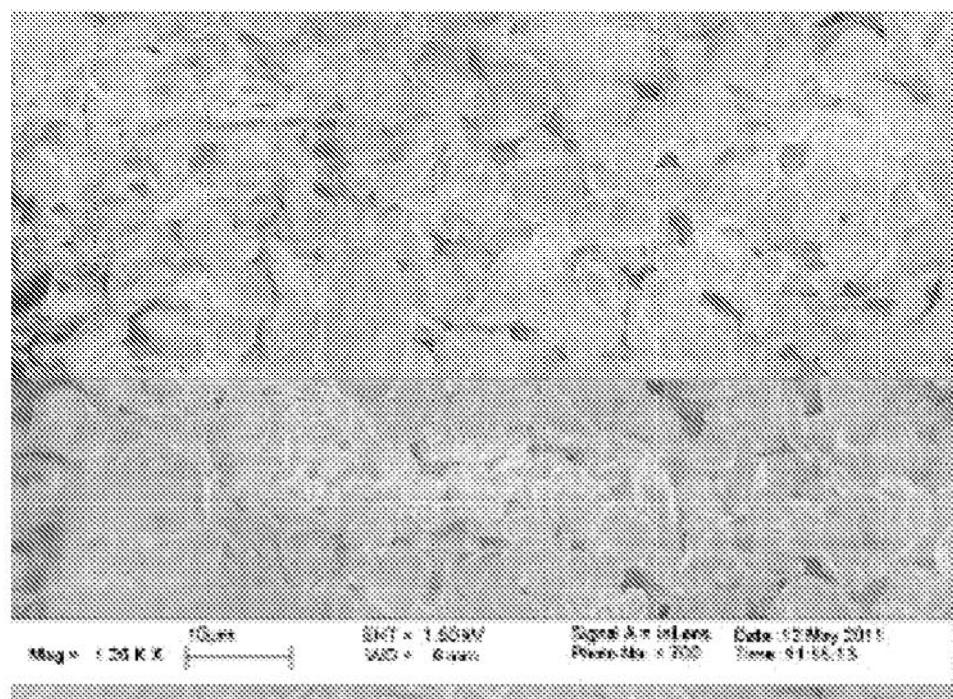


Figura 25A



sin medio discreto

Figura 25B

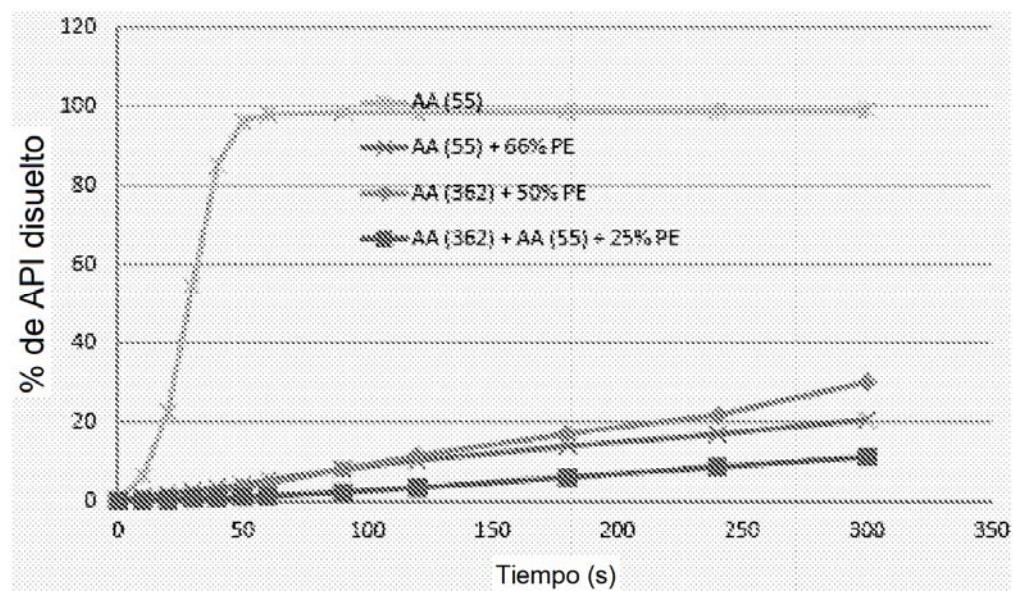


Figura 26

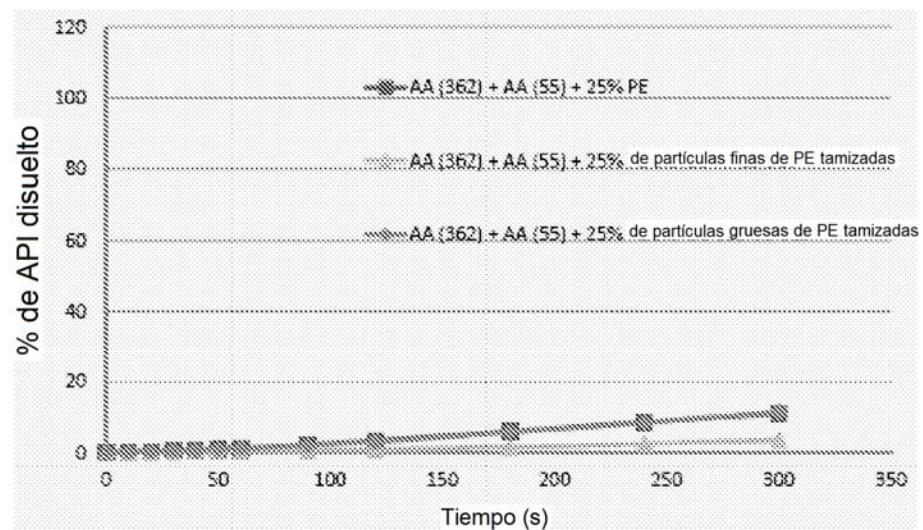


Figura 27

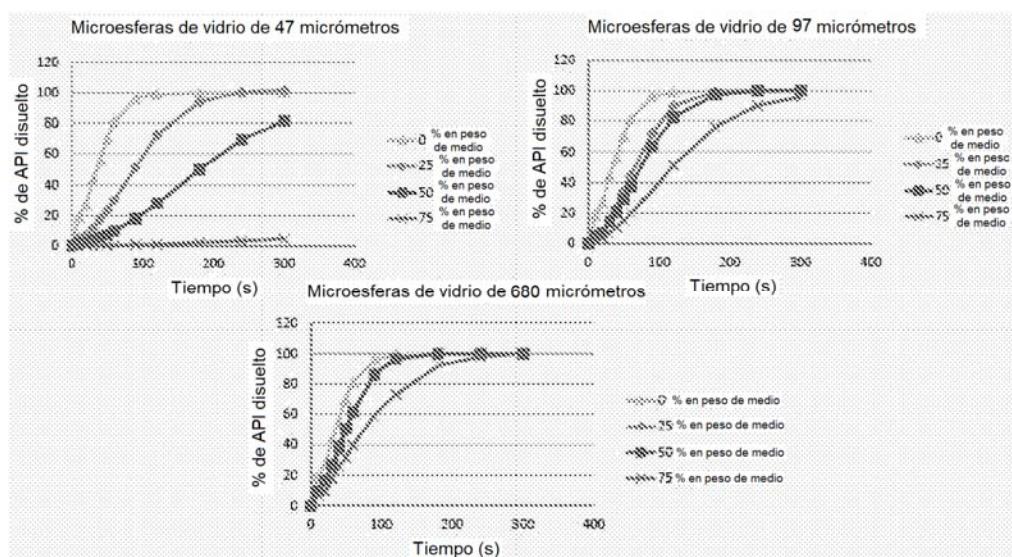


Figura 28

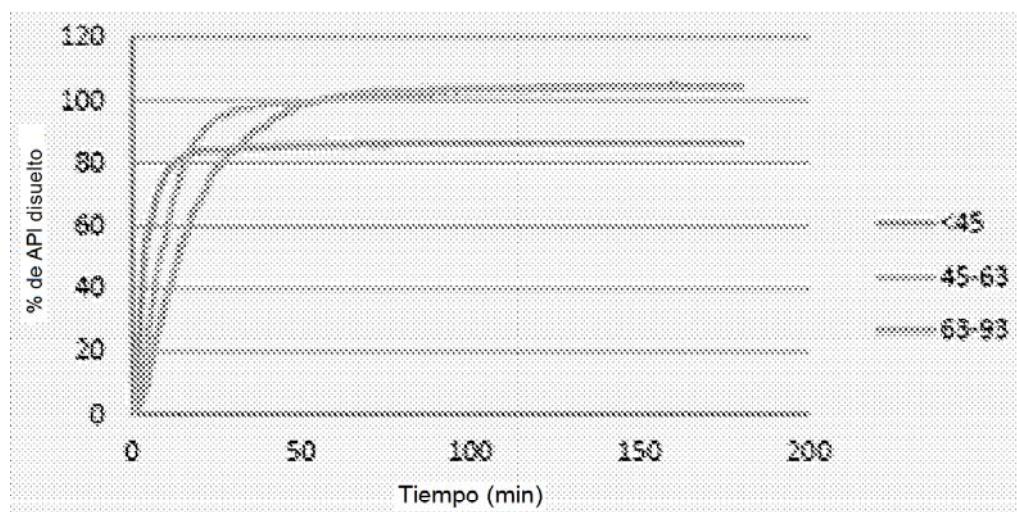


Figura 29

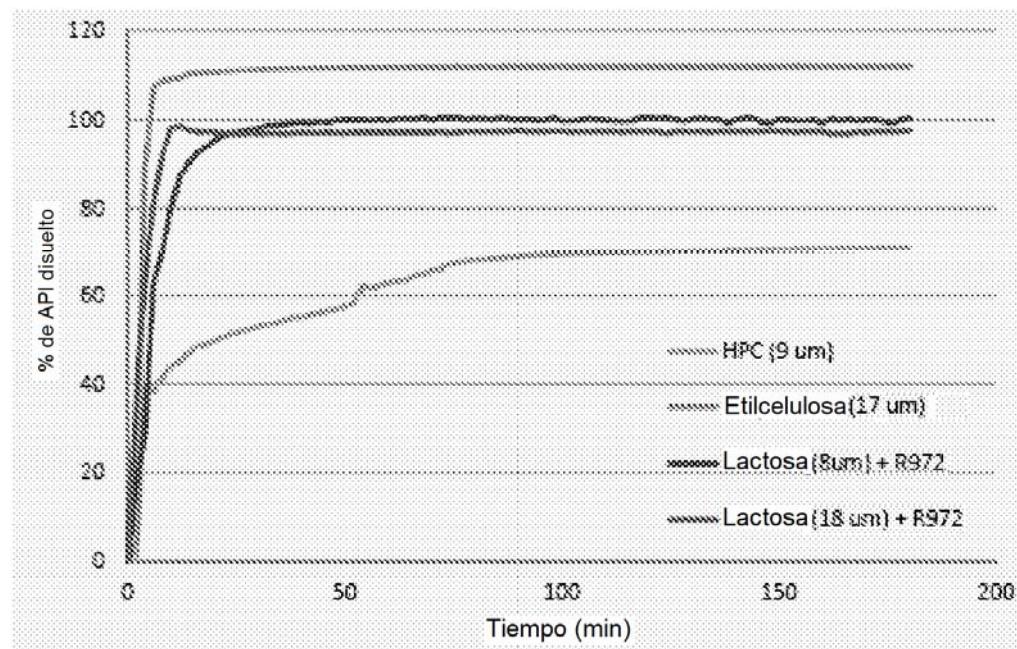


Figura 30

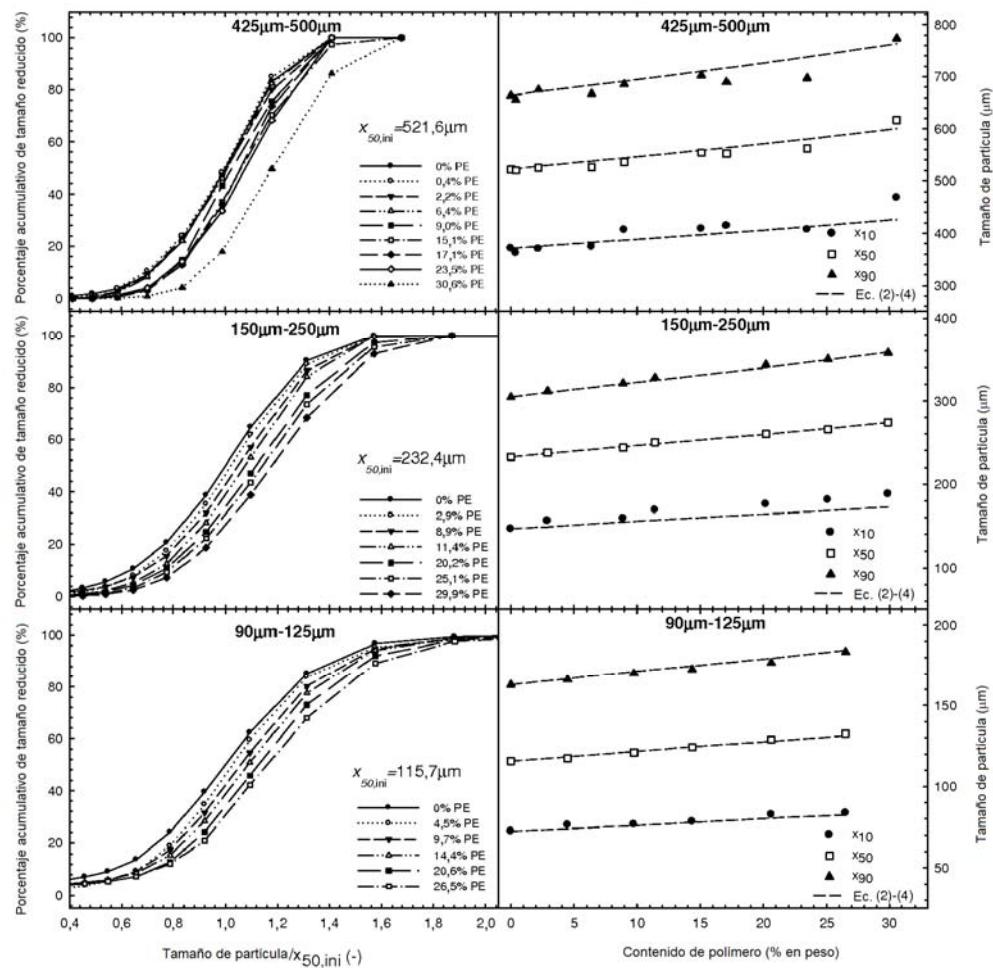


Figura 31

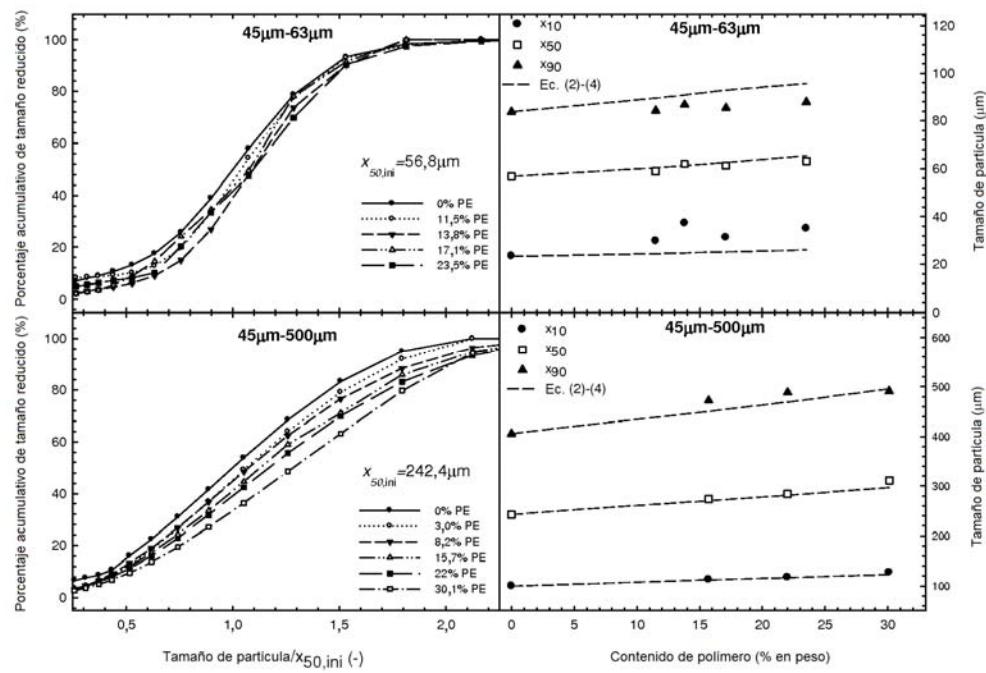
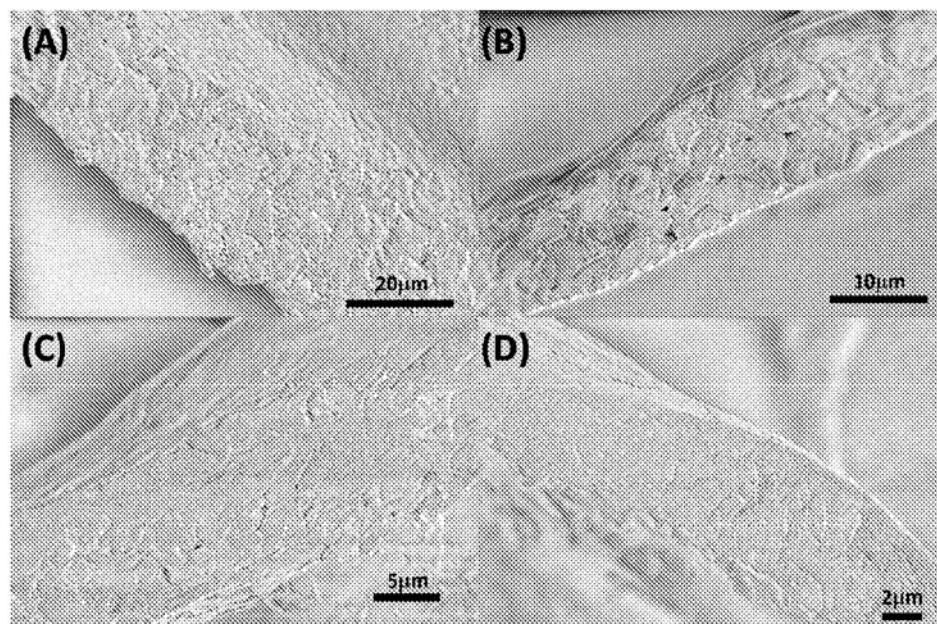


Figura 32



Figuras 33A-33D

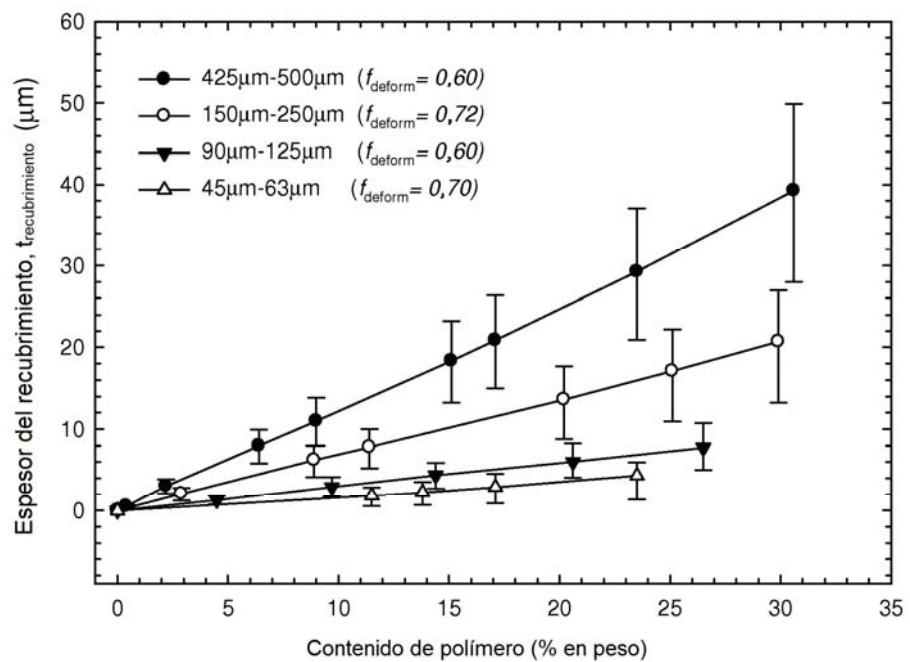


Figura 34

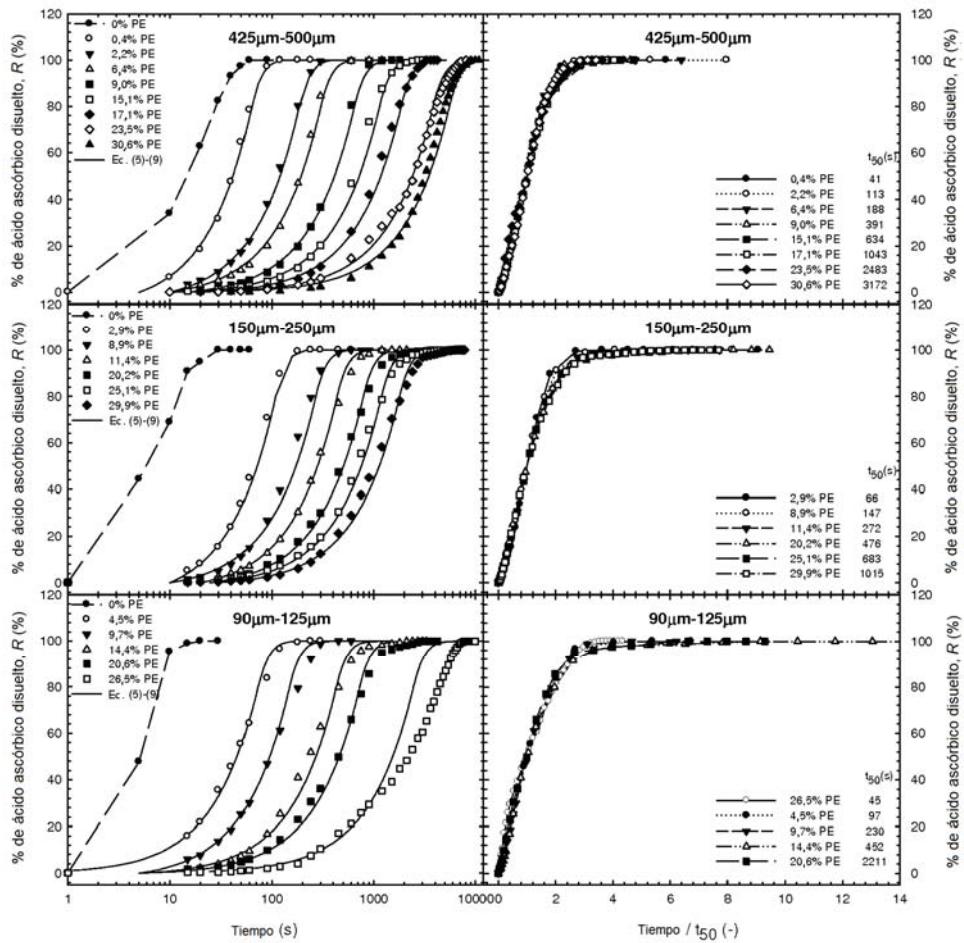


Figura 35

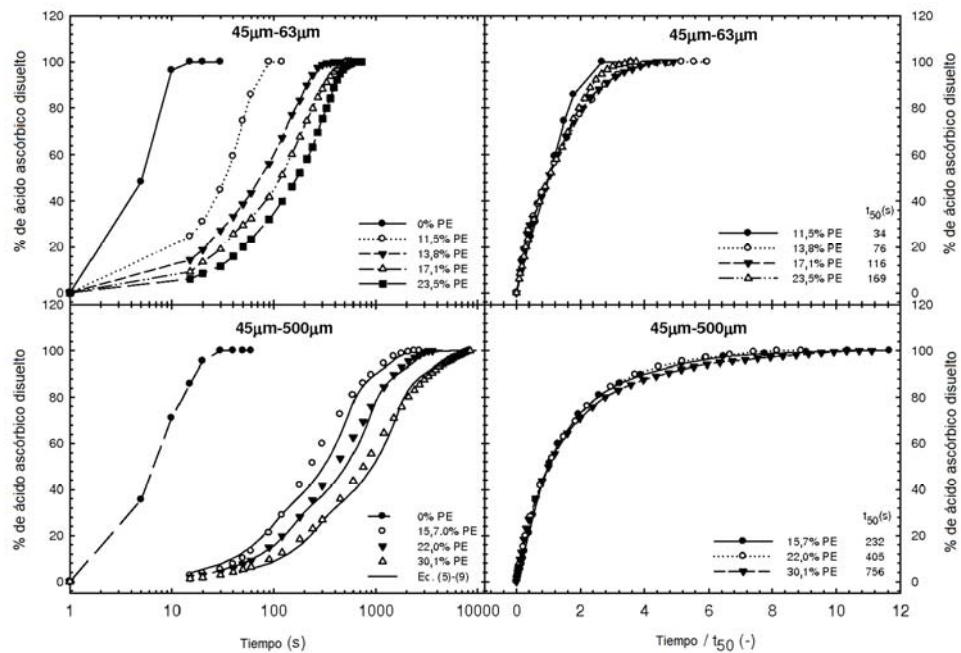


Figura 36

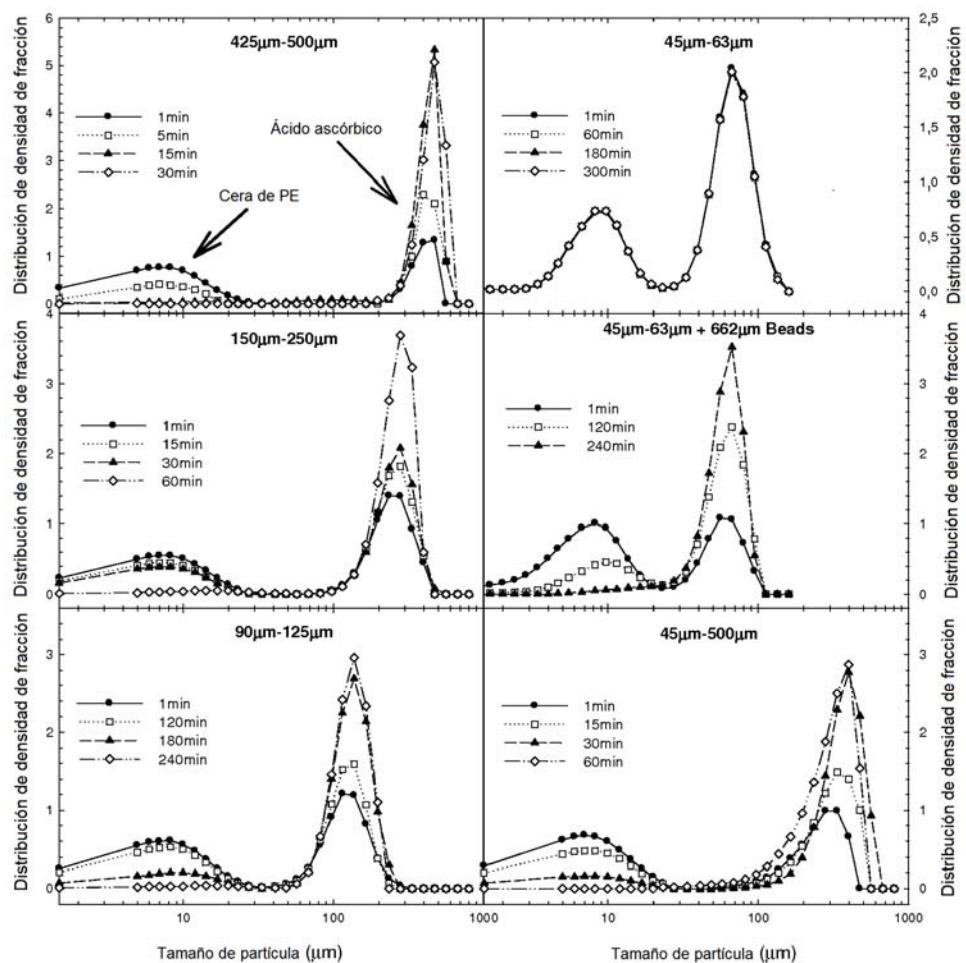


Figura 37

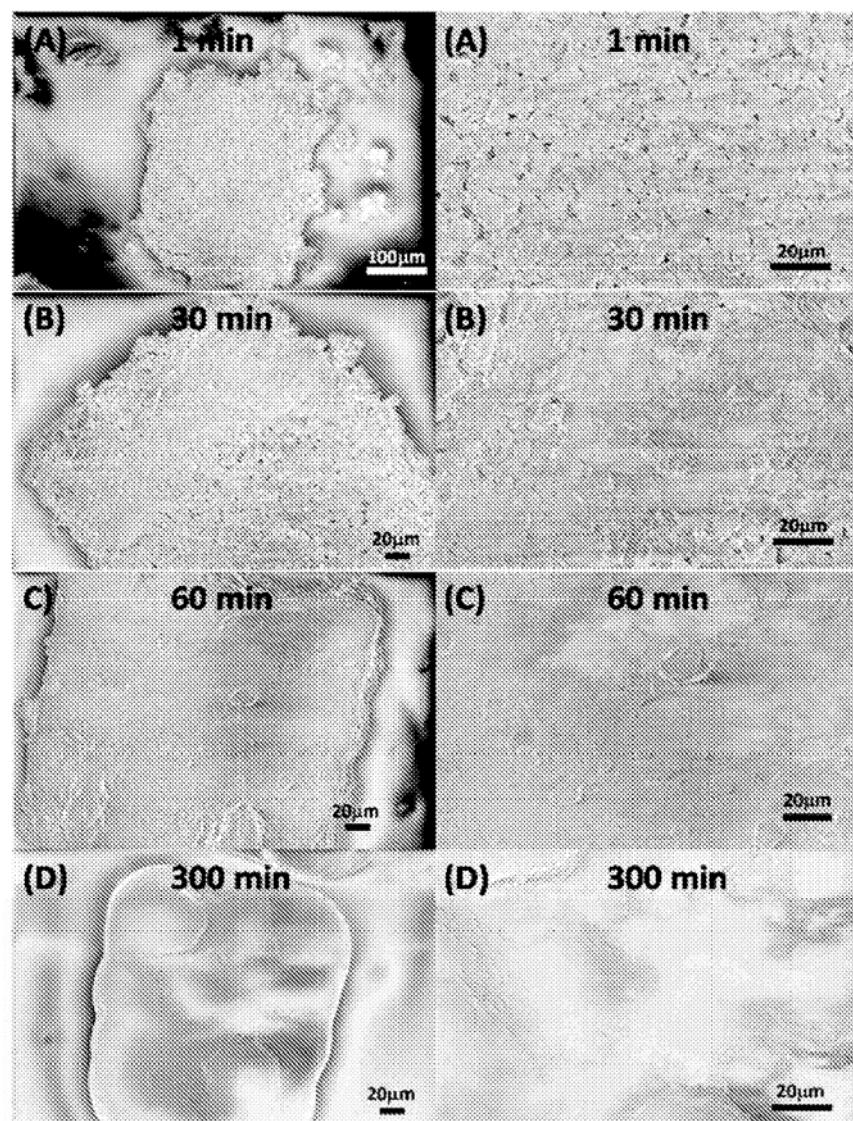


Figura 38

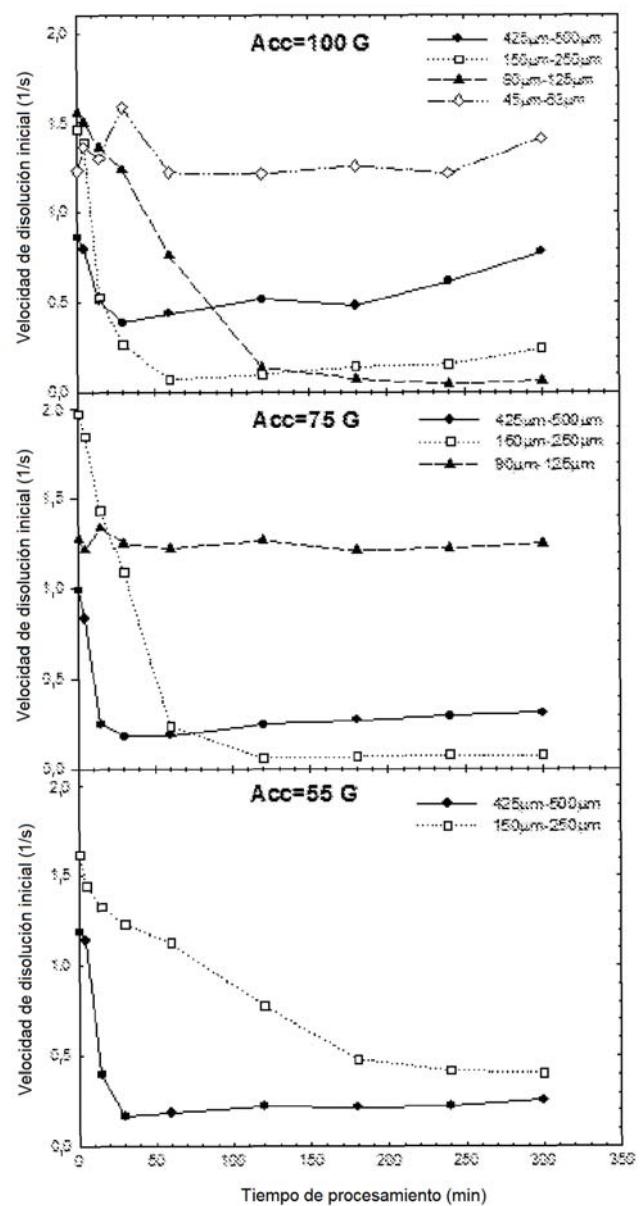


Figura 39