



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015008285-8 B1



(22) Data do Depósito: 09/10/2013

(45) Data de Concessão: 16/11/2022

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA PARTICULADA

(51) Int.Cl.: A61K 9/60; A61K 9/62.

(30) Prioridade Unionista: 15/10/2012 US 13/651,977.

(73) Titular(es): NEW JERSEY INSTITUTE OF TECHNOLOGY.

(72) Inventor(es): DANIEL TO; RAJESH N. DAVE; MAXX CAPECE.

(86) Pedido PCT: PCT US2013064058 de 09/10/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/062444 de 24/04/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/04/2015

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA PARTICULADA. A presente invenção é um método sem solvente para produzir ingrediente farmaceuticamente ativo revestido com polímero que tem o sabor mascarado e pode ser liberado em um tempo relativamente curto. O processo emprega vibrações de alta energia ou misturação acústica de partículas API, partículas de material de revestimento solúveis em água e partículas de polímero hidrofóbico, com ou sem o uso de outros pós farmaceuticamente relevantes como meio. Adicionalmente o método é capaz de produzir partículas de droga revestidas individualmente sem aglomeração ou os longos tempos de secagem associados com métodos de revestimento com base em solvente.

“PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA PARTICULADA”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se refere ao revestimento de ingredientes farmacêuticamente ativos para a liberação controlada ou aplicações associadas com liberação controlada tal como mascaramento de sabor. Em particular, ela é dirigida a uma formulação farmacêutica particulada revestida tanto com um material de revestimento solúvel ou intumescível em água como um polímero substancialmente insolúvel em água e um processo de produzir os mesmos.

Descrição da Tecnologia Relacionada

[002] A aquiescência com as exigências de medicamento é um desafio significativo para pacientes que tem dificuldade de engolir, Tais como crianças, os muito idosos e pacientes com disfagia. A indústria farmacêutica desenvolveu diversos protocolos de distribuição de droga para dirigir este desafio, incluindo comprimidos de rápida desintegração na boca, comprimidos que se desintegram em líquido antes da ingestão, líquidos e xaropes, gomas e mesmo emplastos transdérmicos. Infelizmente, cada destes métodos tem os seus próprios problemas. Por exemplo, emplastos transdérmicos podem ser inconvenientes ou desconfortáveis e podem ser muito caros para produzir. O fluxo de droga através da pele também pode criar problemas complexos de dosagem.

[003] O mascaramento do sabor indesejável de um ingrediente farmacêuticamente ativo (API) o tornará agradável para mastigar e engolir, e por esse motivo será mais fácil para os pacientes concordarem com as suas exigências de medicação. A microencapsulação é um processo de mascaramento do sabor em que uma partícula é envolvida pelo revestimento, e por esse motivo, pode ser capaz de mascarar o sabor do API. A

microencapsulação tem sido usada para muitas aplicações tais como em produtos farmacêuticos, cosméticos, agrícolas e, toners de copiadora.

[004] Muitos métodos de microencapsulação exigem solventes, tais como métodos a úmido e métodos de secagem por pulverização. Os solventes, especialmente solventes orgânicos, podem resultar em poluição ambiental e condições arriscadas durante o processo de fabricação. Solventes orgânicos adicionam um custo extra além de aumentar os custos de energia e exigirem tempos relativamente mais longos de processamento. Desse modo, é desejável desenvolver métodos de mascaramento de sabor que não usem solventes.

[005] Dois tipos de métodos foram desenvolvidos para este propósito, métodos usando plastificantes e métodos usando energia mecânica para aplicar o revestimento. Os métodos empregando plastificantes são limitados a comprimidos/glóbulos/grânulos/partículas grosseiras com um tamanho maior do que 500 microns. Os métodos de revestimento mecânico podem romper as partículas de núcleo em partículas pequenas indesejáveis e são limitados tipicamente a aplicação para revestimento de partículas robustas com camadas de revestimento relativamente finas de apenas cerca de 1 a 5 microns de espessura. As vantagens do revestimento mecânico são que tipicamente nenhum plastificante e nenhum tratamento térmico são exigidos para preparar o revestimento.

[006] Obara *et al.* descreve um método de revestimento a seco usando pós de polímero (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 a 59). Este método envolve a alimentação direta de pó de polímero e pulverização instantânea de agente plastificante, sem um solvente orgânico e sem água, usando um granulador centrífugo, leito fluidizado, ou máquina de revestimento de comprimido. O método exige uma carga superior de revestimento para alcançar resistência gástrica comparado

com um método de revestimento convencional, mas o tempo de processamento foi dramaticamente reduzido.

[007] Kim *et al.* descreve um processo de revestimento a seco mecânico (Kim, J; Satoh, M; Iwasaki, T., "Mechanical-dry coating of wax onto copper powder by ball milling," *Materials Science and Engineering A*, Vol. 342, 2003, páginas 258-263). O processo produz um filme resistente à oxidação de cera de polímero em partículas de cobre esféricas (diâmetro médio de partícula de 69,1 μm) usando um processo em moinho de esferas convencional. A cera de polímero funciona como um material selante para encher as cavidades da cera dura, que pode estabilizar efetivamente o revestimento e melhorar o grau de cobertura.

[008] Wang *et al.* descreve um processo de revestimento em que particulados de ácido ascórbico são moídos e revestidos simultaneamente com partículas finas de cera usando moagem por energia fluida (Wang, P; Zhu, Linjie; Teng, S; Zhang, Q; Young, MW; Gogos, C, "A novel process for simultaneous milling and coating of particulates," *Powder Technology*, Vol. 193, 2009, 65-68). Durante o processo de moagem, os particulados de ácido ascórbico colidem um com o outro, partículas de pó de cera e a parede para produzir partículas finas dentro de um revestimento discreto de polímero. Este novo processo tem várias vantagens, tais como eliminação do uso de solvente, redução de aglomeração, e eficiência de produção imensamente melhorada. As partículas de núcleo são também tipicamente moídas em partículas finas de cerca de 10 microns de diâmetro.

[009] Zhang *et al.* descreve um método e aparelho com base em energia fluida para moer e revestir simultaneamente partículas grosseiras (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 Science*, Vol. 50, 2010, páginas 2366-2374). Os materiais de revestimento incluem três partículas de

micro tamanho – cera de carnaúba, partículas de polietileno (PE), e politetrafluoroetileno (PTFE), e um tipo de nanopartícula. O revestimento polimérico, que funciona como um lubrificante e camada amortecedora, absorve parte da energia cinética e produz partículas revestidas com tamanhos maiores de partículas. Novamente as partículas de núcleo tipicamente moídas em pós finos neste processo.

[0010] Patente U.S. Nº. 7.862.848 descreve um método e aparelho para revestir a seco formas de dosagem sólidas. O método inclui as etapas de colocar as formas de dosagem sólida em um alojamento rotativo, ligado eletricamente, e pulverizar uma composição de pó de polímero formador de filme dentro do alojamento durante a rotação do mesmo para formar um revestimento de polímero nas formas de dosagem sólidas. A composição de pó de polímero é pulverizada usando uma pistola de pulverização eletrostática. A cura do revestimento de polímero na forma de dosagem sólida é também exigida.

[0011] Patente U.S. Nº. 5.628.945 descreve um método de revestimento a seco de partículas de núcleo com uma distribuição controlada de substâncias em um estado sólido. A moagem com esferas e mecanofusão são usadas para produzir partículas cerâmicas em uma matriz metalorgânica. O tratamento com calor e múltiplas etapas de processamento são exigidos para alcançar grânulos de partículas microencapsuladas. O método produz um revestimento estruturado e um nível controlado de subdivisão nas partículas de núcleo. O método pode ser usado também para aglomerar as microcápsulas dentro de grânulos.

[0012] Permanece uma necessidade de processos sem solvente melhorados para o revestimento de API's. Mais especificamente, processos sem solvente para o revestimento de API's tendo tempos de processamento aceitáveis são desejáveis. Além disso, um processo para revestir partículas finas para prover um produto com sensação física na boca melhorada e sem

atrito/ruptura é também desejável. Tais revestimentos devem prover também liberação de API em um tempo relativamente curto uma vez que o API é ingerido ou uma liberação mais gradual de API para formulação de tempo prolongado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0013] Em um primeiro aspecto, a presente invenção é dirigida a um processo para preparar uma formulação farmacêutica particulada a partir de partículas de núcleo compreendendo um ingrediente farmaceuticamente ativo. As partículas de núcleo são misturadas com um material de revestimento solúvel em água e/ou intumescível em água e partículas de polímero substancialmente insolúveis em água, para produzir um revestimento discreto na formulação farmacêutica particulada compreendendo partículas de núcleo revestidas. Subsequentemente, a formulação farmacêutica particulada revestida é submetida à tensão mecânica para deformar o revestimento em um filme contínuo. O revestimento resulta em um retardo ou redução significativa na liberação de API durante pelo menos o primeiro minuto de liberação na boca, mas permite pelo menos que pelo menos 90% da quantidade de API que teria sido liberada na ausência de revestimento, seja liberada da formulação farmacêutica particulada revestida, ambas como medido aos 30 minutos em um teste de dissolução USP padrão.

[0014] A presente invenção provê um método sem solvente de produzir API revestido com polímero de modo que a liberação do API nos primeiros um ou dois minutos na boca é controlada, ainda substancialmente todo o API é liberado em um tempo relativamente curto. O processo pode empregar vibrações de alta energia ou misturação acústica de partículas de API, partículas de material de revestimento solúvel e/ou intumescível e partículas de polímero substancialmente insolúveis em água, com ou sem o uso de outro meio. O método é capaz de produzir partículas de droga individualmente revestidas sem aglomeração e evitando ou minimizando o

rompimento e os longos tempos de secagem associados com métodos de revestimento com base em solvente.

[0015] Outro aspecto da presente invenção é dirigido a uma formulação farmacêutica particulada revestida, com sabor mascarado compreendendo um núcleo que compreende um API, e um revestimento que resulta em um retardo ou redução significativa de liberação de API durante pelo menos o primeiro minuto de liberação na boca, mas permite que pelo menos 90% da quantidade de API que teria sido liberada na ausência do revestimento, seja liberada da formulação farmacêutica particulada revestida, ambos como medido há 30 minutos em um teste de dissolução USP padrão.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] A Figura 1 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera de polietileno (PE) usando um moinho de energia fluida (FEM).

[0017] A Figura 2A é uma imagem de microscópio de varredura eletrônica (SEM) de ácido ascórbico revestido com 20% em peso cera de polietileno (PE) com pouca ampliação.

[0018] A Figura 2B é uma imagem SEM de ácido ascórbico revestido com 20% em peso de cera PE com uma alta ampliação.

[0019] A Figura 3 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE empregando vários tempos de processamento.

[0020] A Figura 4A é uma imagem SEM de ácido ascórbico revestido com cera PE.

[0021] A Figura 4B é uma imagem SEM de ácido ascórbico revestido com cera PE onde a camada de polímero está desgastada.

[0022] A Figura 5 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE com várias cargas.

[0023] A Figura 6 mostra a eficiência de dissolução de partículas de ácido ascórbico de vários tamanhos revestidas com cera PE.

[0024] A Figura 7 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE pela adição em etapas ou adição em dose única de cera PE.

[0025] A Figura 8 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE na presença de um meio.

[0026] A Figura 9A é uma imagem SEM de ácido ascórbico grosseiro (362 μm) revestido com cera PE (sem meio) com alta amplificação.

[0027] Figura 9B é uma imagem SEM de ácido ascórbico grosseiro (362 μm) revestido com cera PE (sem meio) com alta ampliação.

[0028] A Figura 10A é uma imagem SEM de ácido ascórbico grosseiro (362 μm) revestido com cera PE (com meio) com pouca amplificação.

[0029] A Figura 10B é uma imagem SEM de ácido ascórbico grosseiro (362 μm) revestido com cera PE (com meio) com alta amplificação.

[0030] A Figura 11A é uma imagem SEM de ácido ascórbico fino (55 μm) revestido com cera PE (sem meio) com baixa amplificação.

[0031] A Figura 11B é uma imagem SEM de ácido ascórbico fino (55 μm) revestido com cera PE (sem meio) com alta amplificação.

[0032] A Figura 12A é uma imagem SEM de ácido ascórbico fino (55 μm) revestido com cera PE (com meio) com baixa amplificação.

[0033] A Figura 12B é uma imagem SEM de ácido ascórbico fino (55 μm) revestido com cera PE (com meio) com alta amplificação.

[0034] A Figura 13 é uma imagem SEM de uma parte do revestimento cortado para fora mostrando uma camada de topo de polímero PE contínua com várias camadas de cera PE discreta abaixo.

[0035] A Figura 14 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE na presença de um meio em várias concentrações.

[0036] A Figura 15 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE e hidroxipropil celulose (HPC) com várias cargas.

- [0037] A Figura 16 mostra perfis de dissolução de ibuprofeno (87 μm) revestido com cera PE e hidroxipropil celulose (HPC) com várias cargas.
- [0038] A Figura 17 mostra perfis de dissolução de ibuprofeno (41 μm) revestido com cera PE e HPC com várias cargas.
- [0039] A Figura 18 mostra perfis de dissolução de ibuprofeno revestido com cera PE e HPC com e sem pré-misturação aumentada.
- [0040] A Figura 19 mostra perfis de dissolução de ibuprofeno com e sem etil celulose no revestimento de cera PE.
- [0041] A Figura 20 mostra perfis de dissolução de formulações de lactose revestida com Sílica (Sorbolac 400 com 100% de SAC, Sorbolac 400 com 300% de SAC e Granulac 230 com 300% de SAC) unidas com cera PE.
- [0042] A Figura 21 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE e HPC com várias cargas.
- [0043] A Figura 22 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE usando vários meios de partículas no processo de revestimento.
- [0044] A Figura 23 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico de diferentes tamanhos revestido com cera PE.
- [0045] A Figura 24A é uma imagem SEM de partículas de ácido ascórbico com uma camada contínua de polímero com pouca amplificação.
- [0046] Figura 24B é uma imagem SEM de partículas de ácido ascórbico com uma camada contínua de polímero com alta amplificação.
- [0047] A Figura 25A é uma imagem SEM de partículas de ácido ascórbico com uma camada discreta de polímero com pouca amplificação.
- [0048] A Figura 25B é uma imagem SEM de partículas de ácido ascórbico com uma camada discreta de polímero com alta amplificação.
- [0049] A Figura 26 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico de diferentes tamanhos revestido com cera PE.
- [0050] A Figura 27 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico

revestido com cera PE.

[0051] A Figura 28 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE na presença de glóbulos de vidro de diferentes tamanhos.

[0052] A Figura 29 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE que é separado em frações por tamanho.

[0053] A Figura 30 mostra perfis de dissolução de ácido ascórbico revestido com cera PE e vários polímeros hidrofílicos.

[0054] A Figura 31 mostra o percentual cumulativo de distribuição de baixo tamanho para 425 μm -500 μm (topo-esquerda), 150 μm -250 μm (meio-esquerda), e 90 μm -125 μm (fundo-esquerda) processado com várias cargas de cera PE nas condições na Tabela 9. Estatísticas de tamanho correspondente, x_{10} , x_{50} , x_{90} (direita) e aumento teórico de tamanho (direita) calculadas a partir das Equações (2)-(4) são mostrados pelas linhas pontilhadas.

[0055] A Figura 32 mostra o percentual cumulativo de distribuição menor que a normal para 45 μm -63 μm (topo-esquerda) e 45 μm -500 μm (fundo-esquerda) processada com várias cargas de cera PE nas condições listadas na Tabela 9. Estatísticas de tamanho correspondente, x_{10} , x_{50} , x_{90} (direita) e aumento teórico de tamanho (direita) calculados a partir das Equações (2)-(4) são mostrados pelas linhas pontilhadas.

[0056] As Figuras 33A-33D mostram imagens SEM da seção transversal do envoltório de polímero de, (a) ácido ascórbico 425 μm -500 μm revestido com 23,5% em peso de PE (SC~7,4), (b) ácido ascórbico 425 μm -500 μm revestido com 15,1% em peso de PE (SC~4,7), (c) ácido ascórbico 250 μm -500 μm revestido com 29,9% em peso de PE (SC~4,4), (d) ácido ascórbico 90 μm -125 μm revestido com 26,5% em peso de PE (SC~2,0).

[0057] A Figura 34 mostra a espessura do revestimento para vários tamanhos de ácido ascórbico revestido com várias quantidades de cera PE

processado pelas condições listadas na Tabela 9. A espessura do revestimento é derivada das Eqs. (2)-(4) e dos fatores de deformação. Pontos correspondem à espessura do revestimento para o x_{50} , barras de topo correspondem ao x_{90} , e barras de fundo correspondem ao x_{10} .

[0058] A Figura 35 mostra perfis de liberação de 425 μm -500 μm (topo-esquerda), 150 μm -250 μm (meio-esquerda), e 90 μm -125 μm (fundo-esquerda) processados com várias cargas de cera PE nas condições listadas na Tabela 9. Dados experimentais dados pelos pontos e um modelo de dissolução. Perfis de liberação normalizados por t_{50} mostrando autossimilaridade são dados a direita.

[0059] A Figura 36 mostra perfis de liberação de 45 μm -63 μm (topo-esquerda) e 45 μm -500 μm (fundo-esquerda) processados com várias cargas de cera PE nas condições listadas na Tabela 9. Dados experimentais dados por pontos e um modelo de dissolução dado pelas linhas sólidas. Perfis de liberação normalizados por t_{50} mostrando autossimilaridade são dados a direita.

[0060] A Figura 37 mostra a distribuição de densidade de fração em massa para vários tamanhos de ácido ascórbico processado em um LabRAM a 100 g's com 25% em peso de cera PE para vários tempos de processamento. O pico a 6 μm corresponde à cera PE não deformada removida da superfície do ácido ascórbico.

[0061] A Figura 38 mostra imagens SEM de tamanhos de partícula de 90 μm -125 μm de ácido ascórbico processado em um LabRAM a 100 g's com 25% em peso de cera PE a (a) 1 minuto, (b) 120 minutos, (c) 240 minutos, e (d) 300 minutos.

[0062] Figura 39 mostras as taxas iniciais de dissolução para vários tamanhos de partículas de ácido ascórbico processadas em um LabRAM com 25% em peso de cera PE de 1 minuto a 300 minutos a, 100 g's (topo), 75 g's (meio), e 55 g's (fundo). Uma diminuição na taxa de dissolução corresponde a

uma transformação de um revestimento discreto para um contínuo.

DESCRIÇÃO	DETALHADA	DA(S)	MODALIDADE(S)
<u>PREFERIDA(S)</u>			

[0063] Para propósitos ilustrativos, os princípios da presente invenção são descritos por referência as várias modalidades exemplares. Embora certas modalidades da invenção sejam especificamente descritas aqui, os versados na técnica reconhecerão rapidamente que os mesmos princípios são igualmente aplicáveis a, e podem ser empregados em outros sistemas e métodos. Antes de explicar as modalidades descritas da presente invenção em detalhes, deve ser entendido que a invenção não está limitada em sua aplicação aos detalhes de qualquer modalidade particular mostrada. Adicionalmente, a terminologia usada aqui é com o propósito de descrição e não de limitação.

[0064] Embora certos métodos sejam descritos com referência as etapas que são apresentadas aqui em uma determinada ordem, em muitos exemplos, estas etapas podem ser realizadas em qualquer ordem, como pode ser apreciado pelos versados na técnica; o novo método não está, portanto limitado ao arranjo particular das etapas descritas aqui. Além disso, cada das numerosas modalidades dos materiais e métodos descritos aqui foram descritos de uma maneira abreviada e desse modo deve ser entendido que cada modalidade, seleção, faixa ou outro aspecto dos materiais e/ou métodos descritos aqui podem ser combinados com qualquer uma ou mais outras modalidades, seleções, faixas ou outros aspectos descritos no presente pedido de patente.

[0065] Deve ser observado que como usado aqui e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", e "o, a" incluem referências no plural a menos que o contexto indique claramente em contrário. Além disso, os termos "um" (ou "uma"), "um ou mais" e "pelo menos um" podem ser usados de modo intercambiável aqui. Os termos "compreendendo",

"incluindo", "tendo" e "construído a partir de" também podem ser usados de modo intercambiável.

[0066] A presente invenção se refere a um processo de revestimento sem solvente para preparar uma formulação farmacêutica com sabor mascarado. O processo de revestimento sem solvente da presente invenção pode ser usado também sem um plastificante líquido. O processo de revestimento sem solvente começa a partir das partículas de núcleo que compreendem um API. Os materiais de revestimento incluem um material de revestimento solúvel e um polímero substancialmente insolúvel em água.

[0067] A presente invenção é também um processo de revestimento a seco, mecânico. APIs com tamanhos de partícula de 30 μm a 2 mm podem ser revestidos. O método é especialmente efetivo para revestir partículas de API na extremidade inferior da faixa de tamanho (isto é, menor do que 100 μm). O revestimento pode ser usado para mascaramento de sabor, liberação controlada, revestimentos de filmes de todos os tipos de hospedeiros ou qualquer combinação dos mesmos. O revestimento é mais atrativo para APIs solúveis em água porque a granulação dos mesmos (que é outra abordagem padrão) pode ser difícil. O revestimento de partículas finas ou difíceis de fluidizar contendo APIs (isto é, partículas tendo um diâmetro menor do que 100 microns) também pode ser um problema usando os processos anteriores.

[0068] A presente invenção usa uma combinação de um material de revestimento solúvel em água e/ou intumescível em água e um material de revestimento substancialmente insolúvel em água, pelo menos um dos quais é deformável de modo que um filme pode ser criado pelo processo de revestimento. A presente invenção usa esta combinação de materiais de revestimento para alcançar uma formulação de liberação controlada.

[0069] O processo da invenção pode ser sem solvente e preferivelmente não exige o uso de um plastificante. Em uma modalidade do processo da invenção, um meio, tal como uma mistura bimodal de partículas

hospedeiras ou uma mistura polidispersa de partículas hospedeiras, é empregada para alcançar o revestimento de hospedeiros mais finos e também evitar ou minimizar o atrito das partículas grandes. Outro meio de material não hospedeiro tais como açúcares ou glóbulos de vidro também pode ser empregado. O mesmo processo de revestimento é apropriado também para materiais não farmacêuticos, mas é exemplificado aqui usando API's.

[0070] Em uma primeira etapa do processo da presente invenção, as partículas de núcleo de API são misturadas com uma combinação de partículas de material de revestimento solúvel e/ou intumescível em água, e partículas de polímero insolúveis em água, para produzir partículas de núcleo de API revestidas, em que as partículas solúveis e/ou intumescíveis em água são embebidas dentro de uma camada de polímero contínua deformável, insolúvel em água. As partículas de núcleo de API revestidas são então submetidas à tensão mecânica, temperatura elevada ou uma combinação dos mesmos a fim de deformar o revestimento em um filme contínuo. O API nas partículas de núcleo de API revestidas não é liberado imediatamente na boca e desse modo as partículas podem ter o sabor mascarado desta maneira, ainda que o API seja liberado em um tempo relativamente curto da formulação farmacêutica revestida.

[0071] As partículas de núcleo de API podem compreender um ingrediente farmacêuticamente ativo que tem um sabor indesejável ou que causa entorpecimento. Qualquer tipo de API pode ser revestido pelo processo da presente invenção com o propósito de alterar a taxa de dissolução. API's tendo um sabor indesejável ou que causam entorpecimento também podem ter o sabor mascarado usando o processo da presente invenção. API's exemplares que podem ser revestidos no processo da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, ácido ascórbico, ibuprofeno, metformina, Acetaminofeno, Cetirizina, Indeloxazina, Ondansetrona, Arteméter, ácido niflúmico, Diclofenaco, medicações para disfunção erétil e outras drogas anti-

inflamatórias não esteroidais.

[0072] As partículas de núcleo podem ter um tamanho de partícula médio em média volumétrica em uma faixa de 10 μm a 2.000 μm , em uma faixa de 10 μm a 1.000 μm , em uma faixa de 40 μm a 500 μm , em uma faixa de 30 μm a 400 μm , ou em uma faixa de 40 μm a 300 μm . Em algumas modalidades, as partículas de núcleo de API podem ter um tamanho de partícula médio em média volumétrica perto da extremidade final da faixa, isto é de 30 μm a 100 μm .

[0073] As partículas de núcleo de API podem compreender dois ou mais ingredientes farmacêuticamente ativos, ou em partículas separadas ou na mesma partícula. Isto pode oferecer vantagens para terapias combinadas onde duas drogas podem ser formuladas dentro da mesma formulação terapêutica. As partículas de núcleo de API podem ser formadas a partir de um API ou podem compreender um API formulado com outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0074] Em algumas modalidades, combinações de partículas de núcleo de API tendo tamanhos de partículas significativamente diferentes podem ser empregadas. Por exemplo, dois tamanhos de partículas de núcleo de API podem ser empregados onde o tamanho das partículas de núcleo de API é 1 a 100 vezes, ou 3 a 10 vezes o tamanho das outras partículas de núcleo de API. Por exemplo, um tamanho de partículas de núcleo de API pode ter um tamanho de partícula médio em média volumétrica em uma faixa de 250 a 1.000 μm , mais preferivelmente 300 μm a 500 μm . O outro tamanho de partículas de núcleo de API pode ter um tamanho de partícula médio em média volumétrica em uma faixa de 20 μm a 100 μm .

[0075] Em algumas modalidades, o uso de partículas de núcleo de API de tamanhos desiguais pode prover revestimento de polímero em ambos os tamanhos de partículas de núcleo de API com propriedades melhores de mascaramento de sabor do que o uso de apenas partículas de núcleo de API

tendo um tamanho similar. O uso de tamanhos de partículas significativamente diferentes durante a mistura mostrou prover um revestimento de filme contínuo sobre as partículas.

[0076] O material solúvel e/ou intumescível em água está na forma de partícula, com um tamanho de partícula médio em uma faixa de 0,5 μm a 20 μm , ou em uma faixa de 1 μm a 10 μm . O material intumescível em água é um material que intumescer quando da absorção de água pode ser selecionado dentre desintegrantes típicos usados na indústria farmacêutica como aditivos para uniões feitas para a formação de comprimidos. Materiais solúveis em água exemplares incluem croscopovidona, croscarmelose e glicolato de amido de sódio. Tais materiais, se não solúveis em água, devem intumescer quando da absorção de água de modo que seu diâmetro pode aumentar para 120 a 600% de seu diâmetro antes da exposição à água, mais preferivelmente, 200 a 600%. Materiais que intumescem ainda mais também podem ser usados, mas tal grau elevado de intumescimento não é necessário para o sucesso.

[0077] O material solúvel em água tem uma solubilidade de pelo menos 50 mg/ml em água em pH neutro e 20°C. O material solúvel em água deve ser rapidamente solúvel em água e ter uma taxa de dissolução intrínseca de 3 a 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{s}$. Materiais solúveis em água tendo taxas de dissolução intrínseca superiores de 60 a 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{s}$ também podem ser usados, mas devem ser revestidos primeiro com uma camada de sílica hidrofóbica em uma quantidade de 100 a 300% de cobertura de superfície, como discutido em maiores detalhes abaixo. Exemplos de materiais solúveis em água incluem materiais micronizáveis tais como açúcares, tal como sacarose, polióis tais como manitol e sorbitol, polivinilpirrolidona, etil celulose, hidroxipropilmetil celulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC), lactose, e poli(óxido de etileno) (PEO), polimetacrilatos (polímeros da marca Eudragit), e combinações dos mesmos. Polímeros hidrofílicos são uma classe particularmente utilizável de materiais que podem ser usados.

[0078] A quantidade de material solúvel em água e/ou intumescível em água na etapa de misturação está em uma faixa de 0,1% em peso a 25% em peso, ou de 0,5% em peso a 13% em peso do peso total das partículas de núcleo de API e materiais de revestimento.

[0079] Partículas revestidas com o material solúvel em água e/ou intumescível em água podem ser opcionalmente revestidas a seco com sílica hidrofóbica para um SAC de 100% a 400% para diminuir a taxa de dissolução do API. Esta opção é especialmente benéfica para materiais de revestimento que dissolvem e/ou intumescem para mascarar rapidamente o sabor do API. Revestimento a seco com sílica hidrofóbica pode produzir um umedecimento pobre, mas ainda uma partícula solúvel.

[0080] As partículas de sílica usadas para o revestimento a seco incluem sílica hidrofóbica ou sílica hidrofobicamente tratada. Exemplos incluem sílica Aerosil R972 (Degussa), sílica CAB-O-SIL EH-5 (Cabot), sílica OX-50 (Degussa), COSMO55 (Catalyst & Chemical Ind. Co. Ltd (Japan)), sílica hidrofílica P-500 (Catalyst & Chemical Ind. Co. Ltd (Japan)) e sílica TS5 (Cabot). Em algumas modalidades, mais do que um tipo de sílica pode ser usado em combinação. Por exemplo, TS5 e Aerosil R972 podem ser usadas juntas para revestir as partículas de núcleo de API.

[0081] O revestimento a seco com sílica pode ser realizado por qualquer dispositivo apropriado conhecido pelos versados na técnica. Dispositivos apropriados incluem, mas não estão limitados a, Comil (U3 Quadro Comil of Quadro Pennsylvania, U.S.), LabRAM (Resodyne Minnesota, U.S.), Revestidor de Impacto Auxiliado Magneticamente (MAIC, Aveka Minnesota, U.S.) e Moinho de Energia Fluida (FEM, Qualification Micronizer of Sturtevant Massachusetts U.S.) O FEM é capaz de moer e revestir a seco simultaneamente as partículas para alcançar tamanhos de partículas que são iguais a ou menores do que 50% do tamanho de partícula inicial se partículas menores são desejadas. O revestimento das partículas

pode ser realizado em um tempo relativamente curto usando tal equipamento, por exemplo, 100 gramas de partículas de núcleo de API revestidas podem ser revestidas a seco em 5 a 10 minutos usando um LabRAM.

[0082] O polímero insolúvel em água está também na forma de partícula, com um tamanho de partícula médio em uma faixa de 1 μm a 20 μm , de 5 μm a 12 μm ou de 5 a 6 μm . O polímero insolúvel em água é deformável sob tensão mecânica, temperatura elevada ou uma combinação dos mesmos e desse modo é selecionado para ter um módulo de Young de não maior do que 420 MPa, ou não maior do que 200 MPa, ou não maior do que 100 MPa, como medido a 20°C. Alternativamente, a deformabilidade deve ser equivalente a um módulo de Young de não maior do que 420 MPa ou não maior do que 200 MPa, ou não maior do que 100 MPa, como medido a 20°C, quando medido a temperaturas elevadas ou reduzidas realmente usadas para o processamento. Desse modo, é contemplado, por exemplo, que temperaturas de processamento elevadas podem ser empregadas para amaciar o polímero insolúvel em água para deformação ou que uma combinação de amaciamento em temperatura elevada e tensão mecânica pode ser empregada.

[0083] O polímero insolúvel em água pode ser selecionado dentre polímeros micronizados facilmente deformáveis. O polímero insolúvel em água pode ser selecionado dentre o grupo consistindo de polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, cera de carnaúba, cera de mamona, cera de poliamida, e combinações dos mesmos.

[0084] A camada solúvel em água deve ter uma difusividade de API na faixa de 0 a $20 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$ ou mais preferível 5 a $15 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$. Os revestimentos resultam em um retardo ou redução significativa na liberação de API para o primeiro minuto de liberação ou mais preferivelmente, os primeiros dois minutos de liberação em um teste de dissolução indicativo de liberação de sabor na boca. Os revestimentos podem permitir também pelo menos 90% de liberação das partículas de núcleo de API não revestidas aos

30 minutos em um teste de dissolução USP padrão indicativo de dissolução no trato GI. Especificamente, nos primeiros 60 segundos, a liberação da amostra de teste consistindo de partículas revestidas é quase interrompida pelo revestimento, com menos do que 0,1% de droga dissolvendo em um teste de dissolução indicativo de liberação de sabor na boca, mais preferivelmente, menos do que 0,01% de droga dissolvendo em um teste de dissolução indicativo de liberação de sabor na boca. Assim, em algumas modalidades menos do que cerca de 1% de droga dissolve em um teste de dissolução indicativo de liberação de sabor na boca aos 120 segundos, mais preferivelmente menos do que 0,5%, como comparado com a liberação de uma amostra de teste de partículas de droga não revestidas de tamanho comparável.

[0085] O mascaramento do sabor bem sucedido pode ser alcançado retardando significativamente ou quase interrompendo a liberação, ele não deve ser prejudicial à liberação de droga no trato GI. Por esse motivo, o revestimento é tal que ele não pode impactar significativamente os perfis de liberação além dos primeiros 5 minutos de modo que a quantidade de droga liberada é pelo menos 90% da que seria liberada de uma mostra de teste de partículas de droga não revestidas de tamanho comparável em um teste de dissolução USP indicativo de dissolução no trato GI, mais preferivelmente, pelo menos 95%, e ainda mais preferivelmente, pelo menos 99% da que seria liberada de uma amostra de teste de partículas de droga não revestidas de tamanho comparável em um teste de dissolução USP indicativo de dissolução no trato GI.

[0086] O número de partículas de polímero insolúveis em água deve ser muito maior do que o número de partículas solúveis e/ou intumescíveis em água; especificamente, não contando sílica como um aditivo, o número de partículas insolúveis em água pode ser 10 a 1.000 vezes o número de partículas de todos os outros aditivos de revestimento ou mais preferivelmente

na faixa de 20 a 100 vezes o número de partículas de todos os outros aditivos de revestimento. Em algumas modalidades, a razão do número de partículas entre as partículas solúveis e/ou intumescíveis em água e das partículas de polímero insolúveis em água da etapa de mistura está em uma faixa de 1:10 a 1:100, ou em uma faixa de 1:20 a 1:80. A quantidade de partículas de polímero insolúveis em água empregada na etapa de mistura está na faixa de 0% em peso a 50% em peso, 10% em peso a 50% em peso ou de 5% em peso a 25% em peso do peso total das partículas de núcleo e revestimento.

[0087] A razão do número de partículas entre as partículas de núcleo de API e as partículas usadas para revestir as partículas de núcleo de API usadas na etapa de mistura pode ser ajustada com base no tamanho das partículas. Falando geralmente, uma cobertura da superfície das partículas de núcleo de API com as partículas de revestimento de pelo menos 90 a 100%, mais preferivelmente 100 a 200%, deve ser alcançada. A cobertura teórica das partículas de núcleo de API pode ser calculada com base nos tamanhos de partícula, assumindo que as partículas são esféricas e uniformes em tamanho. Para alcançar uma cobertura teórica da superfície de 100% das partículas de núcleo de API, a quantidade de partículas de revestimento necessárias pode ser calculada. Os versados na técnica podem ajustar o cálculo quando as partículas têm formas diferentes ou não são uniformes. Em algumas modalidades, partículas de revestimento em excesso suficiente para prover uma cobertura teórica da superfície 100% a 400% podem ser usadas, até 1.000% de cobertura de superfície ainda podem ser usados sob determinadas circunstâncias. A cobertura teórica da superfície é calculada como mostrado no Exemplo 22 abaixo.

[0088] Os tamanhos médios de partícula das partículas de revestimento solúveis em água e/ou intumescíveis em água e partículas de polímero insolúveis em água pode ser selecionado para estar dentro de um fator de seis de cada uma, em que o tamanho de partícula do material de

revestimento solúvel em água e/ou intumescível em água é preferivelmente menor. Em certas modalidades, as partículas de material de revestimento solúvel e/ou intumescível em água são maiores do que as partículas de polímero insolúveis em água. A razão de tamanho das partículas de polímero insolúveis em água para as partículas de material de revestimento solúveis em água e/ou intumescíveis em água pode estar na faixa de 1:1,5 a 1:3. Isto pode evitar que as partículas maiores no revestimento se projetem para fora do revestimento. Quando as partículas solúveis e/ou intumescíveis em água se projetam para fora do revestimento, mascaramento pobre do sabor ou liberação controlada pode ser produzido porque o material solúvel em água pode dissolver muito rapidamente. Por outro lado, se as partículas solúveis e/ou intumescíveis em água são muito pequenas em relação aos polímeros insolúveis em água, as partículas não podem estar perto o suficiente da superfície do revestimento de polímero, e, por esse motivo não são capazes de dissolver rapidamente e impactam a liberação de API das partículas de núcleo de API revestidas.

[0089] Em algumas modalidades, tanto os materiais solúveis e/ou intumescíveis em água como os polímeros substancialmente insolúveis em água são polímeros deformáveis. A deformabilidade de pelo menos um dos materiais/polímeros é importante para o revestimento sem solvente da presente invenção, à medida que o material/polímero é deformado em um revestimento contínuo por tensão mecânica. Em geral, os materiais deformáveis têm uma temperatura de transição vítrea T_g que é inferior a temperatura de fusão. Polímeros termoplásticos se tornam rígidos abaixo de sua T_g , e eles se tornam macios acima de sua T_g . Polímeros deformáveis podem ser do tipo borracha e capazes de deformação elástica ou plástica sem fratura.

[0090] Em algumas modalidades, os ingredientes do revestimento são pré-unidos para assegurar o contato mais uniforme entre as partículas de

núcleo de API e as partículas de revestimento. A pré-união é empregada para produzir uma mistura completa das partículas de revestimento, isto é partículas solúveis e/ou intumescíveis em água e partículas de polímero insolúveis em água, geralmente sem atrito das partículas. Por exemplo, a pré-união pode ser alcançada usando um misturador acústico LabRAM a 100 G's durante 1 minuto, ou um tambor com rolos girado a 60 RPM durante 1 hora.

[0091] As partículas de núcleo são então misturadas com as partículas de revestimento pré-unidas, ou as partículas de revestimento podem ser adicionadas em batelada ou em etapas as partículas de núcleo. Tensão mecânica é então aplicada às partículas revestidas, por exemplo, pelo uso de uma etapa de mistura mais vigorosa. A mistura dos ingredientes na etapa de mistura é dispersa o suficiente e reveste discretamente o material de revestimento sobre as partículas de partículas de API e deforma subsequentemente o revestimento discreto sobre as partículas de núcleo de API. As colisões facilitam a fixação das partículas de revestimento não fixadas à superfície das partículas de núcleo de API. As colisões contínuas deformam as partículas de revestimento, que formarão um revestimento substancialmente contínuo sobre a superfície das partículas de núcleo de API.

[0092] A etapa de mistura para aplicar tensão mecânica pode ser realizada durante um período de cerca de 1 a cerca de 40 minutos, dependendo das características dos materiais de revestimento, do tamanho das partículas de núcleo e da carga. Em alguns casos, especialmente envolvendo partículas de núcleo finas, um período de até 4 horas pode ser usado. Os versados na técnica podem determinar uma duração apropriada para a etapa de mistura pelo monitoramento do tamanho das partículas de API revestidas a seco usando imagens SEM de amostras tiradas em vários momentos durante o processo. Em algumas modalidades, as partículas de revestimento podem ser adicionadas de um modo em etapas às partículas de núcleo de API enquanto os ingredientes estão sendo misturados. Em uma

modalidade, as partículas de revestimento são adicionadas em três bateladas iguais, em intervalos iguais, em vez de adicionar todas as partículas de revestimento nas partículas de núcleo de API de uma vez. A adição em etapas dos materiais de revestimento torna possível deformar cada camada de revestimento individualmente em vez de deformar só a camada externa.

[0093] Em uma modalidade, a misturação é realizada por vibração de alta energia. Vibração pode ser descrita pelo número de intensidade de vibração onde o número de intensidade é a aceleração do vaso de misturação dividido por $9,81\text{m/s}^2$. Números de intensidade entre 10 a 100 são apropriados para a presente invenção. Partículas grosseiras exigem números inferiores de intensidade, enquanto o uso de números de intensidade que são muito grandes causará o rompimento do API. Partículas mais finas exigem números de intensidade altos de até 100. A vibração junto com tamanho/densidade de partícula determinará a energia de colisão, que quando alta o suficiente deformará os polímeros. A energia de colisão pode ser aumentada pela adição de meios densos tais como glóbulos de vidro, zircônia, ou aço, ou materiais grosseiros tal como sacarose. Isto é especialmente importante no revestimento de API's com tamanhos de partícula menores do que $100\text{ }\mu\text{m}$. Por exemplo, os ingredientes podem ser colocados em uma câmara de misturação, que é então agitada. A agitação faz com que as partículas colidam em alta velocidade, o que deforma as partículas de revestimento sobre a superfície das partículas de núcleo de API para o espalhamento sobre a superfície, formando assim um revestimento substancialmente contínuo. Dispositivos capazes de prover vibração de alta energia podem ser usados na presente invenção. Pela variação da aceleração do vaso de misturação, o indivíduo pode alcançar o número de intensidade desejado.

[0094] Em outra modalidade, a misturação é realizada por misturação acústica usando energia acústica de baixa frequência, alta intensidade transferida para a câmara de misturação pela propagação de ondas de pressão

acústica dentro da câmara de misturação. Números de intensidade de vibração na faixa de 10 a 100 são apropriados com uma frequência de cerca de 60Hz. A misturação acústica tem a vantagem de não ter fluxo em bruto e a misturação ocorre em uma microescala através do volume de misturação. Em um dispositivo de misturação típico, um acionador mecânico de oscilação cria movimento em um sistema mecânico compreendido de placas engenheiradas, pesos e molas excêntricas. Esta energia é então transferida acusticamente para os ingredientes da etapa de misturação na câmara de misturação. O sistema pode ser operado em ressonância.

[0095] Dispositivos exemplares para a misturação incluem o misturador ResonantAcoustic®, o Sonic Mixer 2L ou 20L, Design Integrated Technology, Inc. e o misturador Uni-ciclone; UM 113S, ou maior, UM 125; fabricado pela Japan Unix Company, Tokyo. Por exemplo, em um LabRAM, a etapa de misturação provê um meio altamente eficiente de transferir energia mecânica através de ondas de pressão acústica diretamente para os ingredientes na etapa de misturação. A ressonância é alcançada combinando os parâmetros operacionais do misturador com as propriedades e características dos materiais a serem misturados. Em geral, qualquer dispositivo que permita um número suficiente de colisões com a intensidade apropriada de modo que a deformação do polímero possa acontecer sem atrito significativo do API ou hospedeiro a ser revestido, pode ser usado.

[0096] O dispositivo, condições operacionais, tempo de processamento, e a polidispersidade dos APIs a serem revestidos podem ser selecionados pelos versados na técnica de modo que; (a) o revestimento é uniforme e deformado suficientemente, e (b) o processo não leve ao atrito significativo das partículas de núcleo. Em um processo selecionado, o polímero insolúvel em água deve ser disperso ao longo da superfície do API e subsequentemente mecanicamente deformado, por exemplo, por tombamento, vibração, ou impactação em um misturador ou moinho apropriado provento

tensão suficiente devido a impactações a fim de resultar na deformação do polímero. A tensão pode resultar das interações mecânicas das próprias partículas, meio de impactação, da parede do vaso e/ou outras partes do misturador tais como uma lâmina ou impulsor. O equipamento apropriado pode causar impactações pelas partículas, meio, ou geometria do vaso com velocidades relativas de cerca de 1 a 10 m/s, ou cerca de 1 a 5 m/s. Tais velocidades de impacto podem não ser facilmente medidas, mas podem ser estimadas por simulação em computador.

[0097] Alternativamente, o efeito de processamento pode ser quantificado via o desempenho do produto revestido de várias outras maneiras. A intensidade de mistura deve ser alta o suficiente de modo que o polímero irá deformar, mas não é excessiva a fim de romper ou criar atrito nas partículas hospedeiras ou na camada de revestimento que já está deformada e bem espalhada. O atrito pode ser determinado pela presença de, ou e aumento de finos como medido em um analisador de tamanho de partícula ou identificado por um aumento na liberação do API revestido com tempos de processamento prolongados em comparação a um tempo de processamento ideal. Mais especificamente, o tamanho médio dos pós farmacêuticos revestidos é esperado como sendo cerca o mesmo ou maior do que os pós originais não revestidos, por exemplo, o tamanho médio de partícula das partículas revestidas após o processo é tipicamente não menor do que 90% do tamanho de partícula original; e mais preferivelmente, não menor do que 95% do tamanho de partícula original.

[0098] Embora a redução de tamanho indique um processo que pode não estar funcionando bem, ela não pode assegurar por si mesma que o polímero de revestimento insolúvel está suficientemente deformado e bem espalhado ou que a camada deformada não está danificada pelo processamento excessivo. O teste do material bem revestido devido a um processo selecionado ou equipamento é a capacidade para alcançar as

características de dissolução desejadas de dissolução quase interrompida inicialmente enquanto alcançando dissolução quase comparável à do pó não revestido em 30 minutos. A qualidade do revestimento conferida pelo dispositivo de processamento pode ser avaliada também de outras formas, tais como aquelas exemplificadas nos Exemplos 24-25 abaixo. Primeiro como ilustrado no Exemplo 24, o uso de Rodos/Helos na determinação de tamanho de partícula pode indicar se o revestimento está bem deformado. Quando o polímero insolúvel é apenas discretamente ou frouxamente fixado, tais medições mostram a presença de finos devido ao destacamento das partículas revestidas causado por uma força de dispersão exercida pelo dispositivo Rodos. Por outro lado, se o revestimento é bem deformado pelo processo, uma presença significativa de finos não é encontrada nas medições de tamanho de partícula no Rodos/Helos. As partículas revestidas também podem ser analisadas para medir sua área de superfície efetiva como mostrado no Exemplo 25. Revestimentos preparados usando intensidade insuficiente e/ou tempo de processamento insuficiente são previstos de serem discretos e exibirão área de superfície superior à dos revestimentos bem deformados indicando intensidade e/ou tempo de processamento apropriado. Além disso, se o tempo de processamento é muito longo, é esperado que a área de superfície aumente a partir de um nível ideal, sugerindo atrito e/ou danos da camada de revestimento.

[0099] Em algumas modalidades, os ingredientes da etapa de mistura compreendem também meios de partículas para aumentar o número de colisões ou a intensidade das colisões. Os meios de partículas podem ser selecionados dentre o grupo consistindo de partículas inorgânicas, glóbulos de vidro, glóbulos cerâmicos, glóbulos de metal tais como glóbulos de aço inoxidável, sais, açúcares, ágata, e combinações dos mesmos. Em geral, qualquer material com densidade igual a ou superior a densidade do API pode ser usado como meio. Os tamanhos e tipos de meio são

selecionados tipicamente para evitar atrito excessivo e para deformar suficientemente o polímero. Qualquer partícula com uma densidade de pelo menos cerca de 1,6 g/ml pode ser empregada.

[00100] Em algumas modalidades, a presença de meios de partículas melhora a formação de um revestimento de polímero substancialmente contínuo sobre as partículas de núcleo de API que podem levar a um mascaramento de sabor melhor. Os meios de partículas têm preferivelmente um tamanho de partícula médio significativamente diferente das partículas de núcleo de API, com uma razão típica de tamanhos de partícula médios estando entre 3:1 a 25:1, preferivelmente de 3:1 a 10:1. Os meios de partículas ou as partículas de núcleo de API podem ser selecionados para serem as maiores das partículas nas diferentes modalidades da invenção. A razão entre o número de partículas de núcleo de API e o número de meios de partículas nos ingredientes da etapa de mistura pode estar em uma faixa de 1:30 a 1:300, mais preferivelmente em uma faixa de 1:50 a 1:200. Após a mistura dos ingredientes, os meios de partículas podem ser separados das partículas de núcleo de API revestidas por peneiramento com base em sua diferença no tamanho de partícula. O uso de diferentes tamanhos de meios de partículas e partículas de núcleo de API torna a separação eficiente e simples. Um nanorrevestimento, aplicado via revestimento a seco de nanossílica ou um material substancialmente equivalente em uma etapa de pós-processamento facilita esta separação.

[00101] Como uma alternativa ao uso de meios de partículas, dois tamanhos diferentes de partículas de núcleo de API podem ser empregados no processo. Por exemplo, uma combinação de partículas de núcleo de API tendo um tamanho de partícula médio em média volumétrica na faixa de 300 µm a 500 µm e partículas de núcleo de API com um tamanho de partícula médio em média volumétrica na faixa de 30 µm a 100 µm pode ser empregada. Ambos os tamanhos de partículas de núcleo de API podem compreender o

mesmo API. As partículas revestidas podem ser subsequentemente separadas, por exemplo, por peneiramento, com base em suas diferenças no tamanho. Em ainda outra modalidade, uma distribuição de tamanho polidispersada de partículas de API contendo partículas na faixa de 30 a 500 μm pode ser usada.

[00102] Opcionalmente, em algumas modalidades, o método da presente invenção pode empregar uma etapa de cura usando tratamento térmico. A etapa de cura é realizada em uma temperatura elevada. A temperatura de cura T_c é dependente da temperatura de transição vítrea T_g ou temperatura de amaciamento T_s do polímero. Geralmente, T_c é 5 a 40°C superior, preferivelmente 10 a 30°C superior, mais preferivelmente 10 a 20°C do que a T_g ou T_s . O tempo de cura varia tipicamente de meia à uma hora dependendo da diferença entre T_c e T_g , com diferenças maiores exigindo tempo de cura mais curto. Em uma modalidade, a cura pode ser realizada em uma fornalha aquecida enquanto as partículas de API revestidas são intermitentemente agitadas.

[00103] Certos tipos de partículas de núcleo de API revestidas podem sofrer de adesão e formação de bolo durante o armazenamento. Para evitar isso, a presente invenção pode compreender outra etapa de revestimento a seco das partículas de núcleo de API revestidas com sílica, que pode auxiliar também a dispersão na boca. A sílica pode ser a mesma sílica descrita acima. Em uma modalidade, as partículas de núcleo de API revestidas são misturadas com uma quantidade suficiente de partículas de sílica para prover pelo menos 100% de cobertura de superfície, por exemplo, 1% em peso de partículas de sílica tal como sílica fumigada Aerosil R972 para melhorar a capacidade de fluxo da partícula de núcleo de API revestida. Uma quantidade de sílica em uma faixa de 0,1 a 2% em peso; ou uma quantidade suficiente para prover uma cobertura da área de superfície de cerca de 20 a cerca de 100% pode ser usada. O revestimento de sílica pode ser aplicado usando um LabRAM a 50G's durante 30 segundos ou simplesmente unindo as partículas de núcleo de

API revestidas com as partículas de sílica.

[00104] As partículas de núcleo de API revestidas têm o sabor do API mascarado para permitir a facilidade de engolir ou mesmo mastigação pelos pacientes. O API é liberado ainda das partículas de núcleo de API revestidas em tempo relativamente curto. Um Teste de Dissolução USP pode ser usado para verificar a liberação do API das partículas de núcleo de API revestidas. O teste de dissolução emprega um meio de solução tampão de fosfato, pH 7,2 com 0,4 g/L de dodecil sulfato de sódio (SDS, usado par assegurar o umedecimento dos pós) a 37°C e é realizado em um Aparelho USP II (pás) girando a 50 RPM. O percentual de ingrediente farmacêuticamente ativo que é dissolvido é medido ao longo do tempo. As partículas de núcleo de API revestidas podem liberar o API em 30 minutos ou menos como medido no teste de dissolução USP, ou em 20 minutos ou menos como medido no teste de dissolução USP.

[00105] O processo da presente invenção é um método sem solvente para produzir um revestimento de polímero substancialmente contínuo sobre a superfície das partículas de núcleo de API. As partículas de núcleo de API revestidas estão fluindo bem e podem ser tornadas substancialmente ou completamente sem sabor sem afetar significativamente a biodisponibilidade do ingrediente ativo. As partículas de núcleo de API revestidas não têm que sofrer com aglomeração significativa ou tempos de secagem longos que estão tipicamente associados com métodos de revestimento com base em solvente. Além disso, a invenção oferece uma redução substancial no tempo de processamento e atrito minimizado das partículas de núcleo de API, sem impactar significativamente as propriedades de fluxo do pó, capacidade de mascaramento de sabor ou biodisponibilidade. Quando as propriedades de fluxo não são suficientes, a aplicação do revestimento de nanossílica como descrito acima pode ser empregada para melhorar ainda as propriedades de fluxo.

[00106] A invenção será agora ilustrada ainda pelos exemplos não limitativos seguintes.

EXEMPLOS

Exemplo 1

[00107] Um polímero deformável, cera de polietileno (PE) tendo um tamanho de partícula de 5,5 μm , foram usados para revestir ácido ascórbico. A menos que especificado em contrário, esta mesma cera PE foi usada nos outros exemplos dados abaixo. A cera de polietileno tinha um módulo de Young de 200 MPa e foi unida com ácido ascórbico com uma carga de 10% em peso. O pó foi processado usando um moinho de energia fluida (FEM) com pressões de moagem de 137,8 kPa (20 psi) e 206,8 kPa (30 psi). A Figura 1 mostra o perfil de dissolução do ácido ascórbico revestido com cera de polietileno sob várias condições. A taxa de dissolução de ácido ascórbico diminuiu significativamente quando revestido com cera de polietileno a uma pressão de moagem de 137,8 kPa (20 psi) e diminuiu ainda a 206,8 kPa (30 psi). Este exemplo demonstra que a cera de polietileno deformada e espalhada como ácido ascórbico foi moída no FEM. Pressões superiores de moagem facilitam ainda o processo de deformação devido a sua correlação com velocidades superiores de partícula e forças superiores de impacto entre as partículas. A Figura 1 também mostra que a cura do revestimento de polímero após a etapa de moagem reduz significativamente a taxa de dissolução de ácido ascórbico já que ela cria novas superfícies de droga. A presente invenção resolve este problema evitando ou minimizando a criação de novas superfícies de droga durante as etapas de mistura e/ou revestimento do processo.

Exemplo 2

[00108] Um polímero ceroso deformável, cera de carnaúba, foram usados para revestir ácido ascórbico em um FEM. A cera de carnaúba tinha um tamanho de partícula médio de 15 μm e um módulo de Young inferior ao

da cera de polietileno (<200MPa). Ácido ascórbico com três diferentes tamanhos de partícula médio em média volumétrica (341 μm , 192 μm , e 93 μm) foi comoído com 10% em peso de cera de carnaúba em três pressões diferentes (68,9, 137,8 e 206,8 kPa (10, 20, e 30 psi)). A Tabela 1 mostra os resultados do revestimento. Pressões altas de moagem promoveram colisões de partícula em alta velocidade e produziram um espalhamento melhor do polímero ao longo da superfície das partículas de núcleo de API, assim como, diminuíram o tamanho das partículas revestidas.

Tabela 1: Revestimento com cera de carnaúba com diferentes pressões de moagem.

Tamanho inicial de Partícula (d50, μm)	Pressão de moagem	Tamanho Final de Partícula (d50, μm)	% de Aumento na Área de Superfície ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	Taxa de dissolução 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
93	0	93	0	9,16
	10	75,17	24	0,627
	20	29,85	212	0,586
	30	12,84	624	0,269

* Cálculo teórico com base no d50

[00109] Foi observado também que o revestimento de polímero melhorou com tamanhos iniciais de partículas menores, ver Tabela 1. Este efeito não pode ser atribuído a extensão de rompimento das partículas de ácido ascórbico ou ao aumento na área de superfície (à medida que as partículas romperam, novas superfícies foram expostas que devem ser revestidas). Como visto a partir do percentual de aumento na área de superfície, tamanhos iniciais de partículas menores exigiram realmente menos superfícies criadas recentemente a serem revestidas.

[00110] A qualidade do revestimento da partícula foi influenciada por dois fatores: o primeiro fator sendo o número de partículas interagindo e colidindo; o segundo fator sendo os tamanhos iniciais das partículas de

núcleo. Já que o revestimento é realizado através da colisão de partículas no moinho, mais colisões de partículas resultaram em um melhor revestimento. Como esperado, partículas de núcleo grandes exigiram quantidades menores de material de revestimento para revestir completamente as partículas em comparação com as partículas de núcleo com o mesmo peso com tamanho menor.

Exemplo 3

[00111] Ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 344 μm foi revestido com 10% em peso de cera PE (tamanho de partícula médio 5,5 μm) usando o LabRAM a 50 G's durante vários tempos de processamento. A Figura 3 mostra que a dissolução alcança uma taxa mínima aos 30 minutos de tempo de processamento, correspondendo ao melhor revestimento (Figura 4A). Outra misturação além dos 30 minutos aumentou a taxa de dissolução. A imagem SEM da Figura 4B revela que o "superprocessamento" ou processamento em tempos maiores do que 30 minutos fizeram com que a camada de polímero se desgastasse ou fosse corroída. Este "superprocessamento" pode ser devido a algum atrito/rompimento, que podem ser evitados usando intensidades inferiores de misturação.

Exemplo 4

[00112] Várias quantidades de cera PE (tamanho de partícula médio 5,5 μm) foram revestidas sobre ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 344 μm usando um LabRAM a 100 G's durante 30 minutos (Figura 5). O teste de dissolução mostrou um melhoramento significativo quando a carga de cera de polietileno foi aumentada de 10% em peso para 25% em peso. Apenas outro melhoramento mínimo foi observado pelo aumento da carga de PE de 25% em peso para 50% em peso. O melhoramento adicional no revestimento (isto é, uma redução na taxa de dissolução) foi alcançado com a cura. As amostras curadas

mostraram dissolução muito lenta e uma quantidade mínima de ácido ascórbico dissolvido em 1 minuto.

Exemplo 5

[00113] Ácido ascórbico com vários tamanhos de partículas foi revestido com cera PE usando um LabRAM, como mostrado na Figura 6. Foi observado que a dissolução do ácido ascórbico foi controlada pela cobertura de uma cera PE para uma ampla faixa de tamanhos de partículas de núcleo de API (23 a 344 μ m). Aqui, a eficiência de dissolução é uma medida de o quanto rápido o API é dissolvido. Uma eficiência de dissolução de 0% corresponde a uma interrupção completa da dissolução e uma eficiência de dissolução de 100% corresponde à dissolução instantânea.

Exemplo 6

[00114] A cera PE foi adicionada em etapas as partículas de núcleo de ácido ascórbico (AA) tendo um tamanho de partícula médio em média volumétrica maior do que 250 μ m (AA >250). Em cada etapa, 8,3% de cera PE foram adicionados as partículas de ácido ascórbico seguido por misturação acústica com LabRAM durante 10 minutos a 40 G's. Este processo foi repetido 3 vezes para alcançar uma carga total de polímero de 25%. O ácido ascórbico revestido em etapas foi curado a 110°C durante 20 minutos. O perfil de dissolução mostrou que o revestimento em etapas diminuiu significativamente a dissolução de ácido ascórbico em comparação com um processo similar que adiciona toda a cera PE de uma vez como mostrado na Figura 7. Esta observação indicou que a adição em etapas de partículas de revestimento pode ser mais efetiva para o mascaramento do sabor do que adição em batelada. A adição em etapas permite a deformação de cada camada em vez de apenas na camada exterior. Isto sugere que uma cobertura de superfície de 100% deve ser adicionada em cada etapa da adição em etapas. A cura da camada de polímero proveu outra pequena redução na taxa de dissolução como mostrado na Figura 7.

Exemplo 7

[00115] Ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 362 μm foi revestido com 25% em peso de cera PE tanto na ausência de, como na presença de meios de partículas (Figura 8). Uma taxa de dissolução significativamente inferior de ácido ascórbico foi observada quando ele foi revestido na presença de ou glóbulos de vidro ou partículas adicionais menores de ácido ascórbico (tamanho de partícula médio em média volumétrica 54 μm). O último processo produziu um revestimento que quase interrompeu a dissolução de ácido ascórbico até 5 minutos para ambos os tamanhos das partículas de ácido ascórbico usadas no processo. Efeitos similares foram observados também quando o revestimento foi realizado com partículas médias tais como glóbulos de vidro com tamanhos diferentes das partículas de ácido ascórbico.

[00116] Estes experimentos criaram um excelente revestimento de polímero sobre as partículas de núcleo de API que quase interromperam a dissolução do API. A natureza física da camada de polímero foi afetada também pela presença dos meios de partículas. Quando nenhum meio de partícula estava presente, ou partículas grosseiras de ácido ascórbico (Figuras 9A e 9B) ou partículas finas de ácido ascórbico (Figuras 11 A e 1 IB) foram revestidas com camadas discretas de polímero. No entanto, quando meios de partículas foram usadas no processo de revestimento, tanto as partículas grosseiras de ácido ascórbico (Figuras 10A e 10B) como as partículas finas de ácido ascórbico (Figuras 12A e 12B) foram revestidas como camadas de polímero contínuas. A camada de polímero contínua pode ser uma camada de topo contínua com várias camadas discretas abaixo da mesma (Figura 13).

Exemplo 8

[00117] Para ilustrar o impacto da quantidade de meios de partículas no processo de revestimento, partículas de ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 362 μm foram revestidas na

presença de partículas de ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 55 μm usando 25% em peso de cera PE. Razões das partículas grosseiras para partículas finas de cerca de 1:100 proveram os melhores resultados (Figura 14). A razão pode representar um equilíbrio entre o número de colisões de partículas e as forças de colisão.

Exemplo 9

[00118] Para obter um revestimento de polímero que não apenas interrompe a dissolução do API durante um curto período de tempo (mascaramento do sabor), mas também provê liberação total do API em tempos mais longos de até 30 minutos (biodisponibilidade), o polímero hidrofílico de hidroxipropil celulose (HPC) foi usado junto com a cera PE hidrofóbica para revestir as partículas de ácido ascórbico. Ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 372 μm foi revestido com 25% em peso de cera PE e várias, mas pequenas quantidades de HPC com um tamanho de partícula médio de 13 μm . A camada de polímero resultante continha partículas de HPC solúveis em água e PE insolúvel em água na camada de polímero contínua. A Figura 15 mostra que para os primeiros 60 segundos, a taxa de dissolução foi a mesma para todas as formulações com ou sem HPC. No entanto, após 60 segundos, a taxa de dissolução aumentou com quantidades aumentadas de HPC. O presente exemplo ilustra que após um tempo de retardamento de 60 segundos para o HPC umedecer e dissolver, a taxa de dissolução aumentou devido à área de superfície exposta pelo HPC dissolvido. Esta formulação de revestimento é capaz de interromper quase completamente a dissolução de ácido ascórbico durante o período de retardamento, e provendo dissolução quase completa de ácido ascórbico dentro de 5 minutos.

Exemplo 10

[00119] Ibuprofeno com um tamanho de partícula médio em média volumétrica (d_{50}) de 87 μm ($d_{10} = 45 \mu\text{m}$, $d_{50} = 87 \mu\text{m}$, $d_{90} = 177 \mu\text{m}$) foi

revestido em um LabRAM a 100 G's durante 30 minutos com 12,5% em peso de cera PE (tamanho de partícula médio 5,5 μm) na presença de 36% em peso de sacarose com um tamanho de partícula médio de 402 μm . Isto corresponde a uma razão de número de partícula de cerca de 200 entre ibuprofeno e sacarose. Várias quantidades de HPC (0% em peso, 0,5% em peso, ou 2,9% em peso) foram adicionadas para permitir a liberação completa do API. Os perfis de dissolução são mostrados na Figura 16. A formulação com 0% HPC produziu excelente mascaramento de sabor sem nenhuma sensação amarga ou queimação na garganta, mas menos do que 2% do API foi dissolvido em 2 minutos. Com 0,5% em peso de HPC adicionados, as partículas e ibuprofeno revestidas exibiram excelente mascaramento de sabor com uma taxa de dissolução melhorada para uma liberação de 90% do API em 2 minutos. Com 2,9% em peso de HPC, o sabor do ibuprofeno foi mascarado apenas até 30 segundos e o teste de dissolução mostrou 100% de API liberado em 2 minutos.

[00120] Partículas de Ibuprofeno revestidas com uma formulação de 12,5% em peso de PE e 0,5% em peso de HPC foram então misturadas com 1% em peso de sílica Aerosil R972 a fim de melhorar a capacidade de fluxo da formulação farmacêutica com sabor mascarado. O ângulo de repouso melhorou de 51,1° a 40,2°, confirmando um melhoramento significativo no fluxo de pó. Adicionalmente, o perfil de dissolução das partículas de ibuprofeno não foi afetado pela sílica.

[00121] Após os meios de partículas (sacarose) terem sido removidos, o ibuprofeno revestido foi separado ainda em frações finas e grosseiras usando uma peneira de 63 μm . Tanto as frações finas como as grosseiras foram verificadas como estando completamente sem sabor, o que mostrou que as partículas de ibuprofeno podem de fato ter o sabor mascarado ao longo de uma faixa completamente ampla de tamanhos.

Exemplo 11

[00122] Partículas de ibuprofeno com uma ampla distribuição de tamanho (alcance 1,95, $d_{10} = 24 \mu\text{m}$, $d_{50} = 70 \mu\text{m}$, $d_{90} = 160 \mu\text{m}$) foram revestidas com cera PE e partículas de HPC (12,5% em peso de PE e 0,5% em peso de HPC). Este exemplo ilustra o efeito da distribuição de tamanho das partículas de núcleo de API na eficiência de mascaramento do sabor do processo de revestimento sem solvente. Usando as mesmas condições de revestimento que as descritas no Exemplo 10, a cera PE foi adicionada em etapas, isto é, adicionando metade do material de revestimento ao ibuprofeno e meios de partículas, processando durante 30 minutos e então adicionando a segunda metade do material de revestimento durante outros 30 minutos de processamento. Esta etapa de adição de cera PE permitiu que o sabor do ibuprofeno fosse bem mascarado. O ibuprofeno foi então separado em 5 frações por peneiramento (<38 , 38 a 63, 63 a 90, 90 a 125, >125). Os testes de sabor indicaram que o sabor foi bem mascarado em todas as frações de todos os tamanhos exceto para a fração mais fina.

[00123] Partículas de ibuprofeno com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de $41 \mu\text{m}$ (ibu-41) foram revestidas pelo mesmo procedimento do Exemplo 10. Ibuprofeno foi revestido em um LabRAM com 25% em peso de cera PE (tamanho de partícula médio $5,5 \mu\text{m}$) na presença de 31% em peso de sacarose ($d_{50} 235 \mu\text{m}$). Isto corresponde a uma razão de número de partícula de cerca de 200 entre ibuprofeno e sacarose. Os resultados da dissolução são mostrados na Figura 17. A formulação com 0% de HPC resultou em um excelente mascaramento de sabor sem nenhum sabor amargo ou queimação na garganta. No entanto, a dissolução foi extremamente lenta com uma liberação de API menor do que 1,5% em 2 minutos e menor do que 20% em três horas. A adição de 0,5% em peso de HPC na formulação resultou em um sabor levemente amargo e uma leve, mas queimação na garganta observável. No entanto, a dissolução ainda foi lenta e incompleta liberando menos do que 60% de API em três horas. Isto pode ser devido ao

fato de que o tamanho do ibuprofeno é aproximadamente do tamanho do HPC (13 μm), tornando difícil incluir o HPC na camada de revestimento. HPC é conhecido por ser um polímero de dissolução relativamente rápida particularmente nestes tamanhos pequenos. Além disso, para atingir tanto o mascaramento do sabor como dissolução completa, outro tipo de aditivo pode ter que ser adicionado, ou de um tamanho menor ($\sim 5 \mu\text{m}$) ou com uma natureza de dissolução mais lenta.

Exemplo 13

[00124] As partículas de HPC foram pré-unidas com as partículas de cera PE em proporções apropriadas, com o LabRAM a 100 G's durante 1 minuto. Estes pós pré-unidos foram então adicionados às partículas de ibuprofeno e meios de partículas. O processo de revestimento foi o mesmo do Exemplo 12. A Figura 18 mostra que a pré-união pode ser usada para aumentar significativamente a liberação do ibuprofeno, no entanto a liberação completa ainda não foi alcançada em três horas. Isto pode ser devido ao fato de que as partículas de cera PE hidrofóbicas podem cobrir algumas das partículas de HPC hidrofílicas. Como um resultado, o HPC não foi capaz de produzir cavidades suficientes na camada de revestimento de polímero necessárias para alcançar a liberação completa.

[00125] Outro polímero hidrofílico, etil celulose (EC com $d_{50} = 17 \mu\text{m}$), foi usado para substituir o HPC no processo de revestimento. Partículas de ibuprofeno foram revestidas com uma mistura de cera PE e EC na presença de meios de partículas de sacarose ($d_{50} = 235 \mu\text{m}$), nas concentrações descritas na Tabela 2 abaixo. A liberação quase completa foi alcançada com todas as formulações de revestimento (Figura 19). A diferença nos perfis de dissolução entre as formulações de revestimento usando HPC e etil celulose pode ser devido pelo menos parcialmente a diferença no tamanho (HPC com $d_{50} = 13 \mu\text{m}$ e EC com $d_{50} = 17 \mu\text{m}$). As partículas de EC maiores não puderam ser facilmente cobertas pelas partículas de cera (a camada de cera é

presumida como tendo 11 μm de espessura) e, por esse motivo a liberação completa foi alcançada. Mesmo quando todas as formulações de revestimento alcançaram quase a liberação completa, apenas a carga mais baixa de EC foi capaz de mascarar adequadamente o ibuprofeno. Cargas superiores de EC permitiram a penetração mais rápida da saliva através da camada de revestimento.

Tabela 2: Formulações de revestimento que proporcionam mascaramento de sabor e liberação

% de componente	0,5% de EC	1% de EC	2,5% de EC
Ibu-41	31,1	31,1	31,1
Sacarose 235	43,7	43,7	43,7
PE	24,7	24,2	22,7
EC	0,5	1,0	2,5
Sabor	bom	pobre	pobre

[00126] Dois outros polímeros hidrofílicos: pós de lactose disponíveis comercialmente (Sorbolac 400 = 8 μm e Granulac 230 = 18 μm), foram também usados com cera PE para revestir as partículas de ibuprofeno ibu-41 (tamanho de partícula médio em média volumétrica de 41 μm). As partículas de lactose foram pré-tratadas com Aerosil R972 (sílica hidrofóbica) para diminuir o umedecimento e dissolução das partículas de lactose. O pó de lactose foi pré-tratado com sílica para uma cobertura de área de superfície de 100% ou 300% para produzir uma partícula de lactose pobremente umedecida, mas solúvel (Tabela 3). O umedecimento da lactose revestida com sílica foi qualitativamente verificado colocando uma pequena quantidade da lactose revestida em água deionizada para ver se o pó de lactose poderia umedecer e eventualmente submergir abaixo da superfície da água. Foi observado que apenas Granulac 230 pré-tratado com 100% de SAC de Aerosil R972 ofereceu capacidade de umedecimento suficiente para submergir abaixo da superfície.

Tabela 3: Concentrações de sílica R972 que produziram pós de lactose pobremente umedecidos

	Concentração de sílica para 100% de SAC	Concentração de sílica para 300% de SAC
Sorbolac 400 (8 μm)	1,17	3,51

Granulac 230(18 μm)	0,55	1,65
---------------------------------	------	------

* Todos os pós foram revestidos a seco durante 5 minutos

[00127] Lactose revestida com sílica (Sorbolac 400 com 100% de SAC, Sorbolac 400 com 300% de SAC e Granulac 230 com 300% de SAC) foi unida com cera PE para alcançar uma concentração final de lactose de 0,5% no sistema total como descrito na Tabela 4. Todas as formulações de revestimento alcançaram a liberação quase completa do API, no entanto apenas a Formulação 1, onde Sorbolac 400 foi revestido com sílica com 300% de SAC, teve o sabor bem mascarado (ver Figura 20).

Tabela 4: Formulações de revestimento com lactose revestida com sílica

Componente	Formulação 1 (100% de SAC de R972 em 8 μm)	Formulação 2 (100% de SAC de R972 em 8 μm)	Formulação 3 (100% de SAC de R972 em 8 μm)
Ibu-41	31,1	31,1	31,1
Sacarose (235)	43,7	43,7	43,7
PE	24,7	24,7	24,7
Lactose	0,5	0,5	0,5
Sabor	Bom	Pobre	Pobre

* Revestimento a 100G's durante 1 hora

Exemplo 14

[00128] O processo de misturação acústica da presente invenção não causou o rompimento ou aglomeração da partícula de núcleo de API. A distribuição de tamanho de ibuprofeno-87 (com tamanho de partícula médio em média volumétrica = 87 μm) e ibuprofeno-41 (com tamanho de partícula médio em média volumétrica = 41 μm) foi medida antes e após o revestimento (Tabela 5). O d_{10} , d_{50} , e d_{90} mostraram um aumento no tamanho de partícula, mas foi devido à adição da camada de polímero. Isto é confirmado pelas imagens SEM onde nenhuma aglomeração das partículas de API foi observada. Aqui, a formulação de revestimento para ibuprofeno-87 foi a formulação 2 na Tabela 6 e a formulação de revestimento para ibuprofeno-41 é a formulação 5 na Tabela 7.

Tabela 5: Distribuição de tamanho das partículas de API antes e após revestimento de polímero no Lab RAM

Hospedeiro	d_{10}	d_{50}	d_{90}
Ibuprofeno-87 antes do revestimento	37,54	87,22	200,56
Ibuprofeno-87	42,48	95,62	214,45

após o revestimento			
Ibuprofeno-41 antes do revestimento	14,31	40,88	86,28
Ibuprofeno-41 após o revestimento	20,41	52,17	95,85

Exemplo 15

[00129] Várias formulações foram usadas para revestir ibuprofeno-87 (Tabela 6) e ibuprofeno-41 (Tabela 7). O tempo em que 80% de ibuprofeno foram liberados foi usado como critério para a avaliação porque as formulações que mascararam melhor o sabor não permitiram necessariamente a dissolução rápida ou completa. Além disso, foi observado que a adição de sílica Aerosil R972 sobre as partículas de núcleo de API revestidas como um auxílio para o fluxo também aumentou a facilidade com que os meios de partículas (sacarose) e ibuprofeno foram separados. Aqui, sacarose é adicionada como é adicionada como meio no processo de revestimento e não é parte da formulação final.

Tabela 6: Formulações preferidas para revestir ibuprofeno-87

Componente	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Ibuprofeno*	49,9% em peso	49,8% em peso	49,8% em peso
Sacarose*	37,4% em peso	36,8% em peso	36,8% em peso
Cera PE	12,7% em peso	12,9% em peso	12,9% em peso
Aditivo solúvel/intumescível	0,0% em peso	0,5% em peso (HPC)	0,5% em peso (HPC)
Tempo de liberação de 80%	N/A	12 minutos	8 minutos
% de liberação após 3 horas	37,5%	90,3%	94,3%
Notas adicionais	---	HPC $d_{50} = 18 \mu\text{m}$	1% em peso de R972 Adicionado após o revestimento

* Ibuprofeno $d_{50} = 87 \mu\text{m}$

* Sacarose $d_{50} = 402 \mu\text{m}$

Tabela 7: Formulações preferidas para revestir ibuprofeno-41

Componente	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4	Formulação 5
Ibuprofeno*	51,2% em peso	25,7% em peso	31,1% em peso	31,1% em peso	31,1% em peso
Sacarose *	43,9% em peso	60,7% em peso	43,7% em peso	43,7% em peso	43,7% em peso
Cera PE	24,9% em peso	13,6% em peso (carnaúba)	24,7% em peso	24,7% em peso	24,7% em peso
Aditivo solúvel/intumescível	0,0% em peso	0,0% em peso	0,5% em peso	0,5% em peso	0,5% em peso

Tempo de liberação de 80%	N/A	N/A	N/A	3-4 minutos	10 minutos
% de liberação após 3 horas	18,4%	38,9%	71,0%	100%	100%
Notas adicionais	---	---	HPC foi misturado com cera PE	EC d_{50} = 17 μm	Lactose (8 μm) foi revestida com 300% de SC R972

* Ibuprofeno d_{50} = 41 μm

* Sacarose d_{50} = 235 μm

Exemplo 16

[00130] Partículas de ácido ascórbico (362 μm) foram revestidas com cera PE a 25% em peso na presença de vários tipos de meios de partículas usando um LabRAM. Todas as concentrações médias eram 25% em peso. Os meios de partículas incluíam glóbulos de aço inoxidável de 1/8 polegadas, partículas de amido de batata de 34 μm , 7 glóbulos de vidro de 5 μm , partículas de ácido ascórbico (AA) de 55 μm . As colisões de alta intensidade resultantes das esferas pesadas de aço inoxidável (1/8 de polegadas) levaram ao atrito e dissolução pobre. As observações visuais mostraram rompimento severo das partículas de ácido ascórbico de 362 μm . Por outro lado, as colisões de baixa intensidade resultantes do amido de batata macio também levaram a um revestimento pobre. Os melhores resultados foram observados com glóbulos de vidro de 75 μm , que proveram uma redução significativa no perfil de dissolução. Surpreendentemente ácido ascórbico 55 μm levou a uma dissolução ainda mais lenta e não sofreu com o problema de contaminação potencial como os glóbulos de vidro. Ver Figura 22.

Exemplo 17

[00131] Partículas de ácido ascórbico grosseiras (com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 362 μm) e partículas de ácido ascórbico fino (com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 55 μm) foram revestidas com 25% de cera PE usando LabRAM durante 30 minutos a 100 G's. Os perfis de dissolução das partículas revestidas indicaram que quando partículas grosseiras e finas foram revestidas ao mesmo tempo, resultados superiores foram alcançados em comparação a quando as partículas

grosseiras e finas foram revestidas separadamente (Figura 23).

[00132] Imagens SEM mostram que o uso do meio pode prover uma superfície contínua sem o uso de cura (Figuras 24A-24B), enquanto quando nenhuma partícula média foi adicionada, o revestimento de polímero é uma camada discreta (Figuras 25A-25B). A camada de polímero contínua diminui significativamente a taxa de dissolução e melhora o mascaramento do sabor.

[00133] Quando nenhum meio de partícula foi usado, cargas de polímero significativamente superiores foram exigidas para alcançar revestimentos de alta qualidade (362 μm AA com 50% de PE ou AA com 55 μm com 66% de PE). Este nível de carga de polímero resultou em uma diminuição na potência total da composição farmacêutica. Quando partículas grosseiras (362 μm) e finas (55 μm) de ácido ascórbico foram revestidas ao mesmo tempo, cargas inferiores de PE podem alcançar a mesma redução no tempo de dissolução (Figura 26).

Exemplo 18

[00134] Partículas grosseiras de ácido ascórbico (com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 362 μm) e partículas finas de ácido ascórbico (com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 55 μm) foram revestidas com 25% de cera PE usando um LabRAM durante 30 minutos a 100 G's. Após o revestimento as partículas grosseiras e finas foram separadas por peneiramento e os perfis de dissolução foram comparados entre as frações (Figura 27). As partículas finas e os pós não peneirados tinham o mesmo perfil de dissolução, enquanto as partículas grosseiras dissolveram muito mais lentamente do que as partículas finas e o pó não peneirado.

Exemplo 19

[00135] Partículas de ácido ascórbico com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 354 μm foram revestidas na presença de glóbulos de vidro de vários tamanhos. As partículas de ácido ascórbico foram revestidas com 0,0363 g de cera e PE por grama de ácido ascórbico, que é

equivalente a cerca de duas coberturas de superfície múltiplas usando um LabRAM durante 1 hora a 100 G's. Os meios de partículas foram removidos por peneiramento antes do teste de dissolução. Os resultados mostram que concentrações médias superiores e tamanhos de meios de partículas menores melhoraram significativamente o revestimento e diminuíram a dissolução do ácido ascórbico (Figura 28).

Exemplo 20

[00136] Ibuprofeno ($d_{10} = 24$, $d_{50} = 70$, $d_{90} = 170$) foi revestido com uma união de HPC (tamanho de partícula médio = 9 μm) e Cera PE (tamanho de partícula médio = 5,5 μm) em uma razão em peso de 4:96. 13% desta união de polímero foram revestidos sobre a superfície de ibuprofeno na presença meios de partículas de sacarose comestível de 402 μm . O polímero pode ser adicionado em uma única dose e revestido com um LabRAM a 100G's durante 30 minutos, ou a união de polímero pode ser adicionada em 2 etapas (6,5% polímero e revestido com um LabRAM a 100G's durante 15 minutos, então adicionar ou outros 6,5% de polímero e revestir com um LabRAM a 100G's durante outros 15 minutos).

[00137] O ibuprofeno revestido com união de polímero adicionada em uma única dose produziu um sabor desagradável. O pó revestido foi peneirado em 3 frações: <45, 45 a 63, 63 a 90, todas as quais tiveram o sabor mascarado pobremente. Por outro lado, ibuprofeno revestido com a união de polímero usando a adição em etapas teve o sabor bem mascarado. O pó revestido foi peneirado em 3 frações: <45, 45-63, 63-90, todas as quais tiveram o sabor bem mascarado, exceto a fração mais fina (<45). Após a remoção das partículas mais finas, o pó de ibuprofeno revestido estava completamente sem gosto. Os resultados a dissolução mostraram que as partículas mais finas tiveram a taxa inicial de dissolução mais rápida, que poderia introduzir o sabor desagradável. No entanto, as partículas mais finas também não se dissolveram completamente após 3 horas. 85% de liberação foram alcançados

aos 40, 18 e 32 minutos para frações com tamanhos < 45, 45 a 63 e 63 a 93, respectivamente (Figura 29).

Exemplo 21

[00138] Partículas de ibuprofeno com um tamanho de partícula médio em média volumétrica de 41 μm foram revestidas com cera PE (tamanho de partícula médio 5,5 μm) como o polímero hidrofóbico e vários polímeros diferentes como o polímero hidrofílico com uma carga de 96:4 (hidrofóbica para hidrofílica). As partículas de polímero hidrofílico eram HPC (9 μm), EC (17 μm), lactose (8 μm) revestidos a seco com Aerosil R972, e lactose (18 μm) revestida a seco com Aerosil R972. As formulações de revestimento com diferentes polímeros hidrofílicos foram todas capazes de mascarar o sabor do ibuprofeno, enquanto ainda alcançando liberação rápida. As partículas de polímero hidrofílico com tamanhos maiores ofereceram uma dissolução levemente melhor do que as de tamanhos menores (Figura 30).

Exemplo 22

[00139] A fim de determinar o efeito do teor de polímero na espessura da camada de revestimento após o processamento, frações de peneiras de 45 μm a 63 μm , 90 μm a 125 μm , 150 μm a 250 μm , 425 μm a 500 μm , e 45 μm a 500 μm de ácido ascórbico foram misturadas com várias quantidades de cera PE 0 a 30% em peso) e processadas de acordo com as condições na Tabela 8. As condições de processamento da Tabela 2 não são otimizadas, mas oferecem uma base para entender o efeito do teor de polímero na espessura final do revestimento. Nos experimentos onde glóbulos de vidro são usadas, elas foram peneiradas antes da medição.

Tabela 8 - Frações da peneira e estatísticas de tamanho correspondentes para ácido ascórbico, glóbulos de vidro, e cera PE

Fração da Peneira Ácido ascórbico	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
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

Glóbulos de vidro			
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

Tabela 9 - Condições de processamento

Ácido Ascórbico	Média	Razão de massa de hospedeiro:meio	Intensidade (g)	Tempo de Processamento (min.)
425 μm - 500 μm	Glóbulos de vidro de 47,7 μm	3:1	100	20
150 μm - 250 μm	-	-	100	60
90 μm - 125 μm	-	-	100	240
45 μm - 63 μm	Glóbulos de vidro de 662,6 μm	1:2	100	240
45 μm - 500 μm	-	-	100	60

[00140] A distribuição de tamanho de partícula de fração em massa e correspondendo as estatísticas (x_{10} , x_{50} , e x_{90}) para vários tamanhos de ácido ascórbico revestido com 0~30% em peso são mostrados na Figuras 31-32. As distribuições de tamanho determinadas por difração de laser não mostram aspectos óbvios de rompimento ou aglomeração de partículas. Adicionalmente todos os x_{10} , x_{50} , e x_{90} crescem linearmente com o teor de polímero confirmando também que não existe aglomeração ou pegajosidade das partículas finas com as grosseiras. Existe um pouco de espalhamento nas medições de tamanho para ácido ascórbico 425 μm a 500 μm porque o tamanho de partícula estava próximo ao limite de detecção superior do analisador de tamanho de partícula. A fim de estimar a espessura do polímero, que é necessária a partir de uma perspectiva de projeto, a ideia da cobertura da superfície foi usada. O número de partículas de revestimento necessárias para cobrir a superfície de um hospedeiro com uma monocamada pode ser estimado a partir de geometria simples. Já que a área seccional transversal das partículas de revestimento deve ocupar a área de superfície do hospedeiro em camadas com as partículas de revestimento, o número partículas de cera PE necessário para formar uma monocamada de ácido ascórbico é dado pela equação Eq. (2),

$$N = \frac{24(l_{AA} + d_{PE})^2}{\pi d_{PE}^2} \quad (2)$$

onde l é o comprimento lateral de uma partícula cúbica de ácido ascórbico, e d_{PE} é o diâmetro de cera PE que é assumido como sendo esférico. Já que N dá o número de partículas para revestir uma monocamada (isto é, uma cobertura de superfície), o número de camadas ou coberturas múltiplas de SC que pode ser teoricamente formado por uma dada massa de cera PE e ácido ascórbico é dado pela Eq. (3),

$$SC = \left(\frac{wt\%_{PE}}{wt\%_{AA}} \right) \left(\frac{l^2_{AAPAA}}{N \frac{\pi}{6} d^2_{pePpe}} \right) \quad (3)$$

onde P_{AA} e P_{PE} é a densidade da partícula de ácido ascórbico e cera PE respectivamente. Então procede que o número de cera PE aderida ao ácido ascórbico (isto é, SC) corresponde a uma espessura da camada de revestimento, $t_{revestimento}$ após o processo de deformação dão pela Eq. (4),

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

onde f_{deform} é um fator de deformação e foi incluído para contar com um fator de deformação/compressão das camadas de polímeros induzidas pelos impactos. Já que o fator de deformação é o único desconhecido neste conjunto de equações (todos os outros são medíveis diretamente), ele foi usado como um "parâmetro de adaptação". Ao estimar a espessura do polímero, foi também assumido que a cera PE foi monodispersa em tamanho com um diâmetro igual ao seu diâmetro médio. Adicionalmente, para $SC > 1$, foi assumido que o material de revestimento seguiu a embalagem fechada hexagonal como uma camada de pilhas de polímero uma em cima da outra. Adicionalmente, l_{AA} melhorado consequentemente com cada revestimento separado aplicado na superfície para contar com o aumento na área de superfície da partícula devido as partículas de revestimento.

[00141] As equações (2) a (4) foram usadas para estimar o diâmetro de partícula para o x_{10} , x_{50} , e x_{90} para vários teores de polímero e tamanhos de partículas hospedeiras e são mostrados nas Figuras 31-32. A espessura teórica do polímero prevê o aumento no diâmetro de partícula muito bem para todos os tamanhos. Excluindo o ácido ascórbico 45 μm a 63 μm , os valores medidos experimentalmente de x_{10} , x_{50} , e x_{90} combinam com os valores teóricos concluindo que existe um compartilhamento igual de uma cera PE com uma base em massa significando que partículas maiores não são preferivelmente revestidas em relação às partículas mais finas ou vice versa embora nenhuma das distribuições de tamanho seja muito ampla. Para ácido ascórbico 45 μm a 63 μm , o x_{10} aumentou mais do que foi esperado enquanto o x_{90} diminuiu menos do que o esperado o que significa que as partículas mais finas foram preferencialmente revestidas com cera PE em algum grau.

[00142] Como previamente especificado, um fator de deformação foi necessário para estimar seguramente a espessura do revestimento. Interessantemente, o fator de deformação é muito similar para ácido ascórbico 45 μm a 63 μm , 90 μm a 125 μm , 150 μm a 250 μm , e 425 μm a 500 μm que tiveram respectivamente valores de 0,70, 0,60, 0,72, e 0,60, todos mostraram deformação/compressão significativa.

[00143] Porque existem diferenças principais nas condições de processamento e tamanho de partícula, esta consistência no fator de deformação pode ser uma característica do polímero e pode ser relacionada a sua deformabilidade (isto é, módulo de Young). Inversamente, o ácido ascórbico de 45 μm a 500 μm teve um fator de deformação de 0,9.

[00144] Nesta cobertura de superfície com base na análise da espessura do revestimento, pode ser questionável se a cera PE formará realmente múltiplas camadas antes da deformação em um filme contínuo. Por essa razão, uma amostra de 425 μm a 500 μm de ácido ascórbico revestido com 23,5% em peso de cera PE foi dissolvida em água deixando para traz apenas o

envoltório de polímero que foi seccionado e formado por imagem SEM como mostrado na Figura 33A. Com base no tamanho médio, x_{50} é esperado que o SC seja 7,5 e é esperado que a espessura real seja 29,2 μm com base no fator de deformação. A Figura 33A mostra excelente conformidade, onde a melhor estimativa para o SC é de fato cerca de 7 e a espessura é cerca de 30 μm . Este resultado dá um grande crédito a análise usada para estimar a cobertura da superfície e espessura do polímero. Além disso, a partir da Figura 33A, parece que apenas a superfície externa da cera PE é deformada em uma camada contínua enquanto as camadas subsequentes permanecem na maior parte discreta, mas comprimidas formando um revestimento interno poroso.

[00145] Já que a determinação teórica da espessura do revestimento prognosticou as medições de tamanho de partícula muito bem, elas foram representadas novamente na Figura 34 para expressar a relação da espessura do revestimento com o teor de polímero e tamanho de partícula hospedeira. A Figura 34 mostra claramente que uma ampla faixa de espessuras de revestimento (0 a 50 μm) pode ser alcançada pelo revestimento do polímero a seco. Adicionalmente, o tamanho da partícula hospedeira possui uma limitação significativa na espessura do revestimento. Ácido ascórbico 45 μm a 63 μm , devido a sua elevada área de superfície, exige uma quantidade maior de polímero (-25% em peso) espessuras de cerca de 5 μm . Por outro lado, ácido ascórbico 425 μm a 500 μm exige apenas ~5% em peso para alcançar a mesma espessura. Contudo, o revestimento de polímero a seco mostrou revestir partículas de 56,8 μm a 521,6 μm sem aglomeração ou rompimento. Além disso, a espessura do revestimento foi capaz de ser prevista corretamente e pode servir como uma ferramenta útil no projeto de micropartícula, por exemplo, na aplicação de liberação controlada como discutido no próximo exemplo.

Exemplo 23

[00146] A fim de verificar o potencial de liberação controlada do

revestimento de polímero a seco, o ácido ascórbico que foi processado para caracterização de tamanho de partícula no Exemplo 22 foi submetido também ao teste de dissolução. As Figuras 35-36 mostram os perfis de liberação que pertencem ao ácido ascórbico de vários tamanhos e teores de polímero (isto é, espessuras do revestimento). Ácido ascórbico é altamente solúvel em água e como mostrado nestas figuras uma redução substancial na taxa de dissolução é observada após o revestimento com cera PE. Ácido ascórbico 425 μm a 500 μm dissolve em menos do que 60 segundos, mas quando revestido com 30% em peso de PE, a dissolução completa acontece em 2,5 horas, o que dá uma taxa de dissolução acima de duas ordens de magnitude inferior. Similarmente, ácido ascórbico 150 μm a 250 μm dissolve em menos do que 60 segundos, mas quando revestido com 30% em peso de PE leva mais do que 1,5 horas para dissolver completamente. 90 μm a 125 μm dissolve em menos do que 20 segundos, mas quando revestido com 2% em peso de PE leva mais do que 2 horas para dissolver completamente. Ácido ascórbico 45 μm a 63 μm , devido ao seu revestimento fino foi dissolvido em 10 minutos quando revestido com 24% em peso de PE comparado a 10 segundos quando deixado não revestido. Estes resultados são muito marcantes considerando que a dissolução pertence às micropartículas primárias e não aos grânulos, glóbulos, ou comprimidos. Além disso, uma redução na taxa de dissolução é observada tipicamente após etapas de cura longas como no revestimento de plastificante-polímero a seco, mas nesse processo ela pode ser evitada enquanto alcançando uma grande redução na taxa de dissolução.

[00147] Para examinar o mecanismo de dissolução, o tempo que leva para 50% da amostra dissolver, t_{50} foi determinado. A normalização do tempo de dissolução pelo t_{50} para cada amostra mostrou comportamento autossimilar entre as amostras como visto nas Figuras 35-36. A autossimilaridade mostra que a despeito da quantidade ou espessura do polímero, o hospedeiro dissolve pelo mesmo mecanismo com apenas uma diferença no tempo de escala. Neste

caso, o perfil linear de % de ácido ascórbico dissolvido versus pontos no tempo para um mecanismo de difusão na ordem de zero. Esta conclusão é válida para ácido ascórbico 90 μm a 125 μm , 150 μm a 250 μm , e 425 μm a 500 μm . O ácido ascórbico 45 μm a 63 μm e 45 μm a 500 μm ainda mostrou comportamento de dissolução autossimilar, mas desviou um pouco da liberação na ordem de zero e mostra uma taxa de dissolução mais lenta do que a que seria esperada.

[00148] Nesta seção os requerentes mostraram que a taxa de liberação de ácido ascórbico altamente solúvel em água foi reduzida significativamente pelo revestimento de polímero a seco sem plastificantes, solventes, ou tratamentos adicionais com calor. Liberação na ordem zero, um tipo de mecanismo benéfico para formulações farmacêuticas de liberação prolongada, foi alcançado para ascórbico de 425 μm a 500 μm , 150 μm a 250 μm , e 90 μm a 125 μm . A cobertura da superfície foi mostrada como tendo um grande efeito na taxa de liberação/difusividade. Estes resultados podem ser razoavelmente estendidos para outras drogas, incluindo drogas pobremente solúveis em água para formulações de liberação prolongada em uma variedade de formas de dosagem incluindo filmes em tiras, dispersíveis orais, comprimidos, e cápsulas.

[00149] Deve ser entendido, no entanto, que ainda que numerosas características e vantagens da presente invenção tenham sido descritas na descrição precedente, junto com detalhes da estrutura e função da invenção, a descrição é apenas ilustrativa, e mudanças podem ser feitas nos detalhes, especialmente em questões de forma, tamanho e arranjo de partes dentro dos princípios da invenção para a extensão completa indicada pelos significados amplos gerais general dos termos em que as reivindicações anexas são expressas.

Exemplo 24 - Cera Discreta versus Cera Deformada

[00150] As medições de tamanho de partícula foram realizadas antes e

após o processamento a fim de determinar a espessura da camada de polímero após o procedimento de revestimento a seco e também para determinar quaisquer efeitos de rompimento ou aglomeração de partícula. O analisador de tamanho de partícula por difração de laser Helos usado neste estudo foi equipado com a unidade de dispersão de pó Rodos. A unidade de dispersão de pó usou ar comprimido para dispersar pós coesivos que de outra forma teriam sido medidos como aglomerados em vez de partículas primárias. Tais medições podem ser usadas para identificar ou ilustrar a natureza do revestimento com base na intensidade do processo selecionado e tempo de processamento. Se o revestimento não é bem espalhado e bem deformado, as partículas de cera podem se destacar da superfície. Foi observado que quando cera PE permaneceu como partículas discretas em vez de camada deformada sobre a superfície do ácido ascórbico, a unidade de dispersão pode separar os dois componentes. Desse modo, após a medição, uma contribuição distinta da cera PE e do ácido ascórbico pode ser observada na distribuição de tamanho de partícula. As distribuições de tamanho de partícula para várias amostras são mostradas na Figura 37. Para todas as amostras processadas em 1 minuto, uma grande contribuição na distribuição de densidade pode ser vista na faixa de 1 a 20 μm , que corresponde ao tamanho da cera PE. Mesmo para os 5 minutos de processamento, existe a presença substancial das partículas na faixa mais fina, embora como esperado, menos do que a 1 minuto tempo de processamento. Já que a cera PE existe como partículas discretas neste momento, como visto nas imagens SEM, elas podem ser puxadas livres da superfície do ácido ascórbico e medidas individualmente. Com tempos de processamento mais longos quando a camada discreta de polímero é deformada, existe uma contribuição menor do pico correspondente para a cera PE. Mesmo com tempos mais longos de processamento quando a camada discreta foi completamente deformada em uma camada contínua, o pico para cera PE não é observado. Os tempos de processamento quando nenhum pico

para a cera PE é observado também correspondem bem com as imagens SEM, por exemplo, Figura 38 e as taxas mínimas de dissolução, por exemplo, Figura 39. Como um resultado, tais medições de tamanho de partícula podem determinar também se o polímero existe como partículas discretas ou uma camada contínua devido à deformação e podem ser usadas também para testar a integridade dos revestimentos.

Exemplo 25 - Medição da Área de superfície para Avaliar a Qualidade do Revestimento

[00151] Cera PE, 20% em peso, foi revestida sobre ácido ascórbico, $d_{50} = 405$ microns, no LabRAM a 75G's e as amostras foram tomadas aos 5 minutos, 30 minutos, e 2 horas de tempo de processamento. Aos 5 minutos, o revestimento foi observado como sendo discreto, quase similar as imagens SEM mostradas na Figura 38 seção (a), e ele tinha uma área de superfície de $3,71 \text{ m}^2/\text{g}$, usando um analisador de área de superfície opção da Surface Energy Analyzer (New Inverse Gas Chromatography instrument, SEA, from Surface Measurement Systems, Ltd., UK). Aos 30 minutos, o revestimento é completamente deformado e uma área de superfície mais reduzida de $0,88 \text{ m}^2/\text{g}$ foi medida. Às 2 horas, a existência de atrito foi observada e a área de superfície medida aumentou, e era $1,21 \text{ m}^2/\text{g}$. O aumento na área de superfície é atribuído a presença de finos devido ao superprocessamento em condições de mistura demasiadamente intensas. Foi observado também que a taxa de dissolução também aumenta nestes tempos de processamento prolongados (ver, por exemplo, Figura 39; confirmado através das medições da área de superfície. Como uma referência, a área de superfície do ácido ascórbico de 405 microns, ela mesma é esperada como sendo muito menor, por exemplo, cerca de $0,01 \text{ m}^2/\text{g}$, enquanto a área de superfície da cera fina não processada foi medida como sendo acima de $30 \text{ m}^2/\text{g}$. Desse modo, uma mistura física destes componentes nas mesmas proporções teria uma área de superfície de cerca de $6 \text{ m}^2/\text{g}$, confirmando assim que o pó revestido com compósito

exibindo uma área de superfície alta, indica que o revestimento não é bem deformado e uniforme. Igualmente, área de superfície inferior indica um nível superior de deformação. Embora este exemplo seja ilustrativo do papel da área de superfície devido ao revestimento poroso, tal abordagem pode prover também uma indicação de revestimento, já que para a área de superfície como uma diminuição clara de revestimento completamente discreto para completamente contínuo e então uma elevação devido a algum atrito.

[00152] Os exemplos anteriores foram apresentados apenas com o propósito de ilustração e descrição. O escopo da invenção deve ser determinado pelas reivindicações anexas aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar uma formulação farmacêutica particulada a partir de partículas de núcleo compreendendo um ingrediente farmaceuticamente ativo, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

misturar as partículas de núcleo, partículas de material de revestimento solúveis em água e/ou intumescíveis em água, e partículas de polímero insolúveis em água, para produzir a formulação farmacêutica particulada compreendendo partículas de núcleo revestidas; e

submeter as partículas de núcleo revestidas a uma tensão mecânica para deformar um revestimento nas partículas de núcleo revestidas em um filme;

em que um tamanho de partícula médio em média volumétrica das partículas de núcleo é pelo menos três vezes maior do que um tamanho de partícula médio tanto das partículas de material de revestimento solúveis em água e/ou intumescíveis em água como das partículas de polímero insolúveis em água;

menos do que 0,1% do ingrediente farmaceuticamente ativo dissolve em um teste de dissolução da Farmacopeia Norte Americana (USP) indicativo de liberação de sabor na boca em 60 segundos usando um meio de solução tampão de fosfato de pH 7,2 com 0,4 g/L de dodecil sulfato de sódio a 37°C em Aparelho USP II operando a 50 RPM; e

pelo menos 90% de uma quantidade de API que teria sido liberada das partículas de núcleo não revestidas de uma mesma composição e tamanho em um teste de dissolução USP indicativo de dissolução no trato gastrointestinal é liberado em 30 minutos usando um meio de solução tampão de fosfato de pH 7,2 com 0,4 g/L de dodecil sulfato de sódio a 37°C em Aparelho USP II operando a 50 RPM.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que o ingrediente farmacêuticamente ativo é completamente liberado da formulação farmacêutica particulada em 30 minutos no teste de dissolução USP usando um meio de solução tampão de fosfato de pH 7,2 com 0,4 g/L de dodecil sulfato de sódio a 37°C em um Aparato II USP operando a 50 RPM.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula médio em média volumétrica das partículas de núcleo está em uma faixa de 10 µm a 1.000 µm ou de 40 µm a 500 µm.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula médio para as partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água e das partículas de polímero insolúveis em água é selecionado independentemente para estar em uma faixa de 1 µm a 20 µm.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de material de revestimento solúvel e/ou intumescível em água são partículas de polímero hidrofílico compreendendo um polímero selecionado do grupo consistindo em hidroxipropilmetil celulose, hidroxipropil celulose, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, lactose e combinações dos mesmos.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de polímero insolúveis em água compreendem um polímero selecionado do grupo consistindo em polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, cera de carnaúba, cera de mamona, cera de poliamida, e combinações dos mesmos.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma razão entre o tamanho de partícula médio das partículas de polímero insolúveis em água e o tamanho de partícula médio das partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água está em uma faixa de

1:1,5 a 1:6.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água compreendem de 0,1% em peso a 25% em peso ou de 0,5% em peso a 20% em peso do peso total das partículas de núcleo, das partículas insolúveis em água e partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água na etapa de misturação.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de polímero insolúveis em água compreendem até 50% em peso ou de 5% em peso a 25% em peso do peso total das partículas de núcleo, das partículas insolúveis em água e partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água na etapa de misturação.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a razão do número de partículas entre as partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água e as partículas de polímero insolúveis em água da etapa de misturação está em uma faixa de 1:10 a 1:100 ou de 1:20 a 1:80.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente uma etapa de revestimento a seco das partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água com uma sílica hidrofóbica tendo um tamanho de partícula médio não maior do que 100 nm, antes da etapa de misturação.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a sílica hidrofóbica tem um tamanho de partícula médio não maior do que 20 nm.

13. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de misturação compreende as etapas de:

1) pré-mistura das partículas de material de revestimento solúveis em água e/ou intumescíveis em água e partículas de polímero

insolúveis em água;

2) misturação das partículas de material de revestimento solúveis em água e/ou intumescíveis em água pré-misturadas e partículas de polímero insolúveis em água com as partículas de núcleo para produzir as partículas de núcleo revestidas.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de material solúvel em água e/ou intumescível em água são adicionadas em etapas as partículas de núcleo e partículas de polímero insolúveis em água durante a etapa de misturação.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de polímero insolúveis em água são adicionadas em etapas as partículas de núcleo e partículas de material solúvel e/ou intumescível em água durante a etapa de misturação.

16. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os meios de partículas estão presentes durante a etapa de misturação e os meios de partículas têm um tamanho de partícula médio em média volumétrica que é separável por peneiramento das partículas de núcleo revestidas.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que os meios de partículas têm um tamanho de partícula médio em uma faixa de 10 µm a 1.000 µm ou de 50 µm a 500 µm.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de núcleo compreendem uma mistura de partículas de núcleo, e em que pelo menos uma fração de partículas de núcleo revestidas é separável por peneiramento de pelo menos outra fração de partículas de núcleo revestidas.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a razão do número de partículas entre as partículas de núcleo e os meios de partículas na etapa de misturação está em uma faixa de 1:30 a

1:300 ou de 1:50 a 1:200.

20. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de curar as partículas de núcleo revestidas.

21. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de revestimento a seco das partículas de núcleo revestidas com uma sílica hidrofóbica tendo um tamanho de partícula médio em uma faixa de 20 nm a 500 nm ou de 50nm a 200nm.

22. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos 95% de uma quantidade de API que teria sido liberada das partículas de núcleo não revestidas de uma mesma composição e tamanho no teste de dissolução USP indicativo de dissolução no trato gastrointestinal é liberada dentro de 30 minutos.

23. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que menos do que 1% ou menos do que 0,5% do API dissolve no teste de dissolução USP indicativo de liberação de sabor na boca em 120 segundos.

24. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de misturação e a etapa de submeter as partículas de núcleo revestidas a uma tensão mecânica para deformar o revestimento das partículas de núcleo revestidas em um filme são realizadas simultaneamente.

25. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a etapa de misturação e a etapa de submeter as partículas de núcleo revestidas a uma tensão mecânica para deformar o revestimento das partículas de núcleo revestidas em um filme são realizadas por vibração com um número de intensidade de 10-100.

26. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a etapa de misturação e a etapa de submeter as partículas de núcleo revestidas a uma tensão mecânica para deformar o revestimento das

partículas de núcleo revestidas em um filme são realizadas por misturação acústica.

27. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a misturação acústica possui um número de intensidade de vibração de 10-100 a uma frequência de 60 Hz.

28. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de submeter as partículas de núcleo revestidas a uma tensão mecânica deforma o revestimento das partículas de núcleo revestidas em um filme contínuo.

10% em peso de cera de polietileno

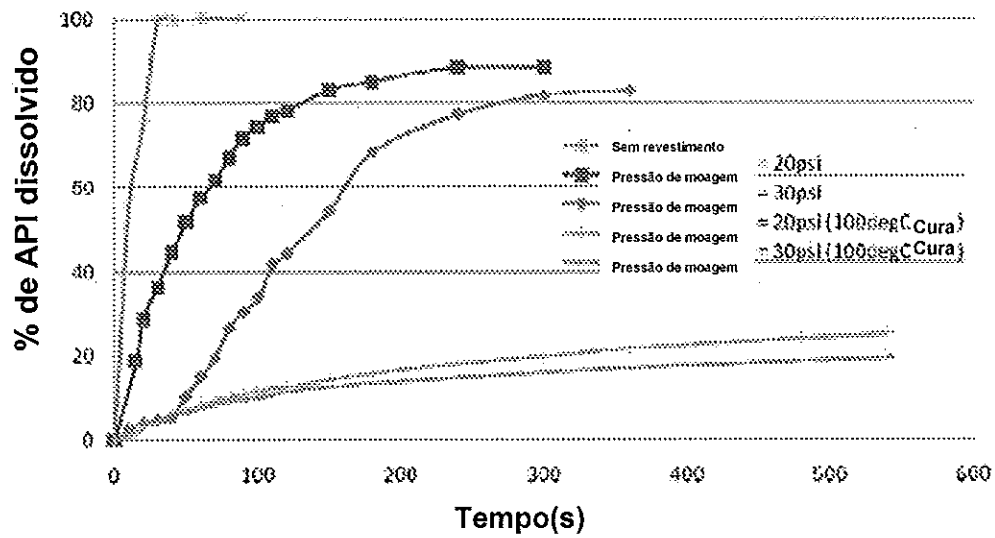


Figura 1

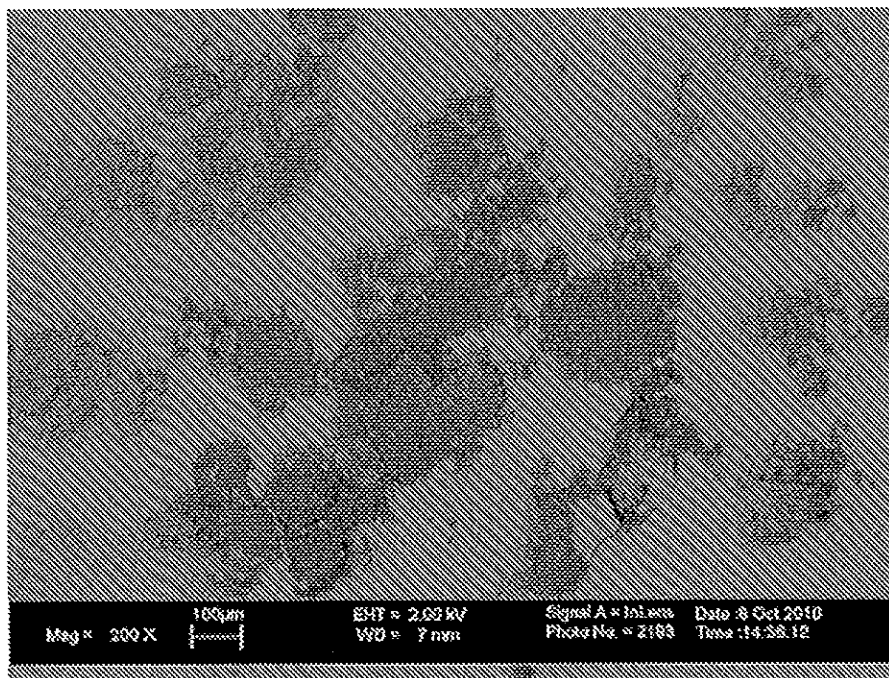


Figura 2A

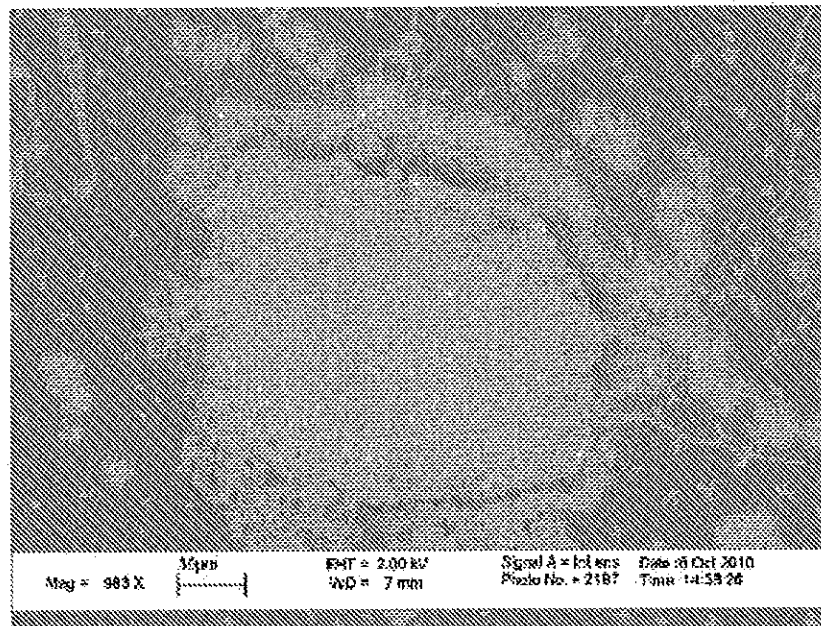


Figura 2B

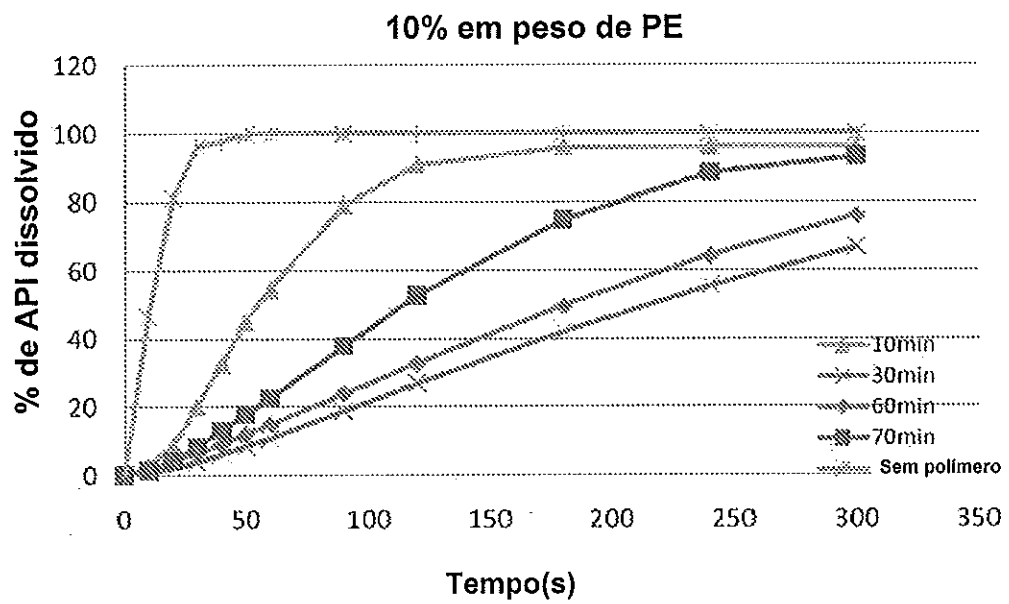


Figura 3

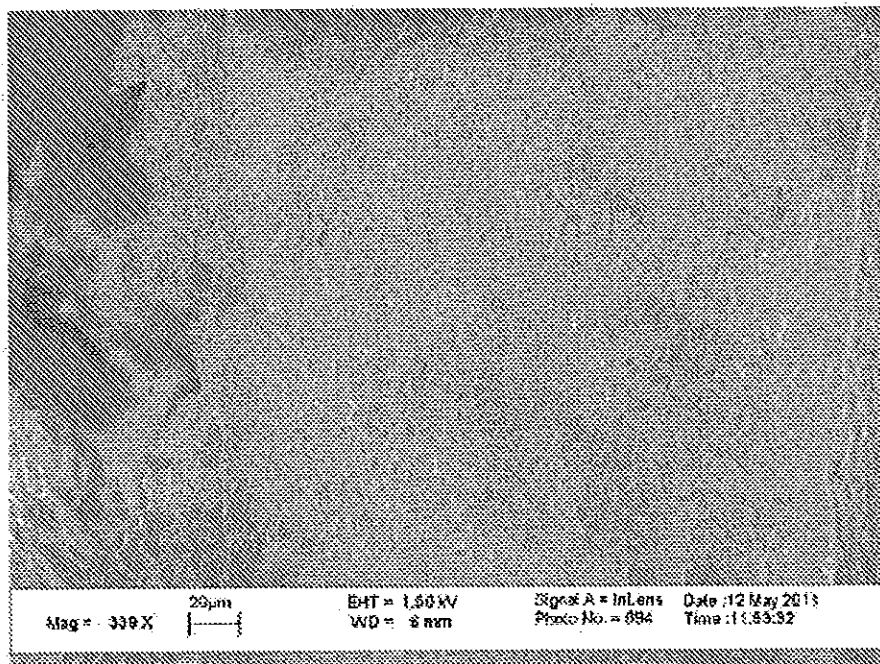


Figura 4A

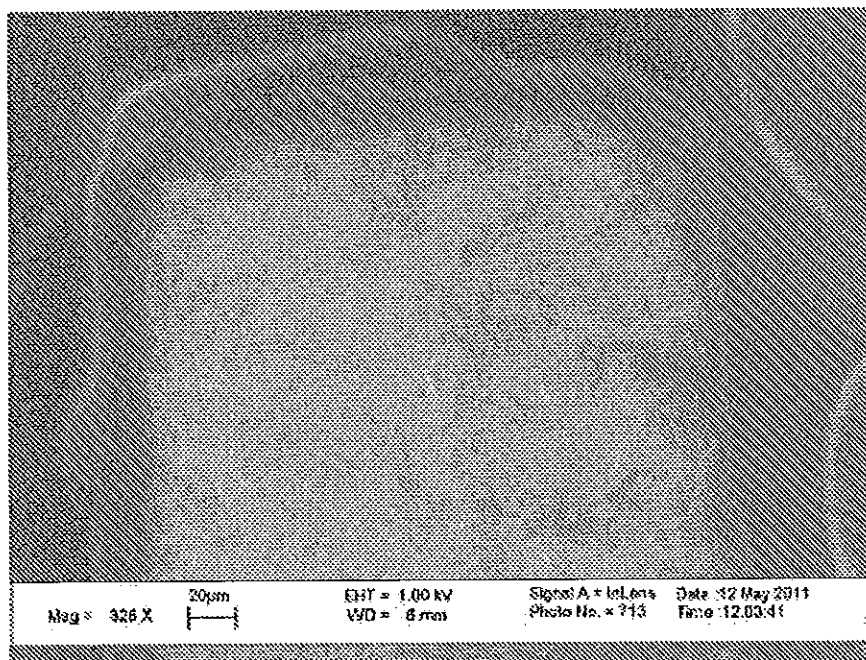


Figura 4B

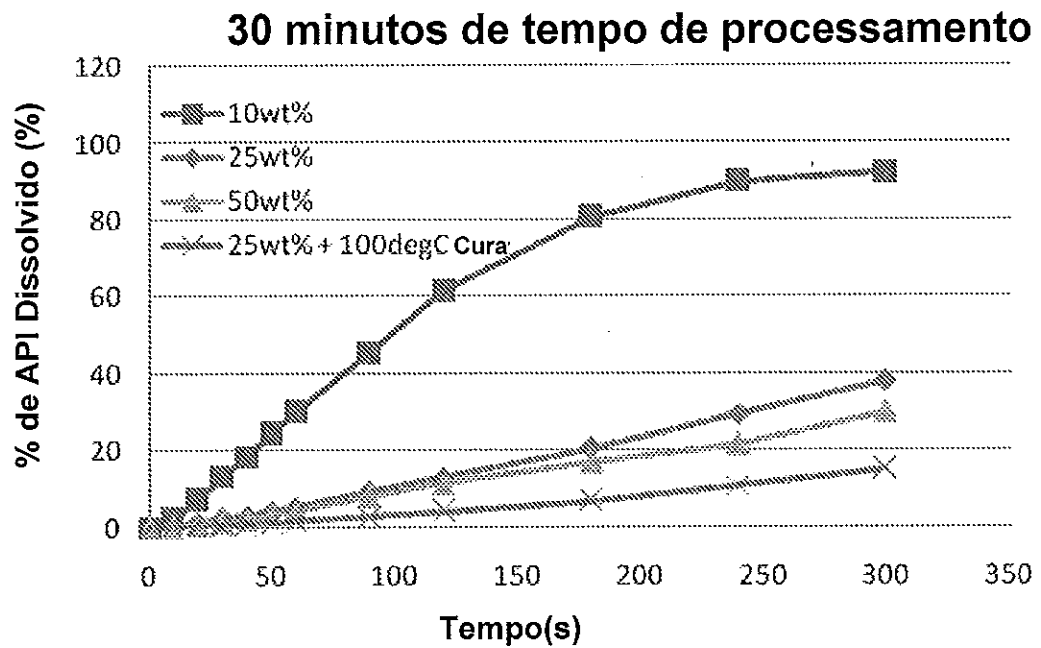


Figura 5

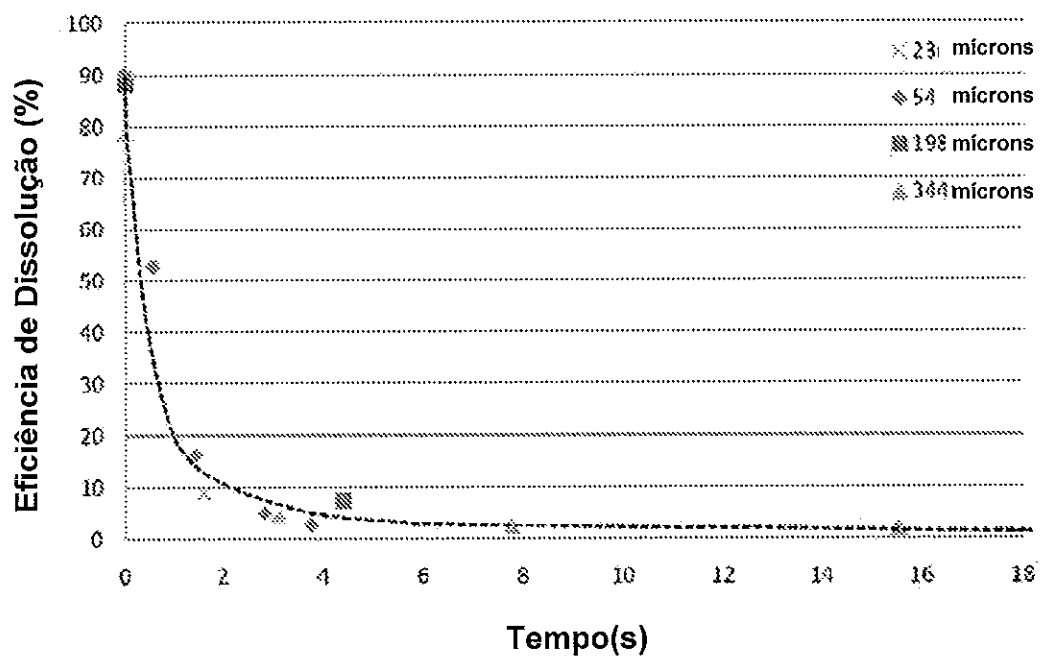


Figura 6

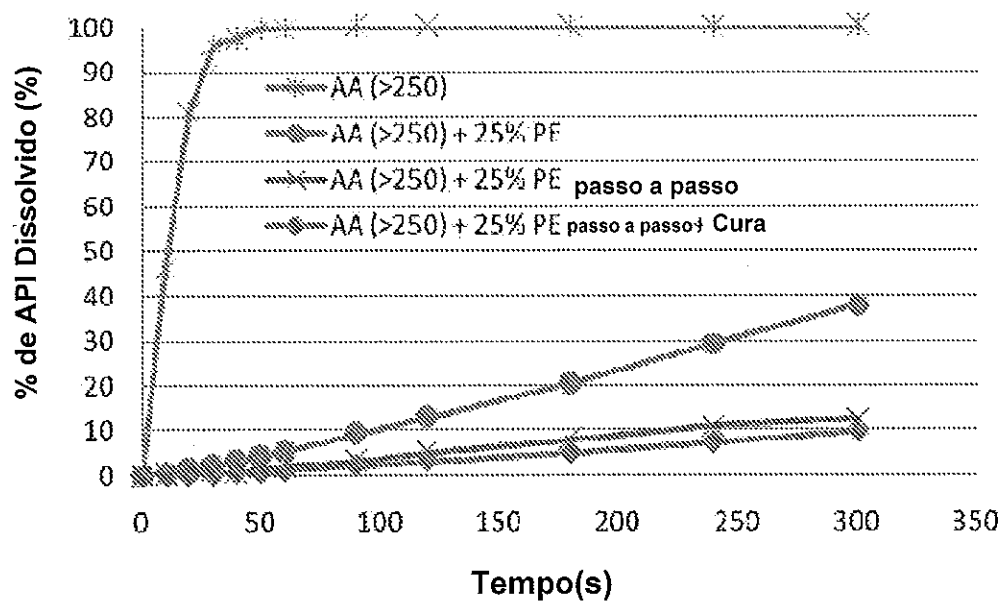


Figura 7

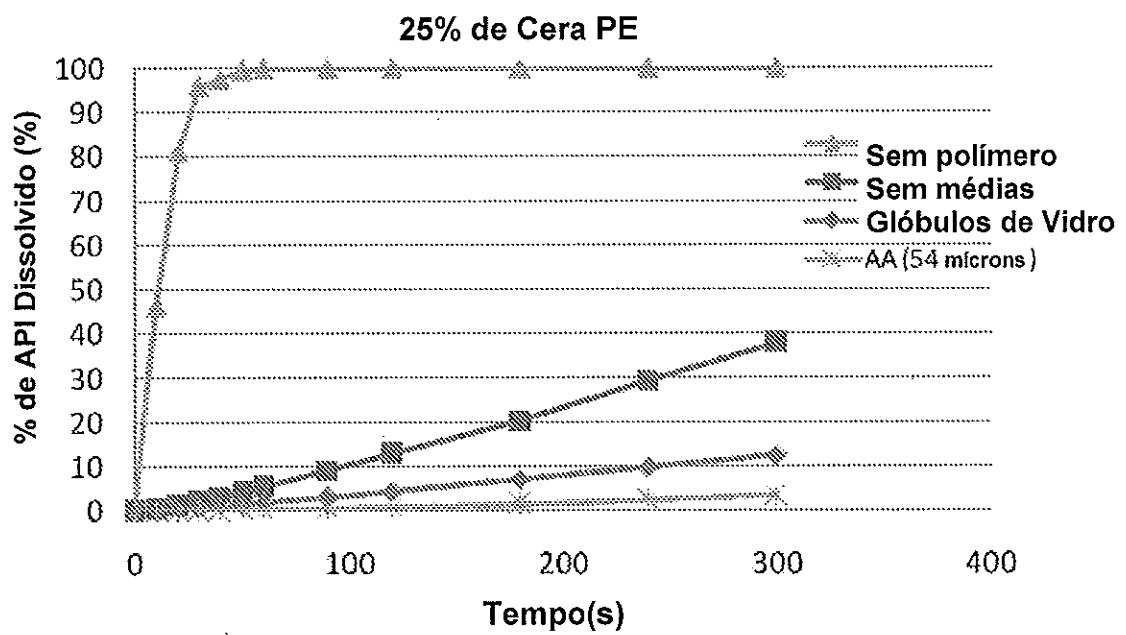


Figura 8

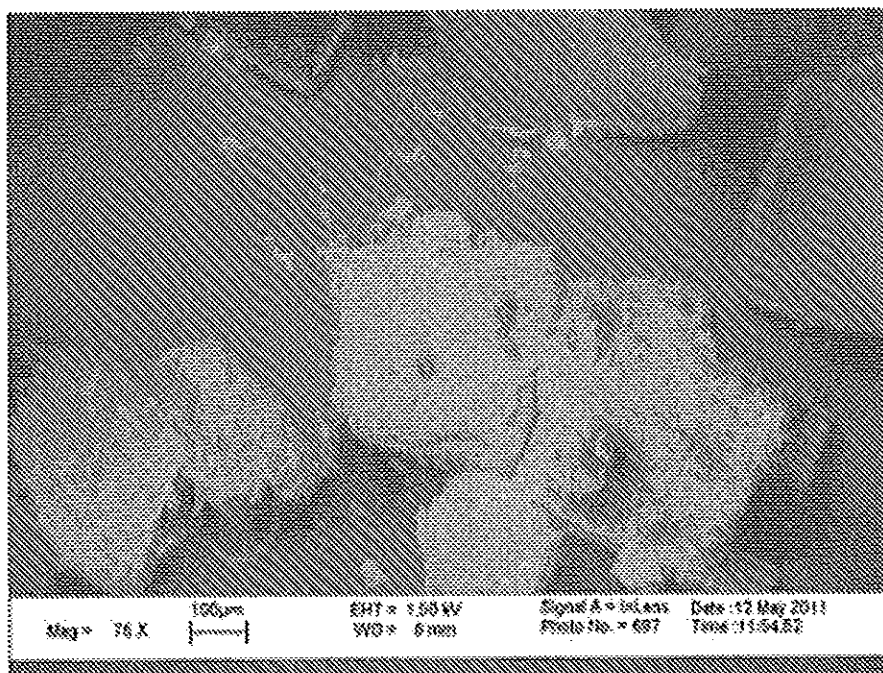


Figura 9A

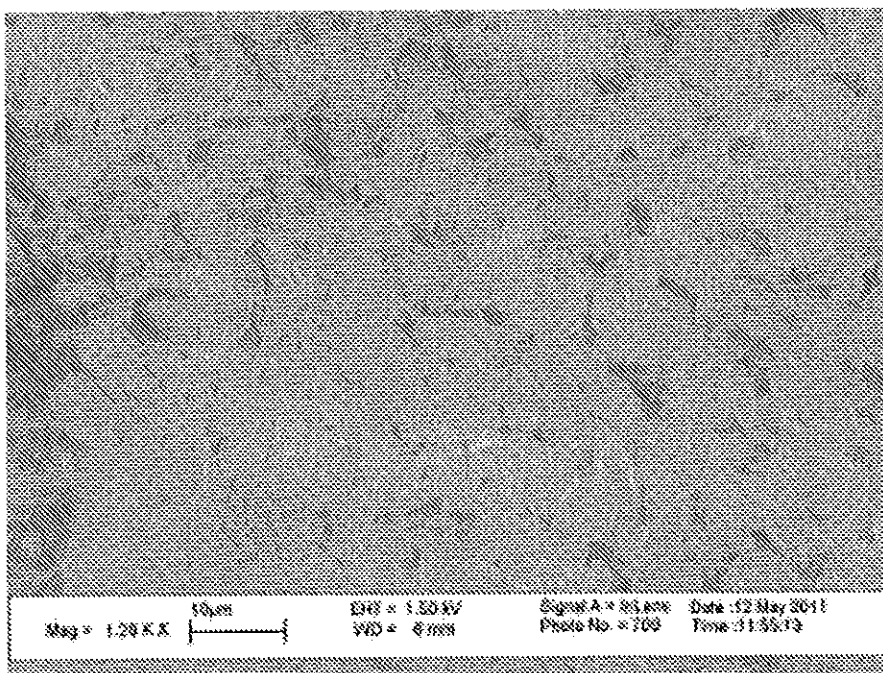


Figura 9B

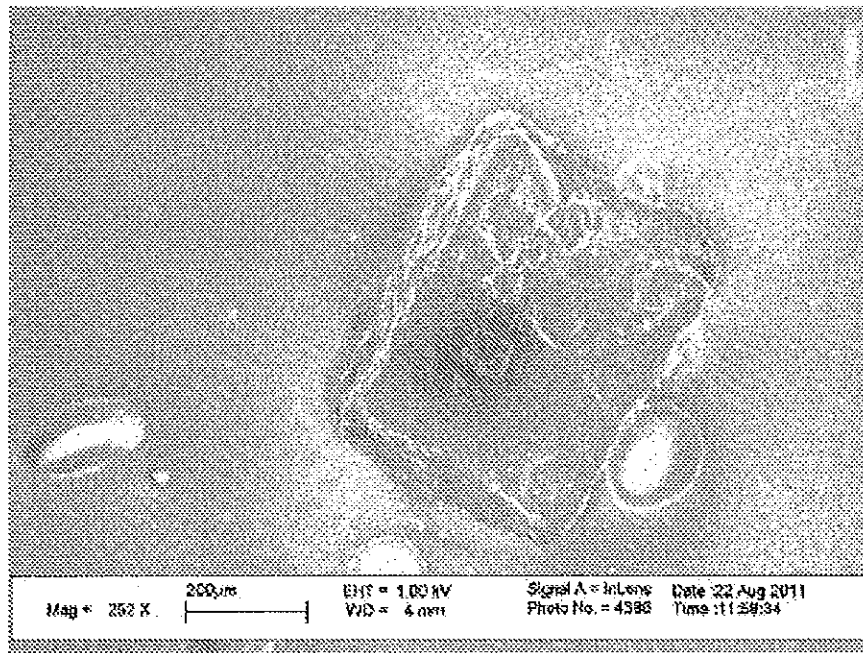


Figura 10A

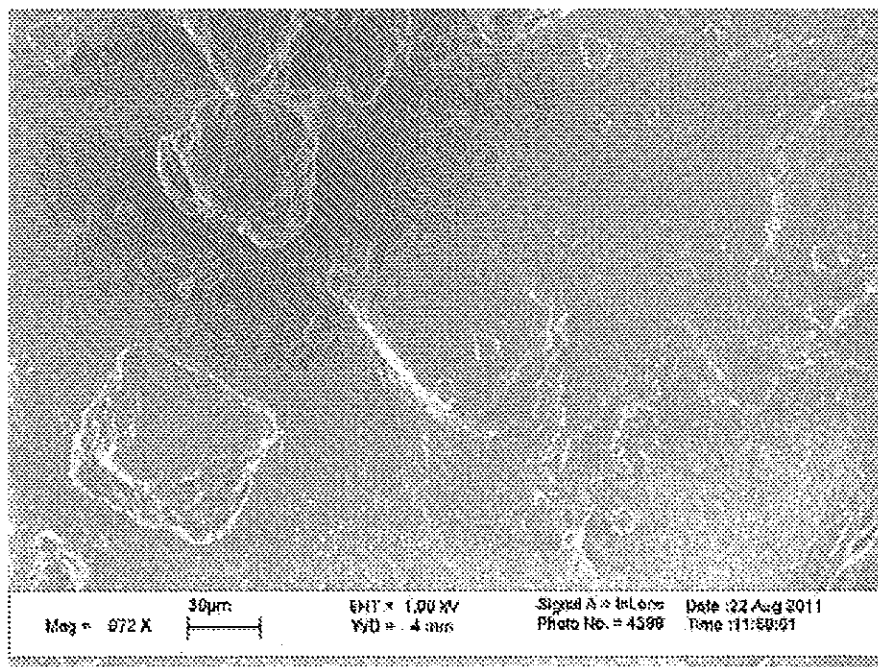


Figura 10B

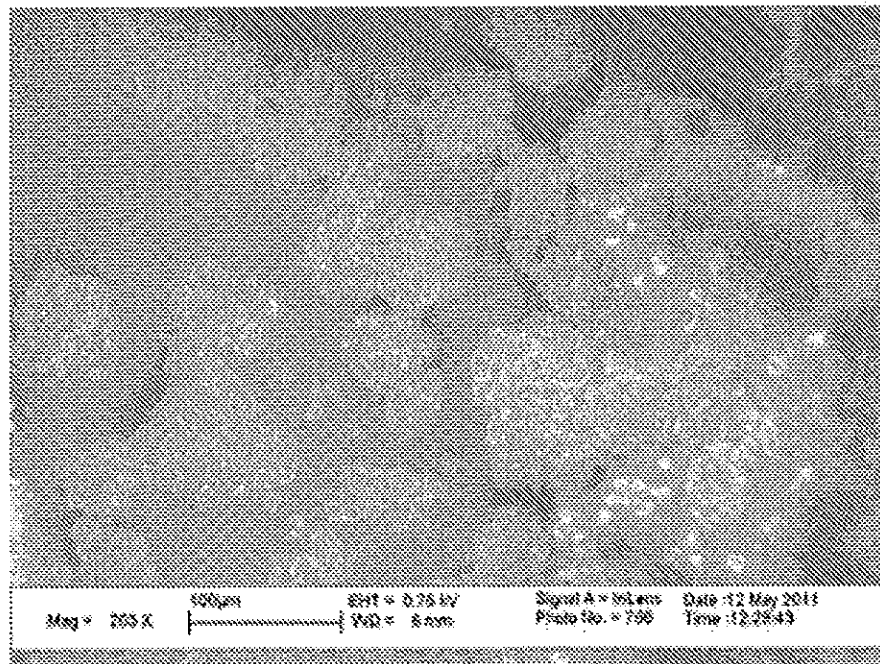


Figura 11A

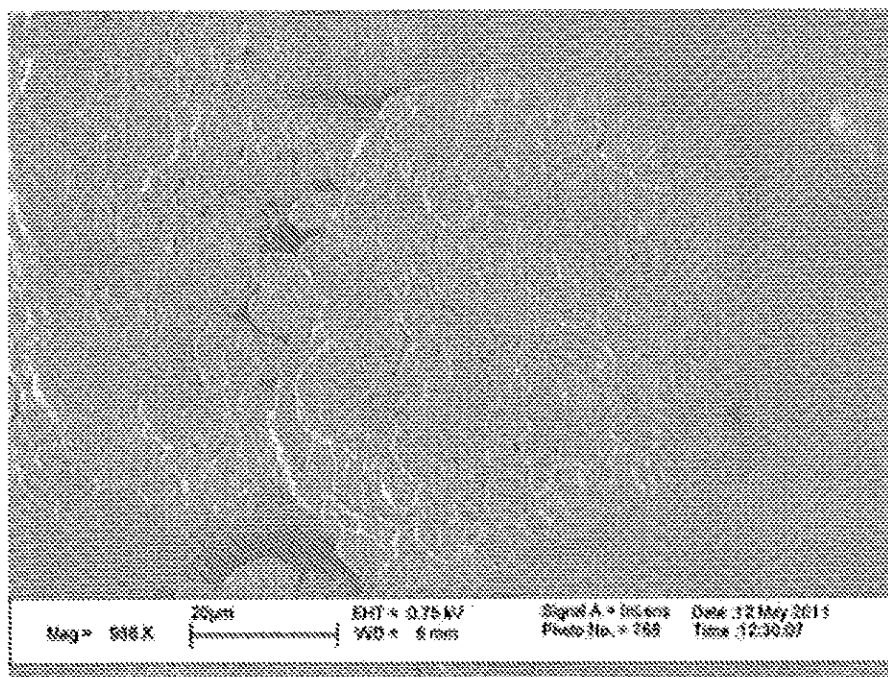


Figura 11B

9/27

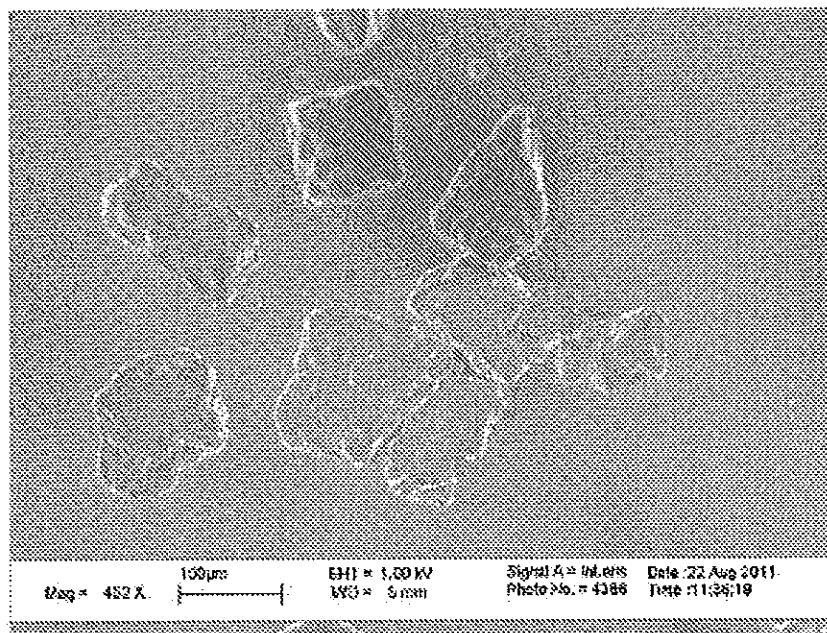


Figura 12A

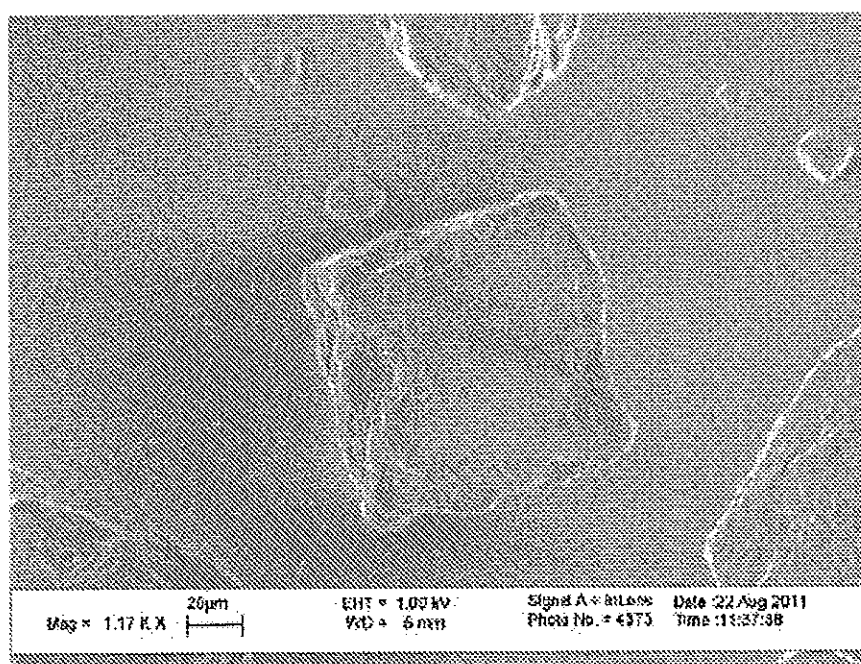


Figura 12B

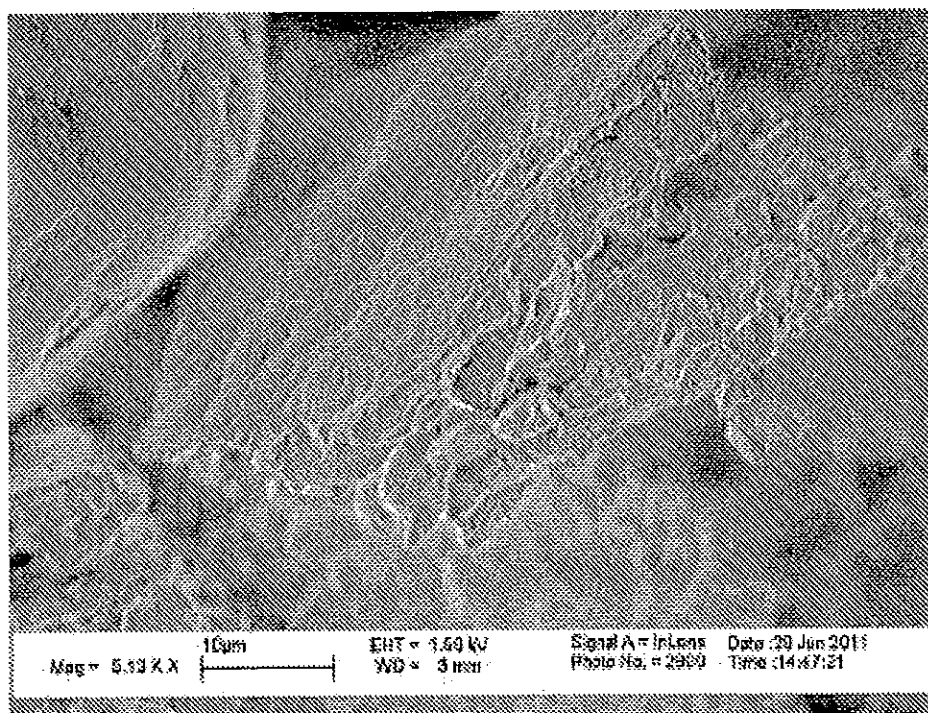


Figura 13

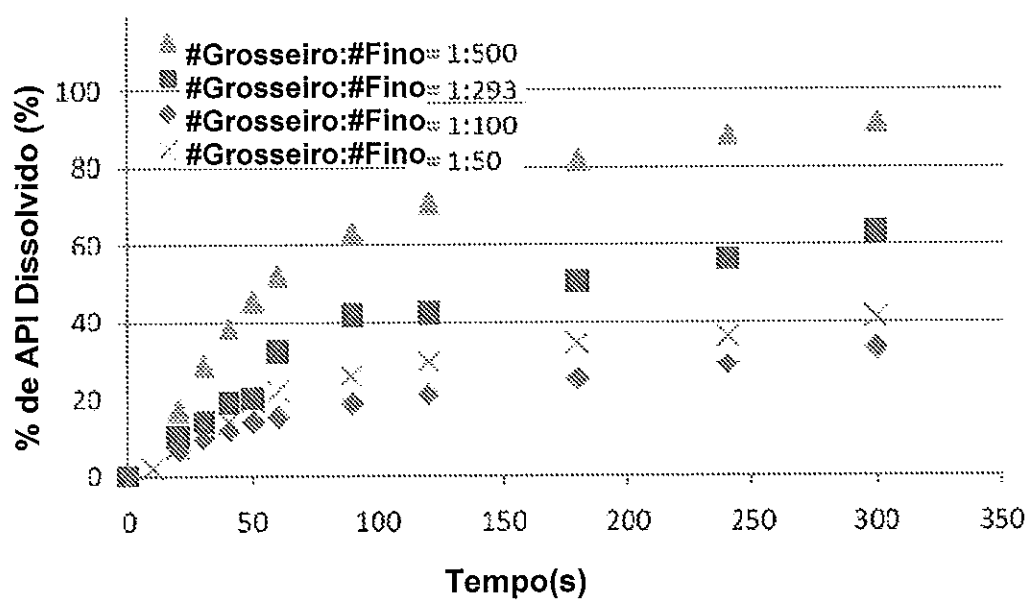


Figura 14

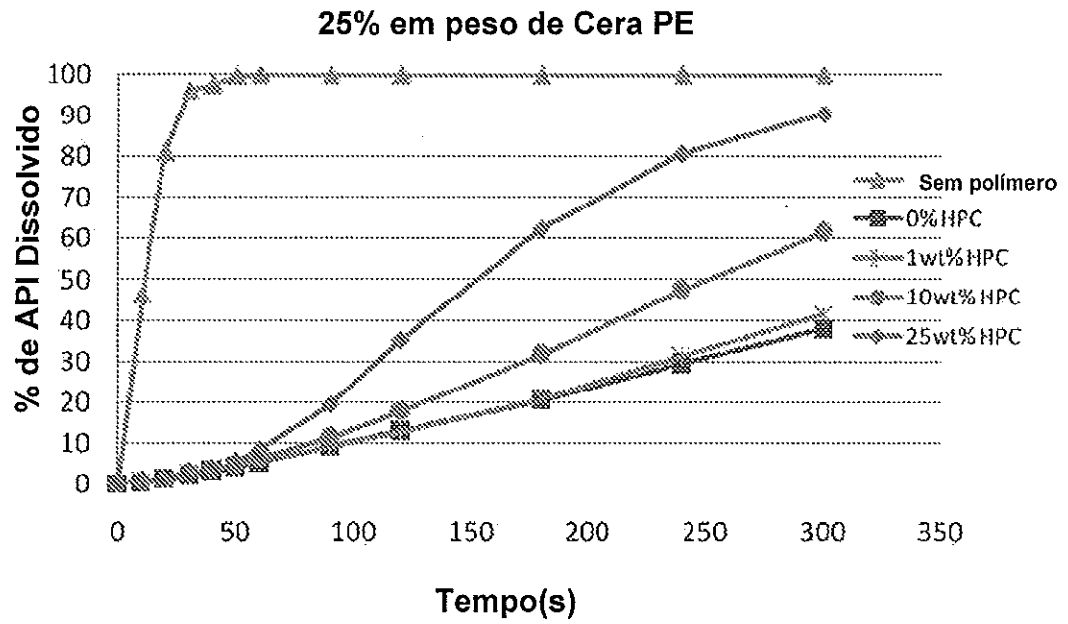


Figura 15

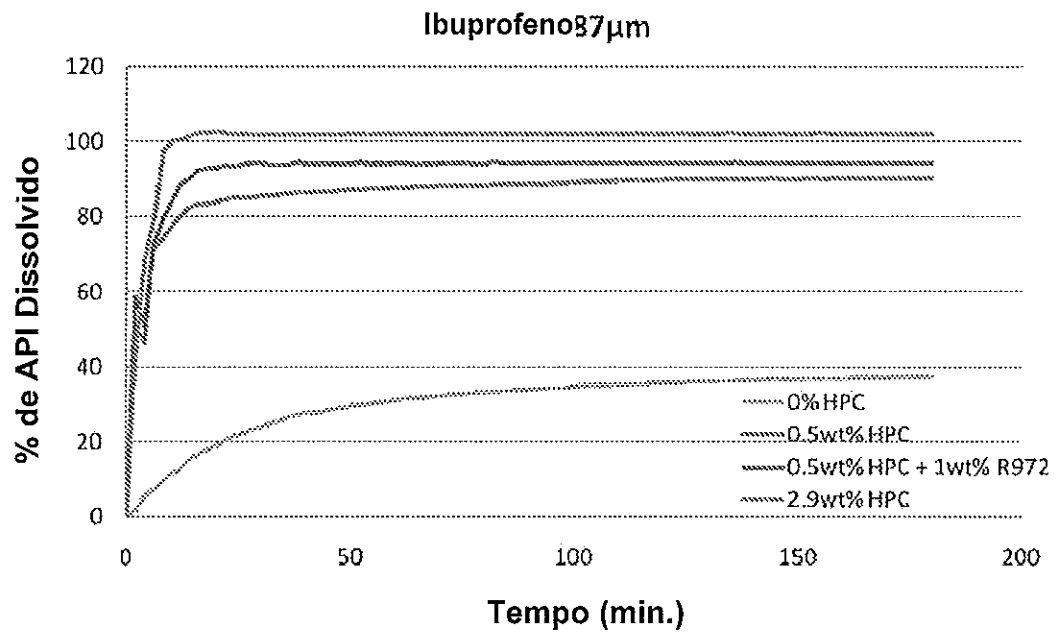


Figura 16

12/27

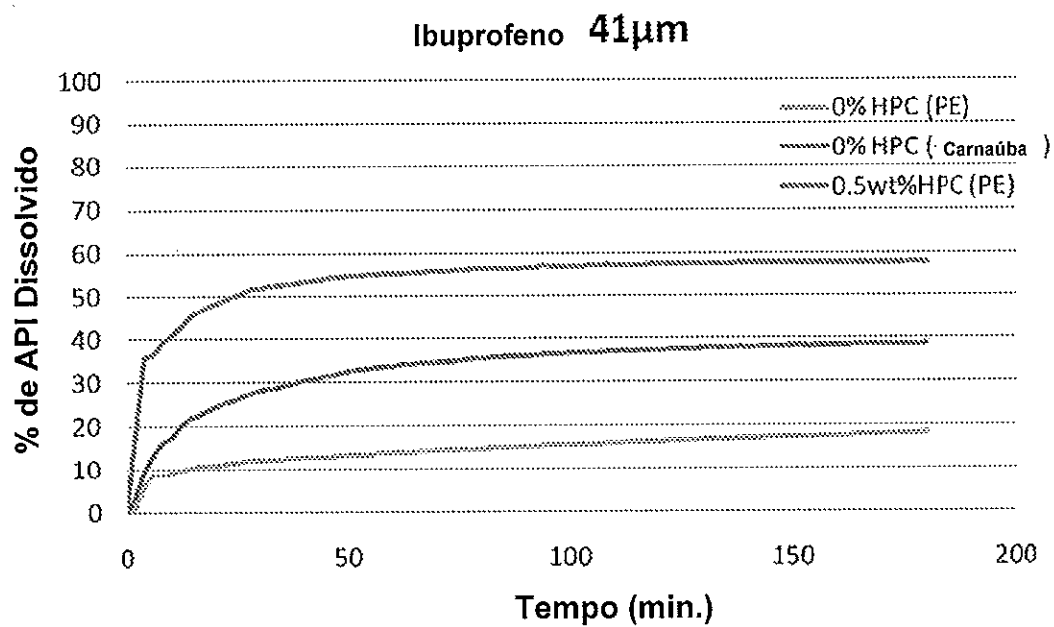


Figura 17

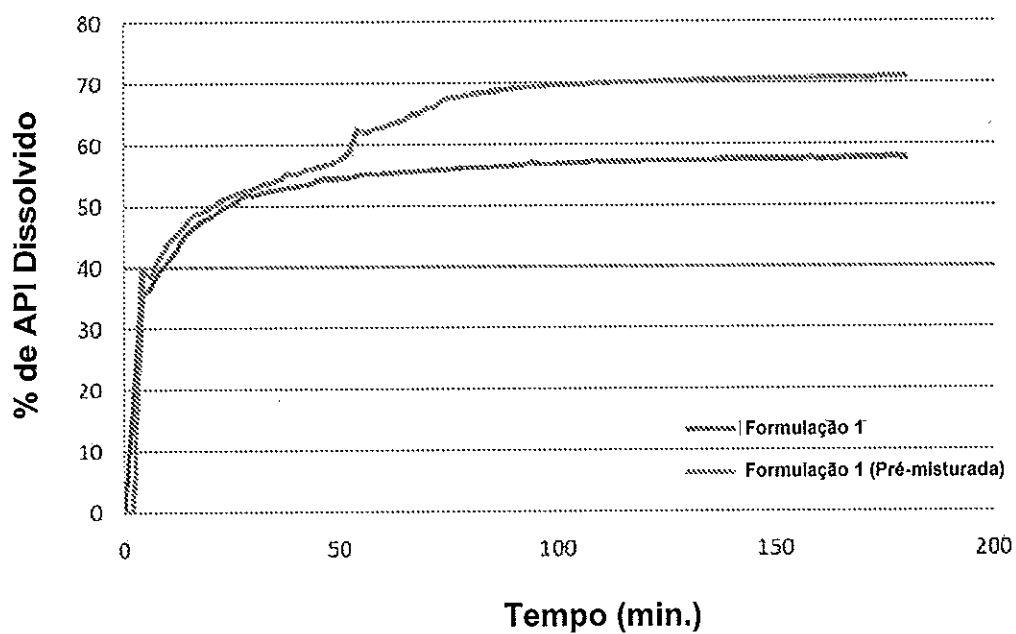


Figura 18

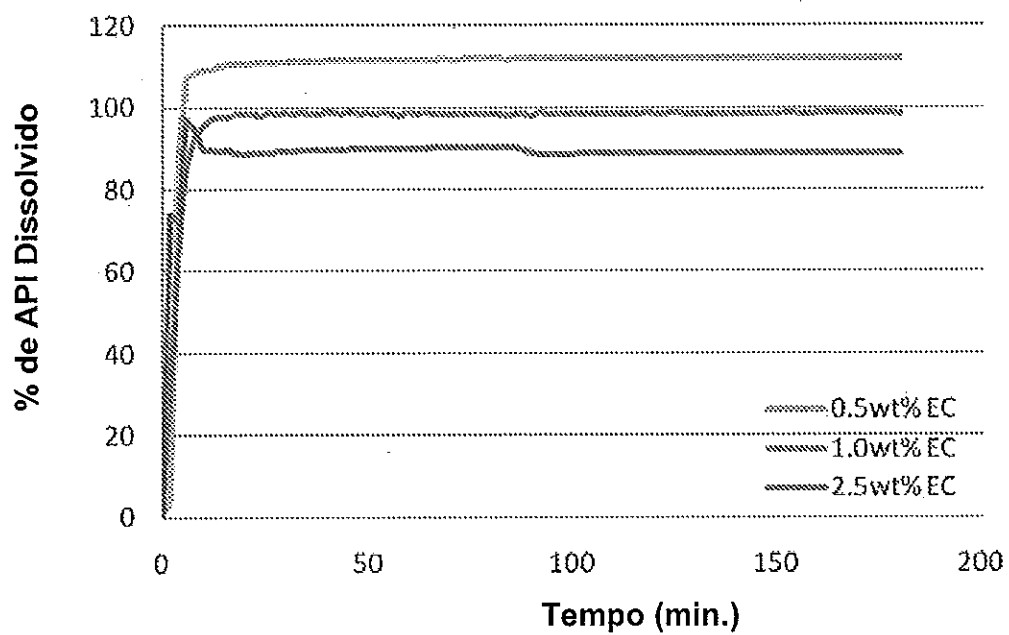


Figura 19

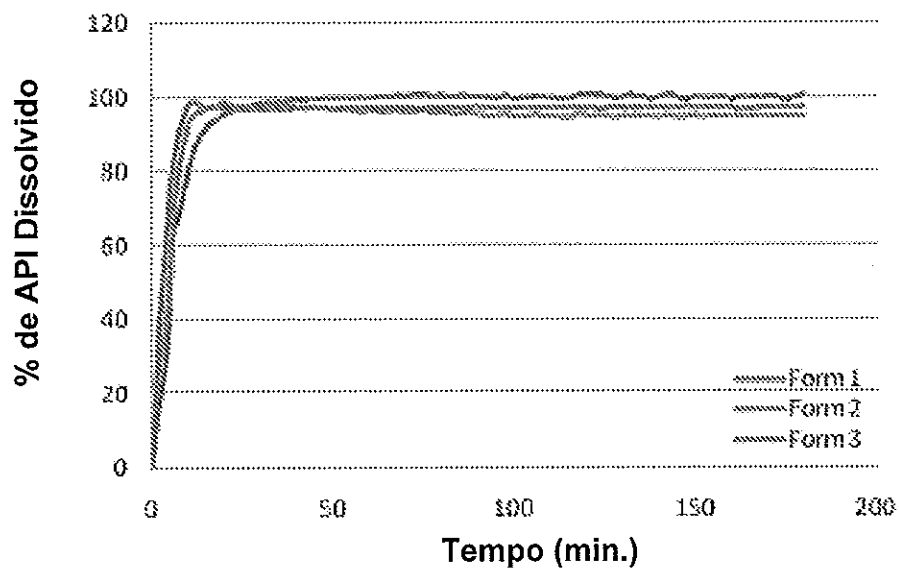


Figura 20

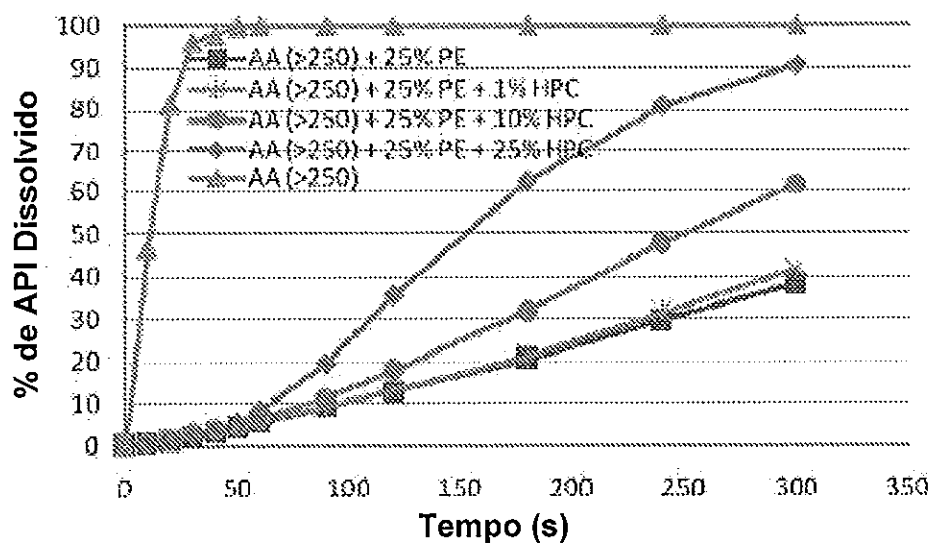


Figura 21

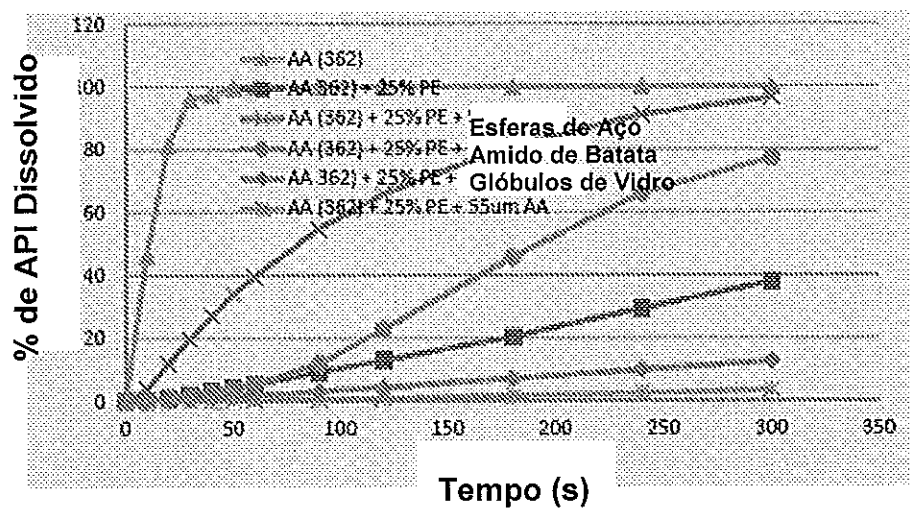


Figura 22

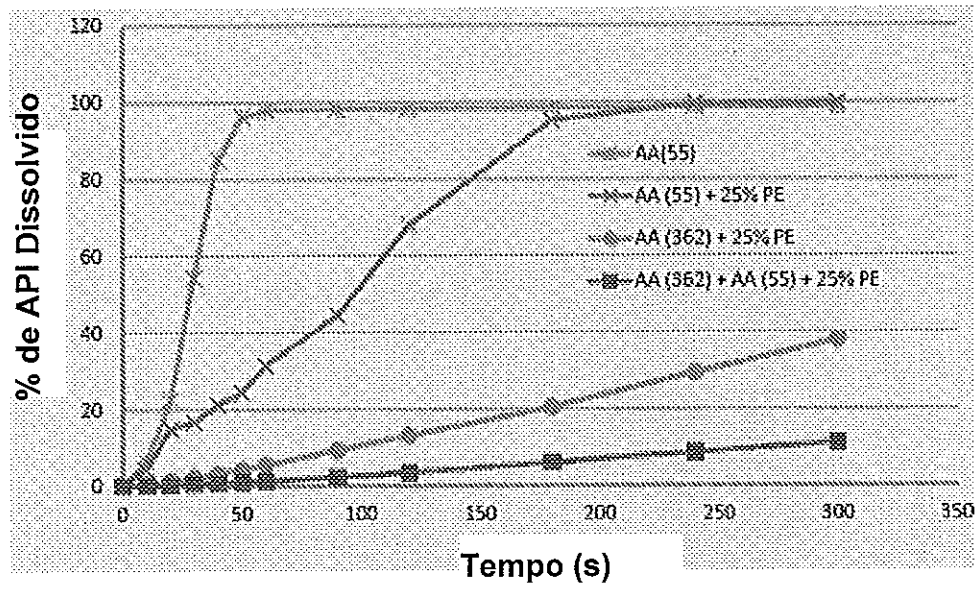


Figura 23

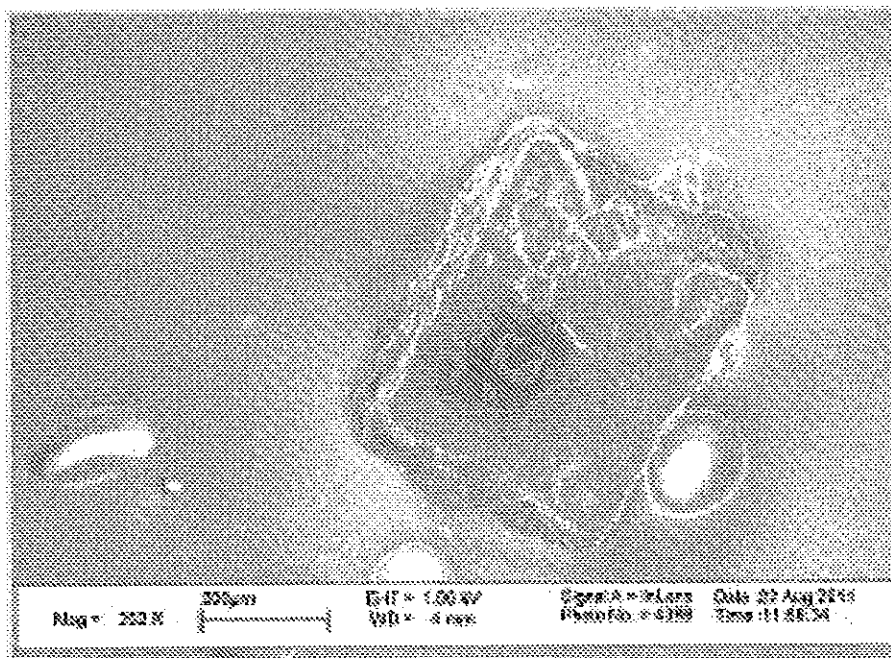


Figura 24A

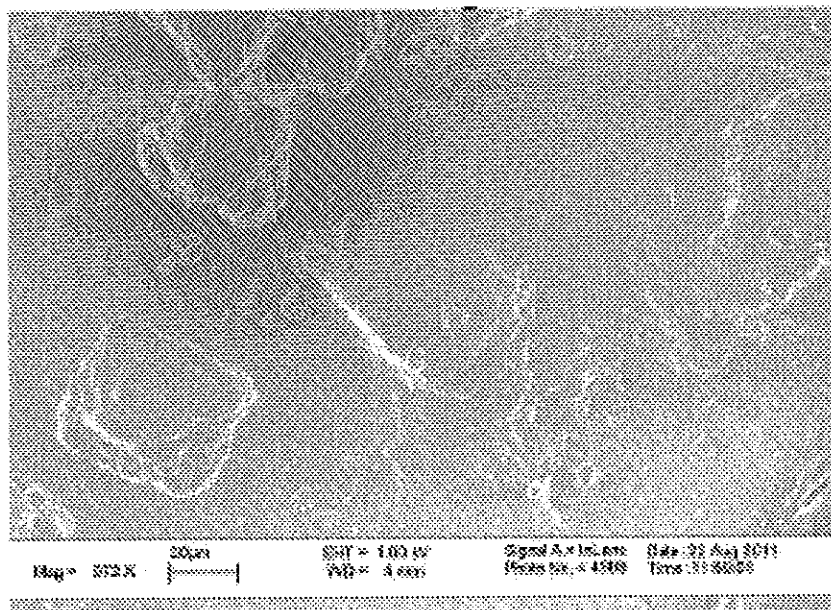


Figura 24B

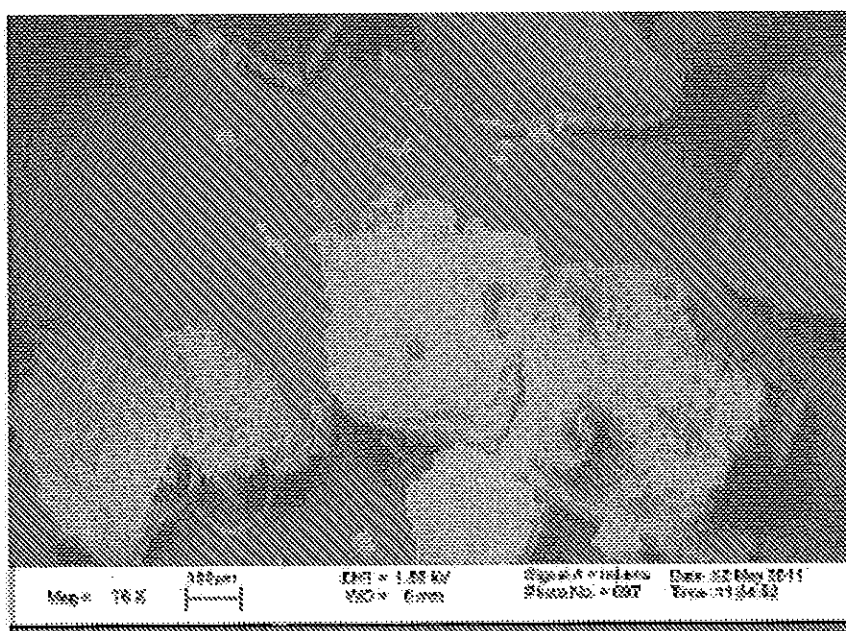


Figura 25A

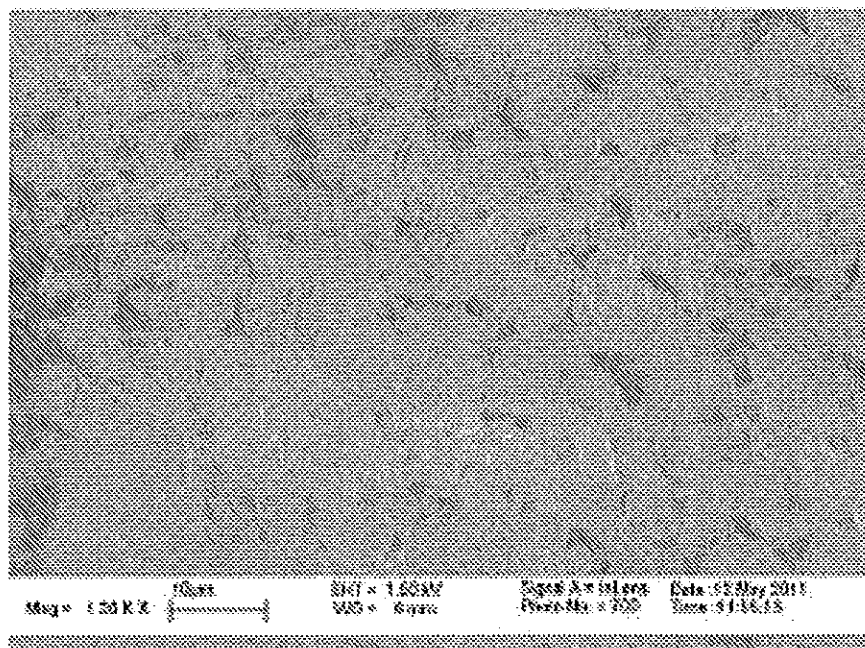


Figura 25B Sem meio discreto

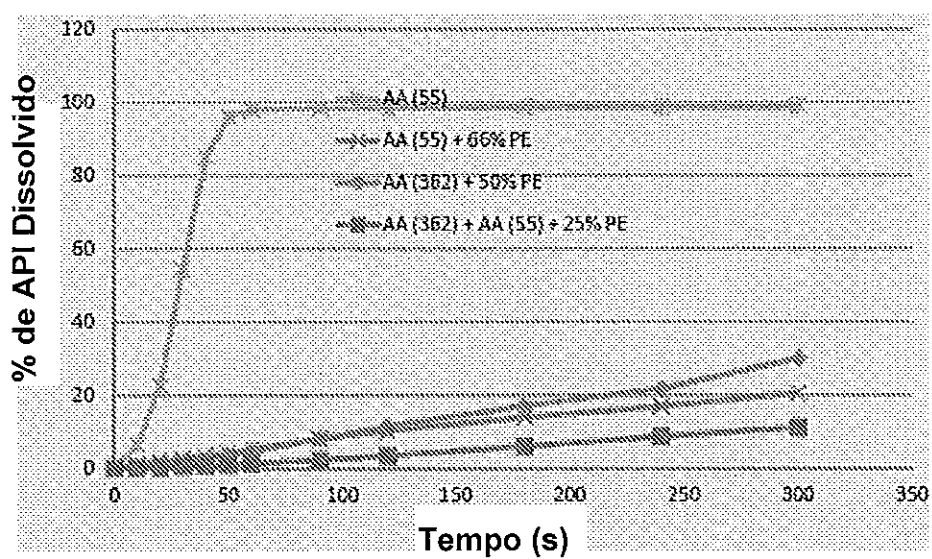


Figura 26

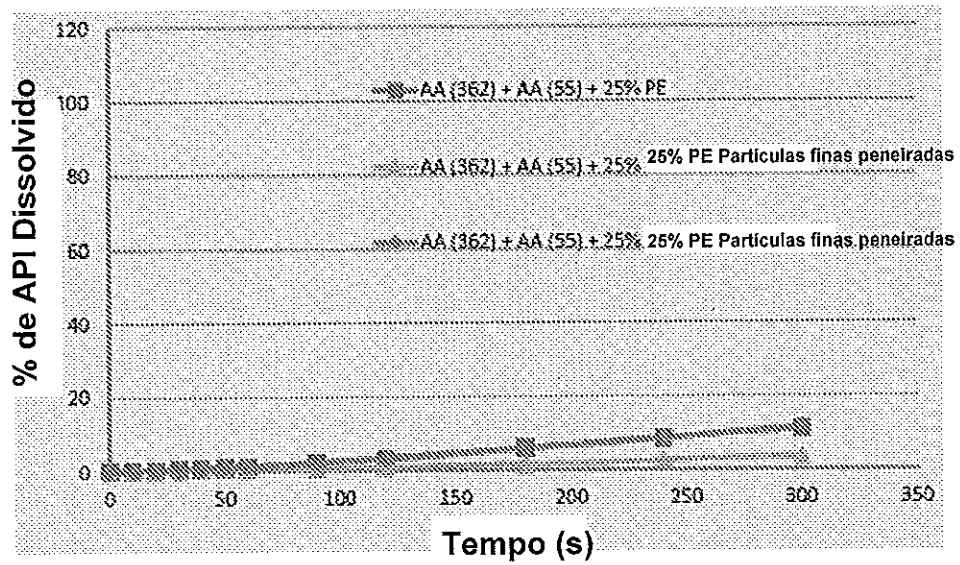


Figura 27

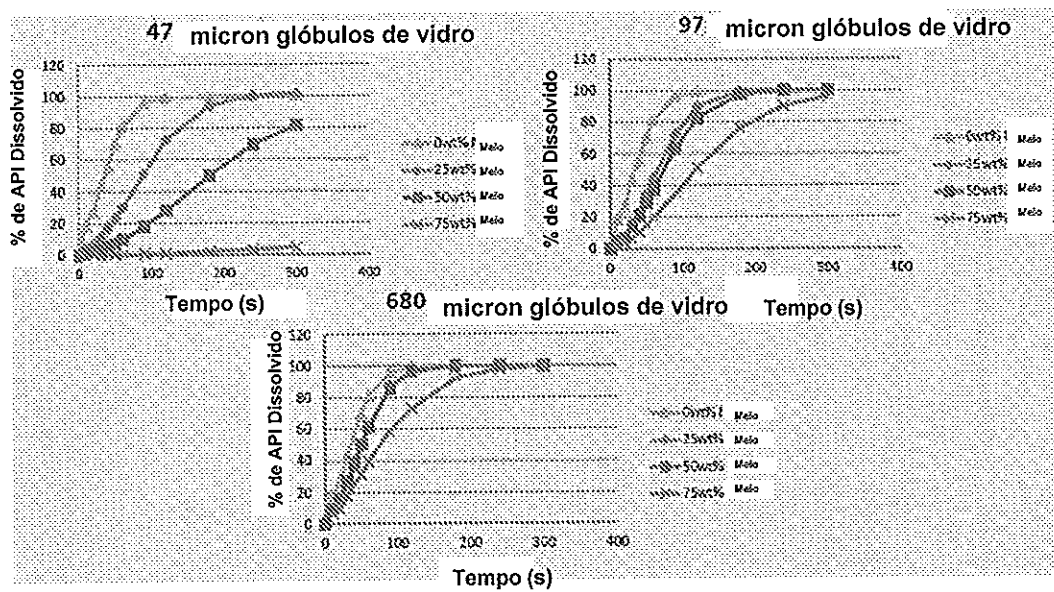


Figura 28

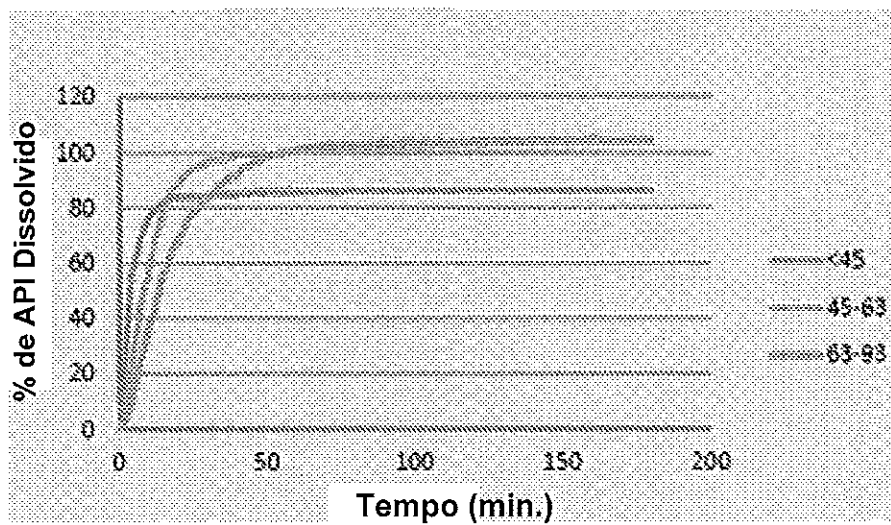


Figura 29

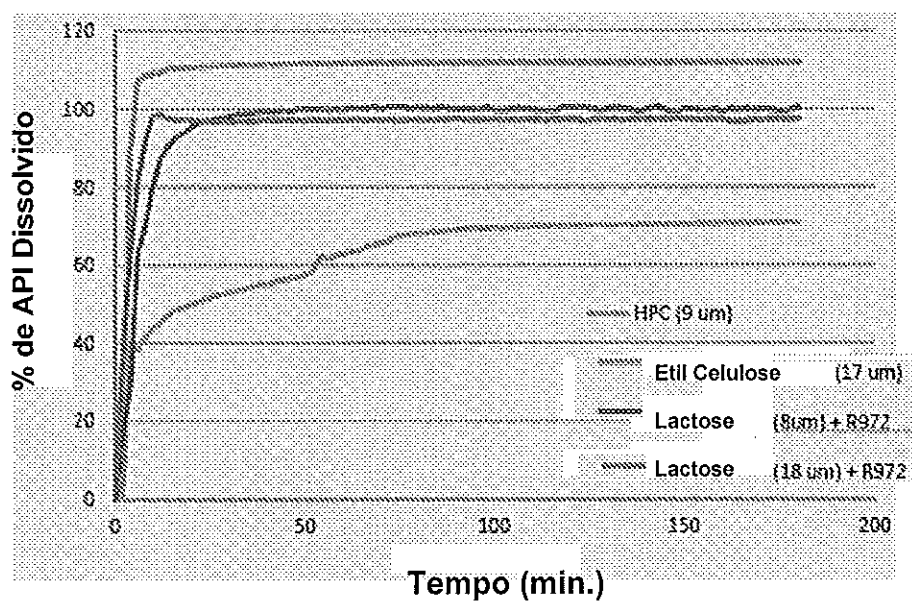


Figura 30

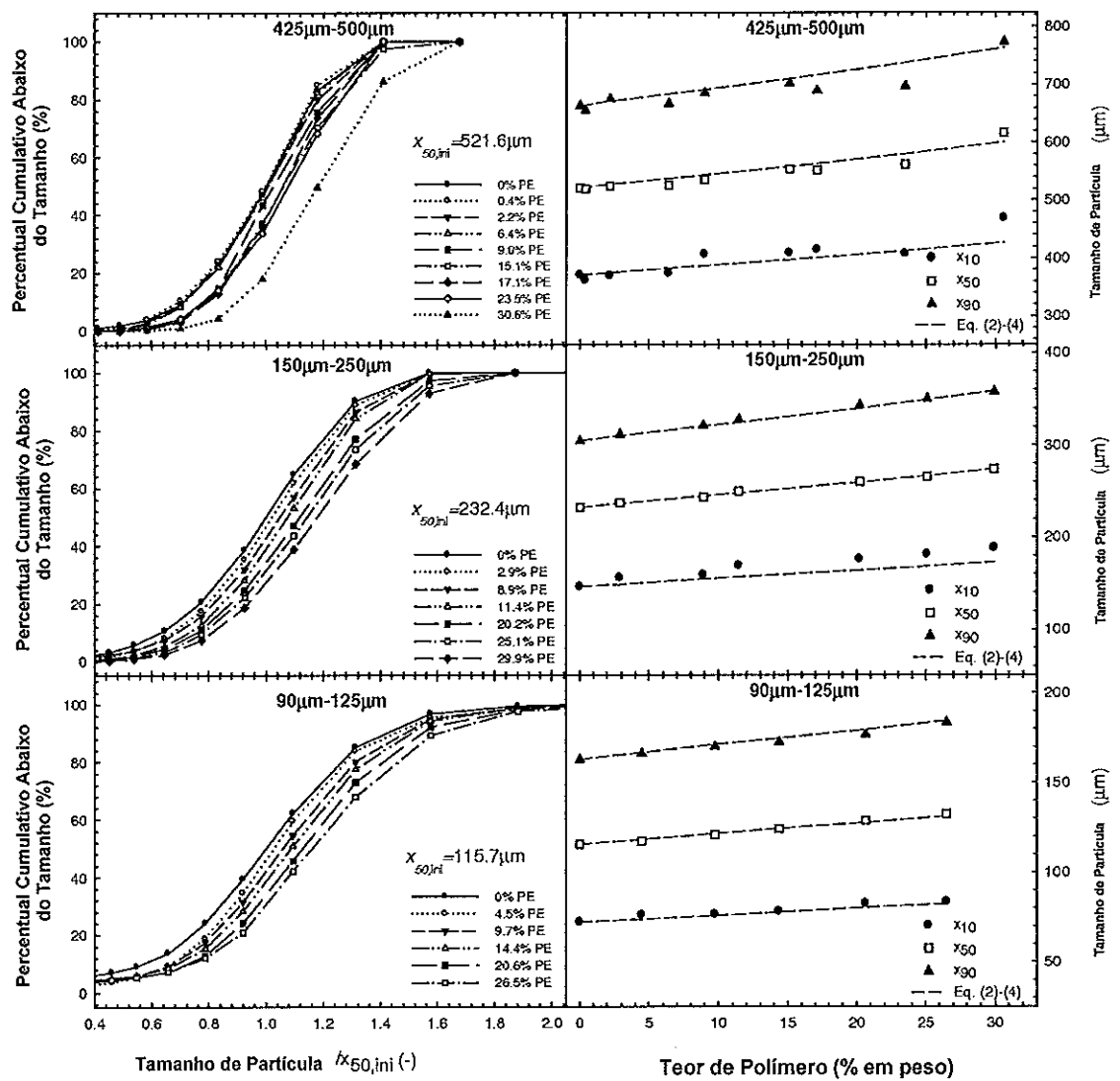


Figura 31

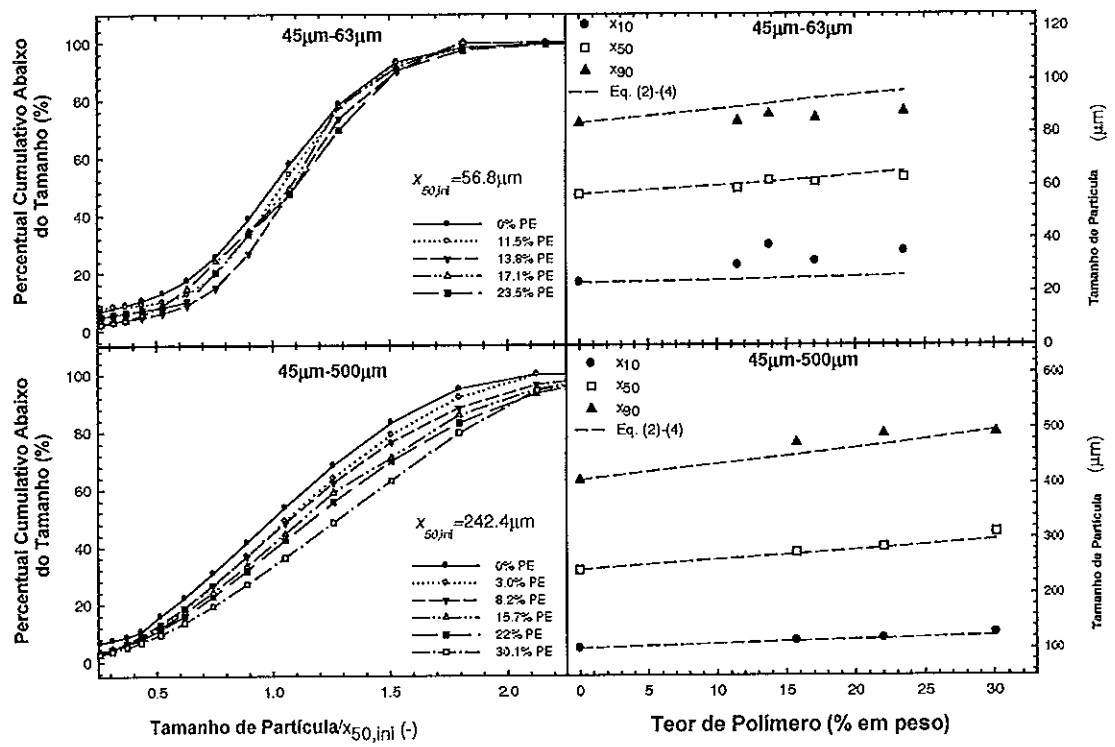


Figura 32

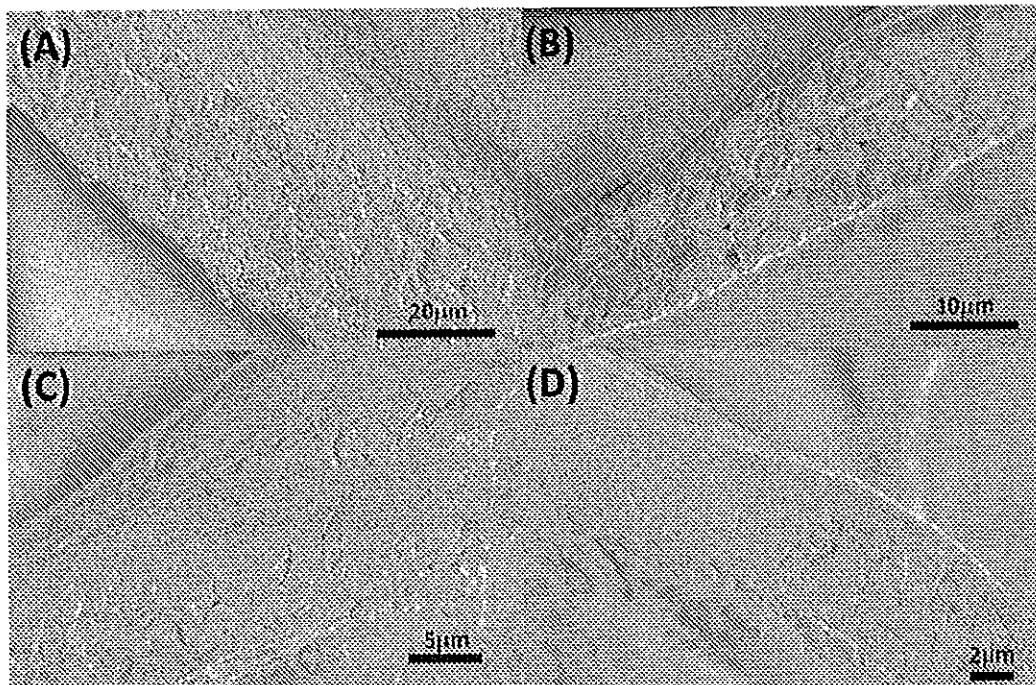


Figura 33A-33D

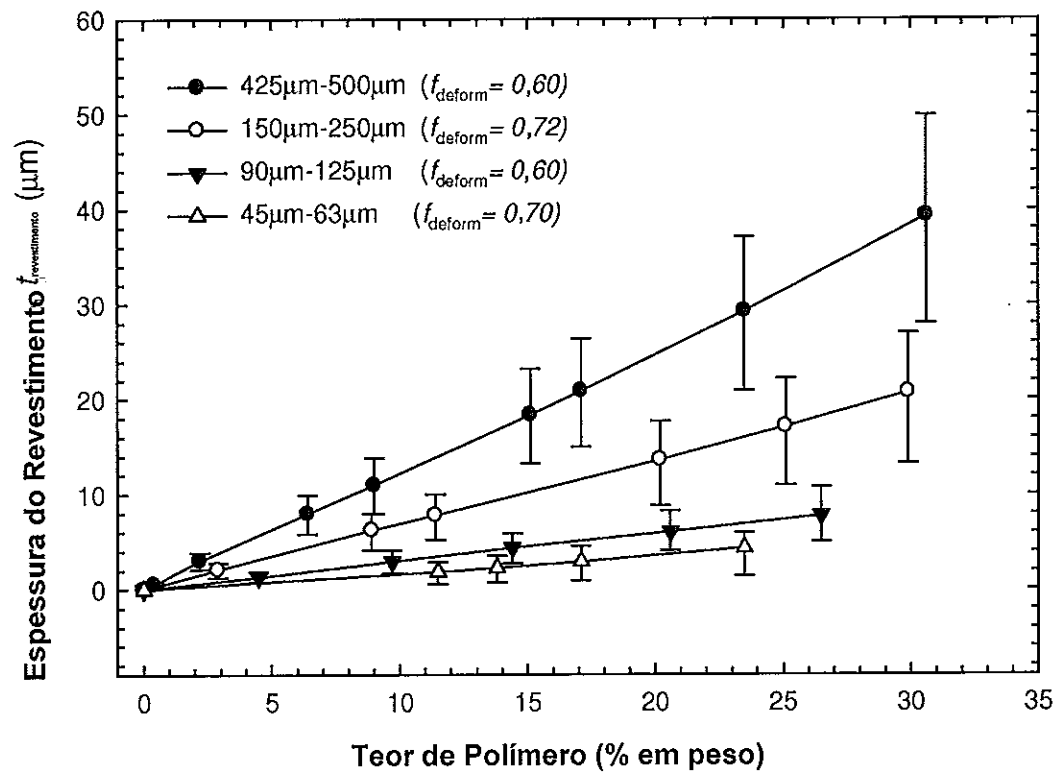


Figura 34

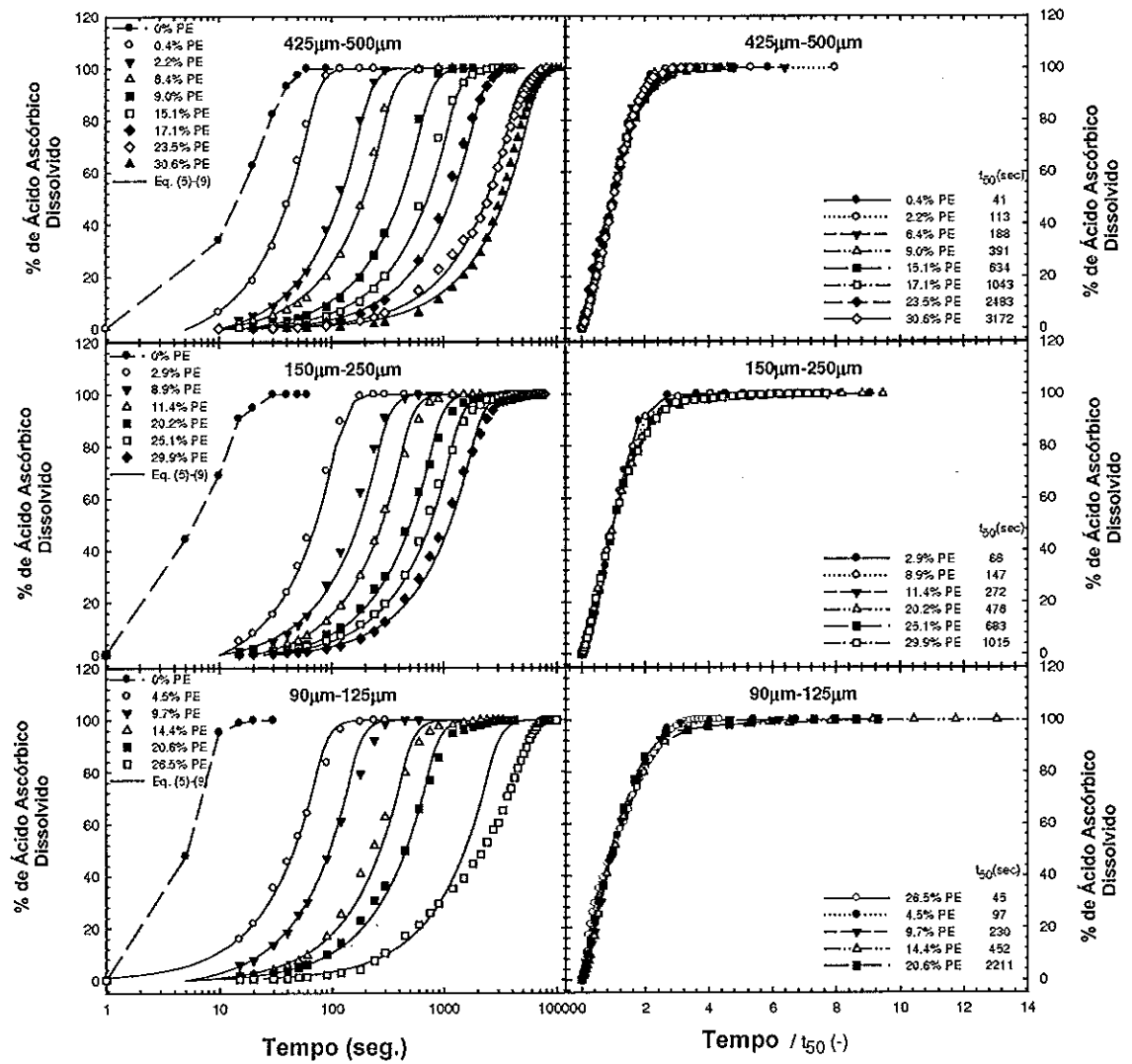


Figura 35

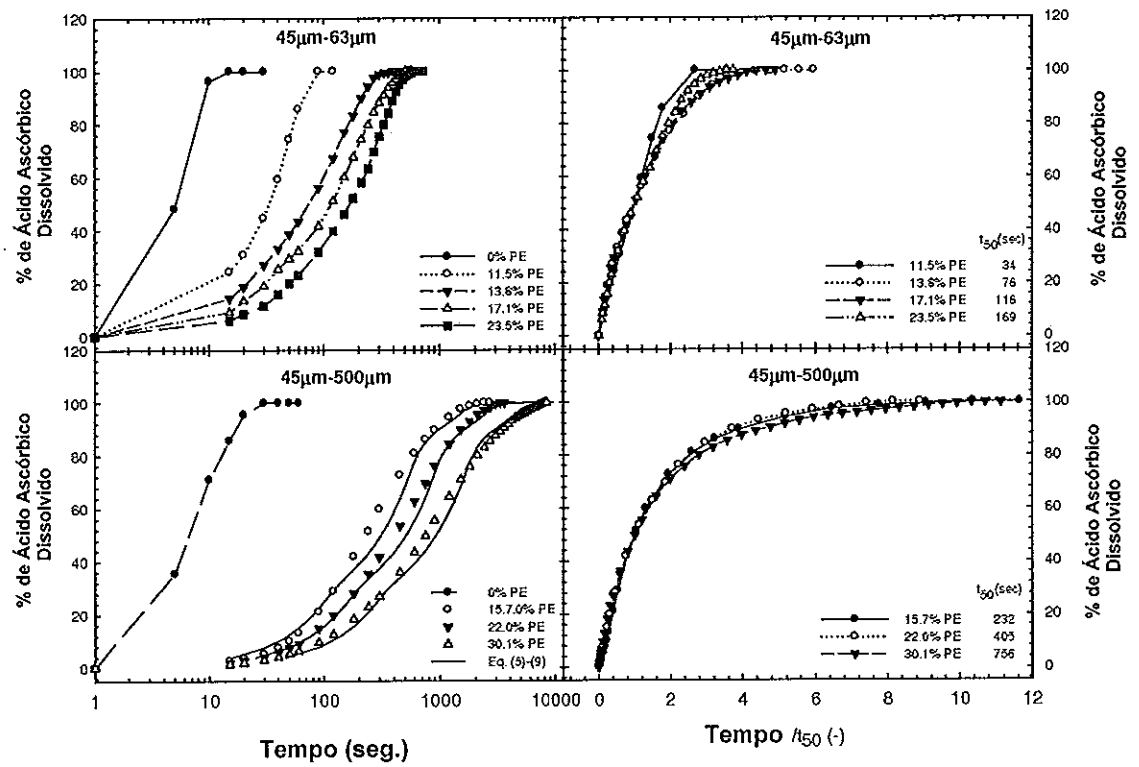


Figura 36

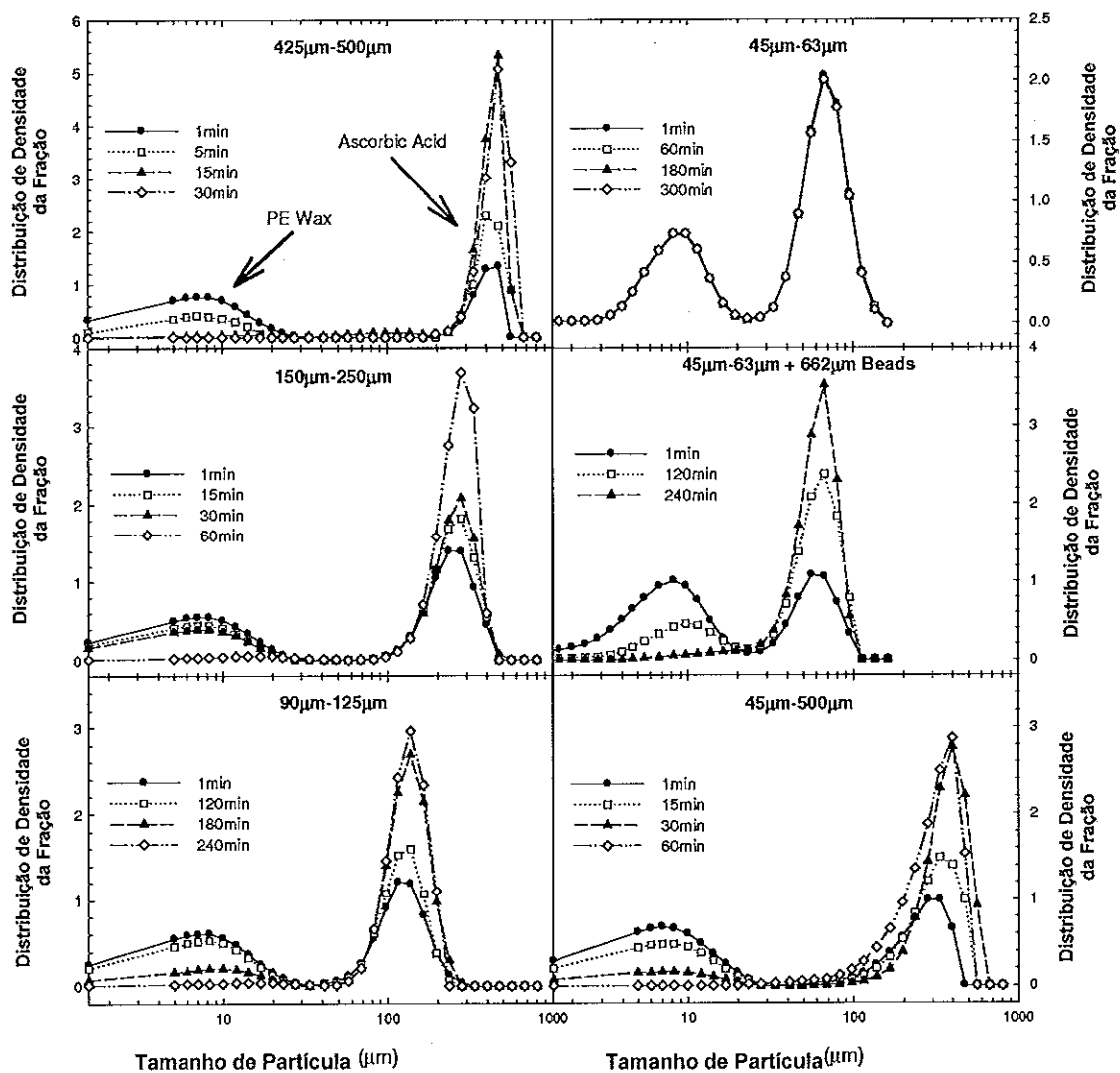


Figura 37

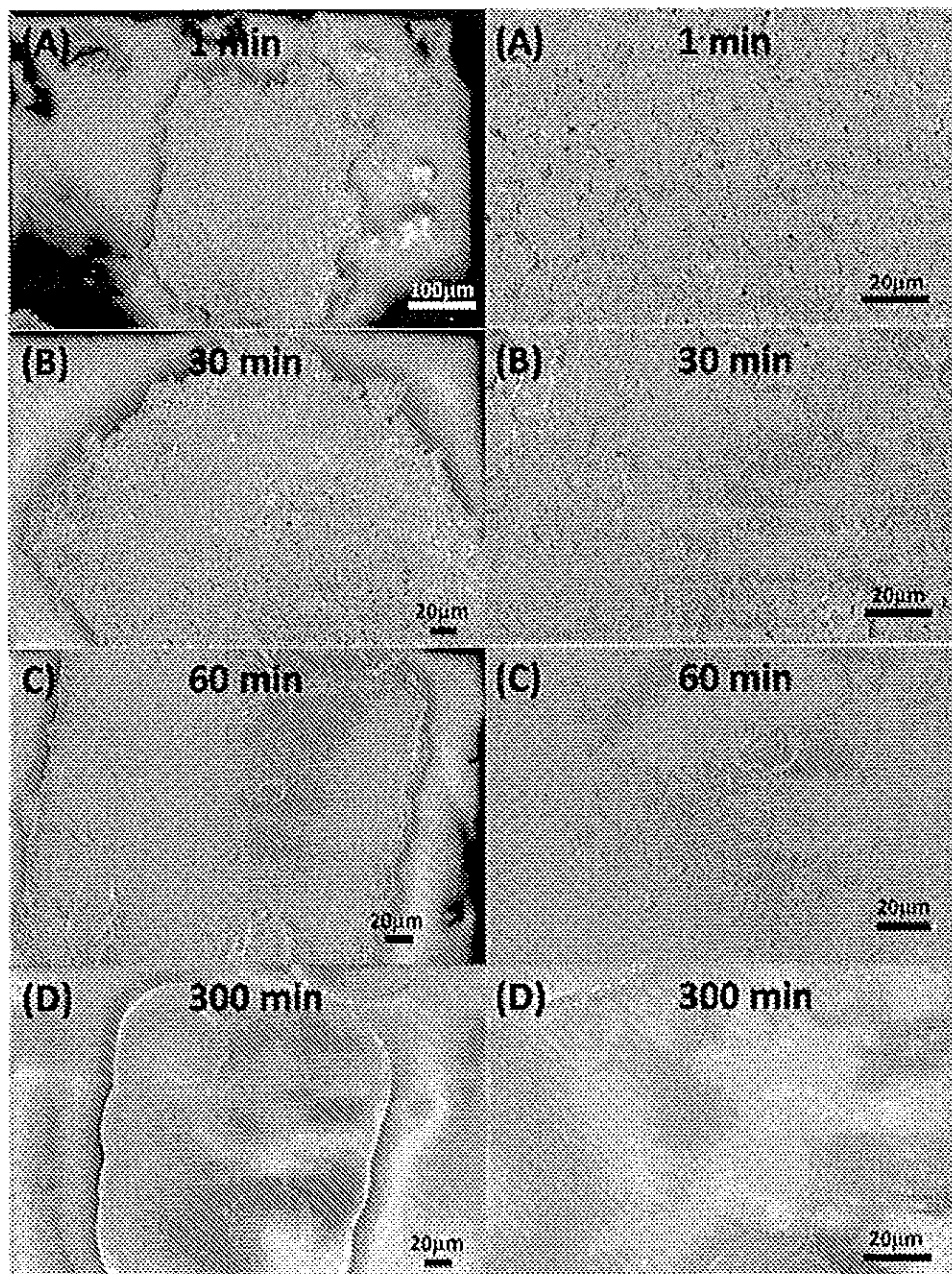


Figura 38

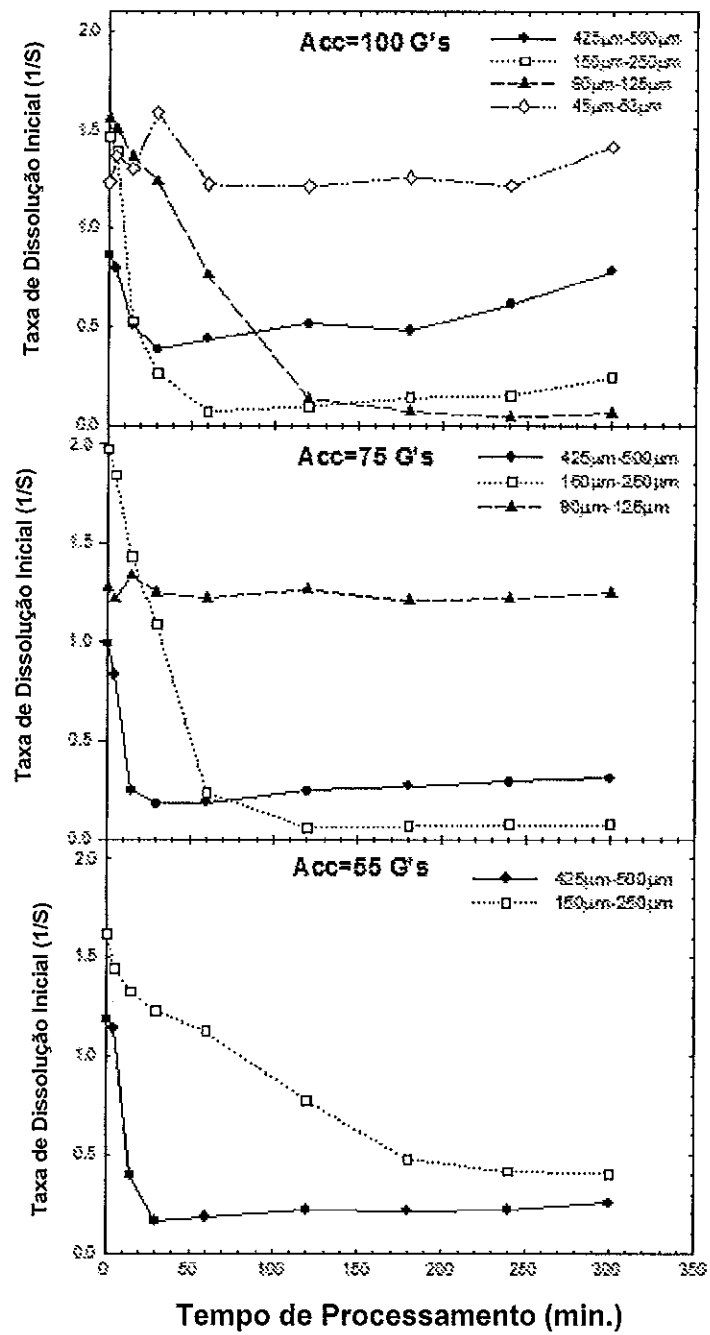


Figura 39