

RECUBRIMIENTO PROTECTOR PARA COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

SENSIBLES A LA HUMEDAD

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

- 5 **[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/197,880, presentada el 7 de junio de 2021, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

CAMPO DE LA DIVULGACION

- 10 **[0002]** La presente se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen recubrimientos y procesos para recubrir composiciones farmacéuticas. Específicamente, la presente se refiere a recubrimientos de cera para composiciones farmacéuticas y métodos para aplicar los recubrimientos de cera a composiciones farmacéuticas.

15

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

- [0003]** Las composiciones farmacéuticas normalmente incluyen tanto un ingrediente farmacéutico activo como uno o más ingredientes inactivos. El ingrediente farmacéutico activo (API) puede ser biológicamente activo y estar
- 20 diseñado para afectar directamente los síntomas, enfermedades, trastornos y/o dolencias de un paciente. Los ingredientes inactivos de una composición farmacéutica, por otro lado, son farmacéuticamente inertes y pueden ser usados para diversos propósitos incluyendo, entre otros, mejorar la estabilización a largo plazo, llenar o diluir una formulación sólida, facilitar la absorción del fármaco,
- 25 modificar la viscosidad de formulaciones líquidas, mejorar la solubilidad y/o ayudar en la fabricación de la composición farmacéutica.

[0004] Varias composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación tales como tabletas) se recubren con un recubrimiento de película acuosa durante

el proceso de fabricación farmacéutica. Sin embargo, un recubrimiento de película acuosa puede causar desafíos dependiendo de los API específicos, así como de la formulación general de la composición farmacéutica.

5

RESUMEN DE LA DIVULGACION

[0005] Algunas composiciones farmacéuticas incluyen materiales que son sensibles a la humedad. Por ejemplo, existen varios API que son sensibles a la humedad y pueden comenzar a degradarse con la introducción de agua, lo que puede ocurrir durante el proceso de recubrimiento de la película. Esta degradación del API puede dar como resultado una forma farmacéutica subpotente, con una vida útil reducida y/o comprometiendo los atributos de calidad críticos (CQA) de los productos farmacéuticos.

[0006] Además, algunos de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas pueden ser altamente solubles. Por lo tanto, cuando se aplica un recubrimiento a la composición farmacéutica (por ejemplo, una tableta), la composición farmacéutica puede comenzar a disolverse. Esto puede provocar defectos en el recubrimiento de la película que pueden no ser aceptables para el mercado.

[0007] Los solicitantes han descubierto que la composición farmacéutica (por ejemplo, una tableta) puede ser recubierta primero con un recubrimiento de cera antes de iniciar el recubrimiento de película acuosa. Los solicitantes han descubierto que este recubrimiento de cera inicial no es suficiente para impactar el perfil de disolución de la tableta de composición farmacéutica, pero es suficiente para proporcionar una barrera protectora suficiente para aplicar la capa base para la capa de película sin comprometer la estabilidad o integridad del núcleo de la tableta.

[0008] Aunque históricamente se ha utilizado cera de carnauba en el proceso de recubrimiento de película, se ha usado después de que la capa de película ha sido aplicada a la tableta y se ha usado para aumentar el brillo del recubrimiento. Como tal, la cera se utiliza como opción estética, no para una aplicación funcional.

[0009] En algunas modalidades, una composición farmacéutica incluye un comprimido que comprende un ingrediente farmacéutico activo (API); un primer recubrimiento sobre una superficie de la tableta que comprende cera; y un segundo recubrimiento sobre una superficie del primer recubrimiento, en donde el segundo recubrimiento comprende alcohol polivinílico. En algunas modalidades, la cera comprende cera de carnauba. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 0,5 a 1,0% p/p de cera. En algunas modalidades, el primer recubrimiento consiste en cera. En algunas modalidades, el segundo recubrimiento es un recubrimiento de película de barrera contra la humedad OPADRY®. En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye un tercer recubrimiento sobre una superficie del segundo recubrimiento, en donde el tercer recubrimiento comprende un ácido acrílico y/o un acrilato. En algunas modalidades, el tercer recubrimiento es un recubrimiento entérico ACRYLEZE®. En algunas modalidades, el API comprende ALXN1840 o AKST4290. En algunas modalidades, la tableta comprende bicarbonato de sodio.

[0010] En algunas modalidades, un método para preparar una composición farmacéutica incluye comprimir una tableta que comprende un ingrediente farmacéutico activo (API); recubrir una superficie de la tableta con un primer recubrimiento que comprende cera; y recubrir una superficie del primer recubrimiento con un segundo recubrimiento que comprende alcohol polivinílico. En algunas modalidades, recubrir la superficie de la tableta con el primer recubrimiento comprende recubrir la superficie de la tableta de manera que el aumento de peso de la tableta con el primer recubrimiento sea de 0,5 a 1,0% con respecto al primer recubrimiento. En algunas modalidades, el recubrimiento de la superficie del primer recubrimiento comprende recubrir la superficie del primer recubrimiento de manera que el aumento de peso de la tableta y el primer recubrimiento sea de 1 a 30% con respecto al segundo recubrimiento. En algunas modalidades, el aumento de peso de la tableta y el primer recubrimiento respecto del segundo recubrimiento es de 15

a 25%. En algunas modalidades, la cera comprende cera de carnauba. En algunas modalidades, el primer recubrimiento consiste en cera. En algunas modalidades, el segundo recubrimiento es un recubrimiento de película de barrera contra la humedad OPADRY®. En algunas modalidades, el método incluye recubrir una superficie del segundo recubrimiento con un tercer recubrimiento que comprende un ácido acrílico y/o un acrilato. En algunas modalidades, el tercer recubrimiento es un recubrimiento entérico ACRYLEZE®. En algunas modalidades, el API comprende ALXN1840 o AKST4290. En algunas modalidades, la tableta comprende bicarbonato de sodio.

[0011] Ventajas adicionales serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada. Los ejemplos y descripciones aquí contenidos deben ser considerados de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

[0012] Todas las publicaciones, incluyendo documentos de patente, artículos científicos y bases de datos, a las que se hace referencia en esta solicitud, se incorporan por referencia en su totalidad para todos los fines en la misma medida que si cada publicación individual se incorporara individualmente por referencia. Si una definición establecida en este documento es contraria o de otro modo inconsistente con una definición establecida en las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se incorporan aquí como referencia, la definición establecida en este documento prevalece sobre la definición que es incorporada aquí como referencia.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0013] La Figura 1A ilustra tabletas recubiertas con un recubrimiento de película sin un recubrimiento de cera, según algunas modalidades descritas en el presente documento.

[0014] La Figura 1B ilustra tabletas adicionales recubiertas con un recubrimiento de película sin un recubrimiento de cera, según algunas modalidades descritas en el presente documento.

[0015] La Figura 2A ilustra una vista lateral de una tableta no recubierta y una tableta recubierta con una película y un recubrimiento entérico, según algunas modalidades descritas en el presente documento.

[0016] La Figura 2B ilustra una vista superior de una tableta no recubierta y una tableta recubierta con una película y un recubrimiento entérico, según algunas modalidades descritas en el presente documento.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA DIVULGACION

[0017] En el presente documento se describen modalidades ejemplares de composiciones farmacéuticas y métodos para recubrir composiciones farmacéuticas para proporcionar una barrera protectora a las composiciones farmacéuticas y/o API. Antes del recubrimiento con película acuosa, una composición farmacéutica se puede recubrir con un recubrimiento de cera que no comprometa la estabilidad o integridad de la composición farmacéutica.

[0018] La composición farmacéutica puede incluir una forma de dosificación tal como una tableta que comprende un ingrediente farmacéutico activo así como una pluralidad de otros ingredientes que componen la tableta. La composición farmacéutica también puede incluir un recubrimiento de cera sobre una superficie de la tableta y cualquier recubrimiento posterior de la tableta. Como tal, como se usa a continuación en el presente documento, una composición farmacéutica puede referirse a una tableta y a todos los recubrimientos que se aplican a la tableta.

[0019] La tableta se puede preparar mediante varios métodos tales como granulación húmeda, granulación seca o compresión directa. Un proceso de granulación húmeda normalmente incluye: (1) mezclar el API con otros ingredientes para formar un polvo; (2) preparar una solución aglutinante; (3) mezclar la solución

aglutinante con el polvo; (4) cribar el polvo humedecido en pastillas/gránulos; (5) secar los pellets/gránulos; (6) dimensionar la granulación mediante tamizado en seco; (7) mezclar pellets/gránulos secos con lubricante y desintegrante; y/o (8) comprimir las pastillas/gránulos en tabletas. Un proceso de granulación en seco normalmente incluye: (1) mezclar el API con otros ingredientes para formar un polvo; (2) comprimir el polvo en pastillas; (3) moler/tamizar los trozos; (4) mezclar las pastillas con lubricante y desintegrante; y/o (5) comprimir en tabletas. Un proceso de compresión directa normalmente incluye: (1) mezcla del API con otros ingredientes (incluidos desintegrantes y lubricantes); y (2) comprimir el polvo en tabletas.

[0020] Cualquier API puede ser usado con las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Un experto en la materia entendería que por varias razones tal como estabilidad, compatibilidad con otros ingredientes, perfil deseado de liberación de medicamento, ciertos ingredientes activos y/o API son más deseables para formulación en una forma de dosificación. En algunas modalidades, el API puede ser un ingrediente farmacéutico activo para el tratamiento de enfermedades humanas o veterinarias. El API puede ser el componente utilizado por la forma de dosificación sólida para entregar. Los API pueden ser uno o más de agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antiprotozoarios, agentes antivirales, agentes de inducción de parto, agentes espermicidas, prostaglandinas, esteroides y microbicidas, proteínas/péptidos y antígenos de vacuna.

[0021] Los API pueden incluir ingredientes farmacéuticos, así como otros tipos de ingredientes activos que pueden ingerirse, como vitaminas y suplementos dietéticos. Los API adecuados incluyen, sin limitación: analgésicos y agentes antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno), antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos ansiolíticos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos,

agentes antigota, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotazoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos
5 cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, agentes reguladores de lípidos, locales anestésicos, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos
10 recombinantes, hormonas sexuales y anticonceptivos, espermicidas, estimulantes, productos para dejar de fumar y combinaciones de estos.

[0022] El API puede ser un único ingrediente farmacéutico activo, tal como una única entidad química, o puede ser una mezcla de varios ingredientes farmacéuticos activos. El ingrediente farmacéutico activo puede ser de cualquiera de las varias
15 categorías de ingredientes farmacéuticos activos. El ingrediente farmacéutico activo puede seleccionarse, entre otros, del grupo que consiste en aciclovir, fluconazol, progesterona y derivados de los mismos, nonoxilenol-9, terbutalina, lidocaína, testosterona y derivados, dinoprostona, lactobacilos, estrógenos y derivados, naftaleno2- sulfonato, lesmitidan, doxiciclina, droxidopa, sapropterina, butoconazol,
20 nitrato/fosfato de clindamicina, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina, nistatina, clotrimazol, sulfato de dextrina, gliminox, nitrato de miconazol, cloruro de benزالconio, lauril sulfato de sodio, tenofovir, insulina, calcitonina, danazol, ibuprofeno, paracetamol, cefpodoxima proxetil, desloratadina, dextrometorfano, clorhidrato de difenhidramina, vitaminas y/o minerales, ácido adípico, ácido
25 ascórbico, antibióticos macrólidos, AINE, cefuroxima axetilo, amobarbital, clorhidrato de ciprofloxacina, citrato de sildenafil, bromuro de pinaverio, bromuro de propantelina, triprolidina clorhidrato, dimenhidrinato, cefeanel daloxato clorhidrato, enoxacina, esparfloxacina, aspirina, famotidina, trihidrato de amoxicilina, morfina

clorhidrato, amiprilosa clorhidrato, terfenadina, beclamida, claritromicina, roxitromicina, nizatidina, cetraxato clorhidrato, ciprofloxacina, bifemeleno clorhidrato, cefuroxima axetil, pirien zepina y/ u oxiburnina, diclofenaco, nicorandil, levofloxacina, acriflavina, acetato de leuporelina, metronidazol, clorhidrato de bencidamina, cloranfenicol, oxibutina, etinilestradiol, prostaglandinas, insulina, calcitonina y combinaciones de los mismos. El ingrediente farmacéutico activo también puede ser antígeno de vacuna tal como aquellos para el tratamiento de hepatitis B, VIH, VPH, clamidia e infecciones gonocócicas. En algunas modalidades, la API puede ser ALXN1840 o AKST4290.

10 **[0023]** Los API pueden incluir sales, ésteres, hidratos, solvatos y derivados de cualquiera de los ingredientes activos anteriores. Los derivados adecuados son aquellos que los expertos saben que poseen la misma actividad que el ingrediente activo, aunque el nivel de actividad puede ser menor o mayor. Los API también pueden incluir cualquier ingrediente activo que sea incompatible con los métodos o
15 composiciones de administración oral.

[0024] Cuando está presente, un API es empleado en la formulación en una cantidad eficaz que es necesaria para proporcionar la dosis requerida, normalmente para producir al menos un efecto fisiológico según lo establecido por estudios clínicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad
20 apropiada de ingrediente activo para incluir en la forma de dosificación (por ejemplo, tableta) preparada según la presente divulgación.

[0025] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 1-20% en peso, aproximadamente 1-15% en peso, aproximadamente 5-10% en peso, aproximadamente 7-9% en peso o
25 aproximadamente 8-9% en peso de API. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede comprender al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 5% en peso, al menos aproximadamente 8% en peso, al menos aproximadamente 10% en peso, al menos aproximadamente 15%

en peso, o al menos aproximadamente 20% en peso de API. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede comprender como máximo aproximadamente 30% en peso, como máximo aproximadamente 25% en peso, como máximo aproximadamente 20% en peso, como máximo aproximadamente 15% en peso, como máximo aproximadamente 10% en peso, o como máximo aproximadamente 9% en peso de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) puede comprender aproximadamente 1-20% en peso, aproximadamente 1-15% en peso, aproximadamente 2-8% en peso, aproximadamente 3-8% en peso o aproximadamente 4- 6% en peso de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) puede comprender al menos 1% en peso de API, al menos 2% en peso de API, al menos 3% en peso de API, al menos 4% en peso de API, al menos 4% en peso de API, o al menos 5% en peso de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) puede comprender como máximo aproximadamente 20% en peso, como máximo aproximadamente 15% en peso o como máximo aproximadamente 10% en peso de API.

[0026] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 50-90% en peso, aproximadamente 60-80% en peso, aproximadamente 60-75% en peso, aproximadamente 60-70% en peso o aproximadamente 65-70% en peso de API. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica incluye al menos 50% en peso, al menos 55% en peso, al menos 60% en peso o al menos 65% en peso de API. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica incluye como máximo 90% en peso, como máximo 85% en peso, como máximo 80% en peso, como máximo 75% en peso o como máximo 70% en peso de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) puede comprender aproximadamente 50-90% en peso, aproximadamente 60-80% en peso,

aproximadamente 60-75% en peso, aproximadamente 60-70% en peso o aproximadamente 63-67% en peso de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos 50% en peso, al menos 55% en peso, al menos 60% en peso o al menos 64% en peso de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo 90% en peso, como máximo 85% en peso, como máximo 80% en peso, como máximo 75% en peso o como máximo 70% en peso de API.

[0027] En algunas modalidades, la tableta constituye aproximadamente 50-99% en peso, aproximadamente 55-99% en peso o aproximadamente 60-99% en peso de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, la tableta constituye al menos 50% en peso, al menos 55% en peso, al menos 60% en peso, al menos 65% en peso, al menos 70% en peso, al menos 75% en peso, al menos 80% en peso, al menos 85% en peso, al menos 90% en peso o al menos 95% en peso de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, la tableta constituye como máximo 99% en peso, como máximo 98% en peso, como máximo 97% en peso, como máximo 95% en peso, como máximo 90% en peso, como máximo 85% en peso, como máximo 80% en peso, como máximo 75% en peso, como máximo 70% en peso o como máximo 65% en peso de la composición farmacéutica.

[0028] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir un estabilizador de API. En algunas modalidades, el estabilizador de API puede estabilizar el API manteniendo el pH a un cierto nivel. Por ejemplo, un estabilizador de API puede evitar que un API se vuelva ácido. En algunas modalidades, el estabilizador de API puede ser bicarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, citrato de sodio deshidratado y/o ácido tartárico. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 15-35% en peso, aproximadamente 20-30% en peso o aproximadamente 23-27% en peso de

estabilizador de API. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 15% en peso, al menos aproximadamente 20% en peso o al menos aproximadamente 25% en peso de estabilizador de API. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 40% en peso, como máximo aproximadamente 35% en peso o como máximo aproximadamente 30% en peso de estabilizador de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 5-25% en peso, aproximadamente 10-20% en peso o aproximadamente 13-17% en peso de estabilizador de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 5% en peso, al menos aproximadamente 10% en peso o al menos aproximadamente 15% en peso de estabilizador de API. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 30% en peso, como máximo aproximadamente 25% en peso o como máximo aproximadamente 20% en peso de estabilizador de API.

[0029] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica incluye un aglutinante. En algunas modalidades, el aglutinante también puede ser un diluyente. En algunas modalidades, el aglutinante puede ser celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 112)), dextrato, almidón, carbonato de calcio y/o dextrosa. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 55-75% en peso, aproximadamente 60-70% en peso o aproximadamente 63-67% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 55% en peso, al menos aproximadamente 60% en peso o al menos aproximadamente 65% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 80% en peso, como máximo aproximadamente 75% en peso o

como máximo aproximadamente 70% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 30-50% en peso, aproximadamente 35-45% en peso o aproximadamente 38-42% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 30% en peso, al menos aproximadamente 35% en peso o al menos aproximadamente 40% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 55% en peso, como máximo aproximadamente 50% en peso o como máximo aproximadamente 45% en peso de aglutinante.

[0030] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 1-10% en peso, aproximadamente 2-8% en peso o aproximadamente 4-8% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso o al menos aproximadamente 5% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 15% en peso, como máximo aproximadamente 10% en peso o como máximo aproximadamente 8% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 1-10% en peso, aproximadamente 2-8% en peso o aproximadamente 4-8% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 3% en peso o al menos aproximadamente 5% en peso de aglutinante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 15% en peso, como máximo aproximadamente 10% en peso o como máximo aproximadamente 8% en peso de aglutinante.

[0031] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 1-25% en peso, aproximadamente 5-20% en peso o aproximadamente 10-15% en peso de un diluyente. En algunas modalidades, el diluyente es un diluyente soluble en agua. En algunas modalidades, el diluyente puede ser lactosa (por ejemplo, lactosa anhidra), manitol, maltosa, sorbitol, diversos grados de MCC, fosfato dicálcico y/o almidón (por ejemplo, almidón pregelatinizado). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 5% en peso o al menos aproximadamente 10% en peso de diluyente. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 25% en peso, como máximo aproximadamente 20% en peso o como máximo aproximadamente 15% en peso de diluyente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 1-25% en peso, aproximadamente 5-20% en peso o aproximadamente 10-15% en peso de diluyente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 5% en peso o al menos aproximadamente 10% en peso de diluyente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 25% en peso, como máximo aproximadamente 20% en peso o como máximo aproximadamente 15% en peso de diluyente.

[0032] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-1% en peso, aproximadamente 0,1-0,5% en peso o aproximadamente 0,2-0,3% en peso de un deslizante. En algunas modalidades, el deslizante puede ser dióxido de silicio coloidal, carbonato de magnesio, talco y/o silicato de calcio. En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal puede ser aerosol 200. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica

puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso o al menos aproximadamente 0,2% en peso de deslizante. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo
5 aproximadamente 0,5% en peso o como máximo aproximadamente 0,3% en peso de deslizante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-1% en peso, aproximadamente 0,1-0,5% en peso o aproximadamente 0,2-0,3% en peso de deslizante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos
10 los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso o al menos aproximadamente 0,2% en peso de deslizante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,5% en peso o como máximo aproximadamente 0,3%
15 en peso de deslizante.

[0033] En algunas modalidades, la tableta puede incluir ingredientes intragranulares así como ingredientes extragranulares. Los ingredientes intragranulares pueden ser aquellos ingredientes que se compactan con rodillo y/o se compactan en húmedo. Los ingredientes extragranulares pueden ser aquellos
20 ingredientes que se añaden después de la granulación.

[0034] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 1-10% en peso, aproximadamente 2-8% en peso o aproximadamente 3-7% en peso de un superdesintegrante (intragranular). En algunas modalidades, el superdesintegrante (intragranular) puede ser
25 croscarmelosa sódica (intragranular) (por ejemplo, croscarmelosa sódica NF. Ph. Eur., JP (Ac-Di-Sol)), glicolato de almidón sódico (intragranular) y/o crospovidona (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente

2% en peso o al menos aproximadamente 3% en peso de superdesintegrante (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 10% en peso, como máximo aproximadamente 8% en peso o como máximo aproximadamente 6% en peso de superdesintegrante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 1-10% en peso, aproximadamente 2-8% en peso o aproximadamente 3-7% en peso de superdesintegrante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso o al menos aproximadamente 3% en peso de superdesintegrante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 10% en peso, como máximo aproximadamente 7% en peso o como máximo aproximadamente 5% en peso de superdesintegrante (intragranular).

[0035] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 1-10% en peso, aproximadamente 2-8% en peso o aproximadamente 3-7% en peso de superdesintegrante (extragranular). En algunas modalidades, el superdesintegrante (extragranular) puede ser croscarmelosa sódica (extragranular) (por ejemplo, croscarmelosa sódica NF. Ph. Eur., JP (Ac-Di-Sol)), glicolato de almidón sódico (extragranular) o crospovidona (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso o al menos aproximadamente 3% en peso de superdesintegrante (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 10% en peso, como máximo aproximadamente 8% en peso o como máximo aproximadamente 6% en peso de superdesintegrante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo

todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 1-10% en peso, aproximadamente 2-8% en peso o aproximadamente 3-7% en peso de superdesintegrante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos
5 aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso o al menos aproximadamente 3% en peso de superdesintegrante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 10% en peso, como máximo aproximadamente 7% en peso o como máximo aproximadamente 5% en peso de
10 superdesintegrante (extragranular).

[0036] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-3% en peso, aproximadamente 0,2-2,5% en peso o aproximadamente 0,25-1,5% en peso de lubricante (intragranular). En algunas modalidades, el lubricante puede ser estearilfumarato de sodio (intragranular), ácido
15 esteárico (intragranular), compritol (intragranular), estearato de calcio (intragranular) y/o estearato de magnesio (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,25% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 1%
20 en peso, o al menos aproximadamente 1,5% en peso de lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 3% en peso, como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso o como máximo aproximadamente 0,5% en peso de
25 lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-3% en peso, aproximadamente 0,1-2,5% en peso o aproximadamente 0,15-1,5% en peso de lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica

(incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, o al menos aproximadamente 1% en peso de lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 3% en peso, como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso o como máximo aproximadamente 0,5% en peso de lubricante (intragranular).

- 10 **[0037]** En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-3% en peso, aproximadamente 0,2-2,5% en peso o aproximadamente 0,25-1,5% en peso de lubricante (extragranular). En algunas modalidades, el lubricante (extragranular) puede ser estearilfumarato de sodio (extragranular), ácido esteárico (extragranular), compritol (extragranular), estearato
- 15 de calcio (intragranular) y/o estearato de magnesio (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,25% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 1% en peso, o al menos aproximadamente 1,5%
- 20 en peso de lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 3% en peso, como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso o como máximo aproximadamente 0,5% en peso de lubricante (extragranular). En
- 25 algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-3% en peso, aproximadamente 0,1-2,5% en peso o aproximadamente 0,15-1,5% en peso de lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los

recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, o al menos aproximadamente 1% en peso de lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 3% en peso, como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso o como máximo aproximadamente 0,5% en peso de lubricante (extragranular).

10 **[0038]** En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-2% en peso, aproximadamente 0,3-1,5% en peso o aproximadamente 0,5-1% en peso de un tensioactivo (intragranular). En algunas modalidades, el tensioactivo (intragranular) puede ser lauril sulfato de sodio (intragranular), carbowax PEG 3350 Sentry en polvo (u otras variantes de PEG) 15 (intragranular), polaxámero (varios grados) (intragranular) y/o polisorbatos (varios grados) (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 0,7% en peso, 20 o al menos aproximadamente 0,75% en peso de tensioactivo (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,9% en peso o como máximo aproximadamente 0,8% en peso 25 de tensioactivo (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-2% en peso, aproximadamente 0,3-1,5% en peso o aproximadamente 0,5-1% en peso de tensioactivo (intragranular). En algunas modalidades, la composición

farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 0,7% en peso, o al menos aproximadamente 0,75% en peso de tensioactivo (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,9% en peso o como máximo aproximadamente 0,8% en peso de tensioactivo (intragranular).

[0039] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-2% en peso, aproximadamente 0,3-1,5% en peso o aproximadamente 0,5-1% en peso de tensioactivo (extragranular). En algunas modalidades, el tensioactivo (extragranular) puede ser lauril sulfato de sodio (extragranular), carbowax PEG 3350 Sentry en polvo (u otras variantes de PEG) (extragranular), polaxámero (varios grados) (extragranular) y/o polisorbatos (varios grados) (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 0,7% en peso, o al menos aproximadamente 0,75% en peso de tensioactivo (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,9% en peso o como máximo aproximadamente 0,8% en peso de tensioactivo (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-2% en peso, aproximadamente 0,3-1,5% en peso o aproximadamente 0,5-1% en

peso de tensioactivo (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 0,7% en peso, o al menos aproximadamente 0,75% en peso de tensioactivo (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,9% en peso o como máximo aproximadamente 0,8% en peso de tensioactivo (extragranular).

[0040] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-1% en peso, aproximadamente 0,1-0,5% en peso o aproximadamente 0,2-0,3% en peso de un segundo lubricante (intragranular). En algunas modalidades, el segundo lubricante (intragranular) puede ser cualquier lubricante descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso o al menos aproximadamente 0,2% en peso de segundo lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,5% en peso o como máximo aproximadamente 0,3% en peso de segundo lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-1% en peso, aproximadamente 0,1-0,5% en peso o aproximadamente 0,2-0,3% en peso de segundo lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso o al

menos aproximadamente 0,2% en peso del segundo lubricante (intragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,5% en peso o como máximo aproximadamente 0,3% en peso del segundo lubricante (intragranular).

[0041] En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 0,1-1% en peso, aproximadamente 0,1-0,5% en peso o aproximadamente 0,2-0,3% en peso del segundo lubricante (extragranular). En algunas modalidades, el segundo lubricante (extragranular) puede ser cualquier lubricante descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso o al menos aproximadamente 0,2% en peso del segundo lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la tableta de la composición farmacéutica puede incluir como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,5% en peso o como máximo aproximadamente 0,3% en peso del segundo lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-1% en peso, aproximadamente 0,1-0,5% en peso o aproximadamente 0,2-0,3% en peso del segundo lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,15% en peso o al menos aproximadamente 0,2% en peso de segundo lubricante (extragranular). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,5% en peso o como máximo aproximadamente 0,3% en peso del segundo lubricante (extragranular).

[0042] Como se explicó anteriormente, las tabletas que tienen las composiciones descritas anteriormente se pueden formar mediante granulación húmeda, granulación seca o compresión directa. Una vez formada la tableta, la tableta puede ser recubierta con un primer recubrimiento que cubra directamente la superficie de la tableta. Este primer recubrimiento puede ser un recubrimiento de cera. La cera del recubrimiento de cera puede ser cera de carnauba, cera de abejas y otras ceras. En algunas modalidades, el recubrimiento se puede lograr mediante un Vector Coater, Compu -Lab 24, Compu -Lab 35 y/o Accela Cota Coaters equipados con recipientes de varios tamaños (por ejemplo, recipientes de 15", 19").

[0043] Como se mencionó anteriormente, el solicitante ha descubierto que una pequeña cantidad de cera puede proporcionar una barrera protectora suficiente para aplicar la capa de película sin afectar el perfil de disolución de la tableta o comprometer la estabilidad/integridad de la tableta. En algunas modalidades, el recubrimiento de cera se puede aplicar como un aumento de peso del 0,5 al 1,0% a la propia tableta. Por ejemplo, si la tableta pesa 15 mg, un aumento de peso del 1% agrega 0,15 mg de cera a la tableta. En algunas modalidades, el recubrimiento de cera se puede aplicar con un aumento de peso de aproximadamente 0,1-2%, un aumento de peso de aproximadamente 0,3-1,5% o un aumento de peso de aproximadamente 0,5-1,0% a la tableta. En algunas modalidades, la cantidad de cera en la tableta más el recubrimiento de cera puede ser aproximadamente 0,1-2% en peso, aproximadamente 0,3-1,5% en peso o aproximadamente 0,5-1% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de cera en la tableta más el recubrimiento de cera puede ser al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,4% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 0,6% en peso, al menos aproximadamente 0,7% en peso, o al menos aproximadamente 0,8% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de cera en la tableta más el recubrimiento de cera puede ser como máximo

aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,9% en peso, o como máximo aproximadamente 0,8% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de cera en la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) incluye aproximadamente 0,1-2% en peso, aproximadamente 0,3-1,5% en peso o aproximadamente 0,5-1% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de cera en la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) puede ser al menos aproximadamente 0,1% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,4% en peso, al menos aproximadamente 0,5% en peso, al menos aproximadamente 0,6% en peso, al menos aproximadamente 0,7% en peso, o al menos aproximadamente 0,8% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de cera en la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) puede ser como máximo aproximadamente 2% en peso, como máximo aproximadamente 1,5% en peso, como máximo aproximadamente 1% en peso, como máximo aproximadamente 0,9% en peso, o como máximo aproximadamente 0,8% en peso.

[0044] En algunas modalidades, el recubrimiento de cera se puede aplicar a las tabletas mediante el siguiente proceso. Después de que las tabletas se hayan calentado suficientemente (por ejemplo, una vez que la cuña alcanza una temperatura mayor a aproximadamente 20°C, mayor a aproximadamente 25°C, mayor a aproximadamente 30°C, mayor a aproximadamente 35°C, mayor a aproximadamente 40°C, o mayor a aproximadamente 45°C; y menos de aproximadamente 50°C, menos de aproximadamente 45°C, menos de aproximadamente 40°C, menos de aproximadamente 35°C, menos de aproximadamente 30°C, o menos de aproximadamente 25°C), se pueden apagar los ventiladores de entrada y salida y se puede agregar lentamente (por ejemplo, durante aproximadamente 2 a 5 minutos) una alícuota predeterminada de cera al

recipiente, rociando encima de las tabletas centrales con la bandeja girando. En algunas modalidades, se puede colocar una hoja de papel encerado debajo de la bandeja. En algunas modalidades, la cera del papel encerado se puede recuperar y espolvorear sobre las tabletas centrales. La velocidad de giro se puede ajustar basándose en la observación visual de la base de la tableta. Las tabletas se pueden agitar con cera durante aproximadamente 5 a 10 minutos a aproximadamente 3 RPM. Después de 5 a 10 minutos, el extractor de aire se puede encender y dejar funcionar durante 3 a 7 minutos más. El ventilador de entrada también se puede encender y hacer funcionar durante 3 a 7 minutos más. A continuación, las tabletas recubiertas de cera se pueden retirar para su posterior procesamiento.

[0045] Después de que las tabletas hayan sido recubiertas con una capa de cera, se pueden recubrir con una película. El recubrimiento de película puede implicar la deposición de un polímero formador de película sobre el recubrimiento de cera. Normalmente, la formulación de recubrimiento de película puede incluir un polímero (por ejemplo, alcohol polivinílico) solubilizado en un disolvente adecuado junto con otros aditivos tales como plastificantes y pigmentos/colorantes. Los ejemplos de recubrimientos de película pueden incluir recubrimientos de película de barrera contra la humedad OPADRY® como OPADRY® AMBII, OPADRY® 200, OPADRY® II y/o OPADRY® QX (cualquier línea de Opadry). La formulación de recubrimiento de película se puede pulverizar sobre un lecho de tabletas giratorio o fluidizado. Las condiciones de secado para el proceso de recubrimiento de película pueden eliminar el solvente, dejando una capa fina de material de recubrimiento alrededor de la tableta de cera.

[0046] En algunas modalidades, el recubrimiento de película se puede preparar como una suspensión de sólidos y aplicarse a la tableta recubierta de cera con un aumento de peso de aproximadamente 1-30%, aproximadamente 3-25%, o aproximadamente 3-20%. En algunas modalidades, la suspensión de sólidos puede ser una suspensión de 10-30% de sólidos, una suspensión de 15-25% de sólidos o

una suspensión de 15-20% de sólidos para el recubrimiento de película. En algunas modalidades, la cantidad de recubrimiento de película de la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) es al menos aproximadamente 1% en peso, al menos aproximadamente 2% en peso, al menos aproximadamente 3% en peso, al menos aproximadamente 5% en peso, al menos aproximadamente 8% en peso, al menos aproximadamente 10% en peso, o al menos aproximadamente 12% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de recubrimiento de película de la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) es como máximo aproximadamente 25% en peso, como máximo aproximadamente 20% en peso, como máximo aproximadamente 15% en peso, como máximo aproximadamente 10% en peso, como máximo aproximadamente 8% en peso, como máximo aproximadamente 5% en peso, o como máximo aproximadamente 3% en peso.

[0047] Después de que los comprimidos se hayan recubierto con un recubrimiento de película, la capa de recubrimiento de película se puede recubrir con un recubrimiento entérico tal como un recubrimiento entérico ACRYLEZE®. El recubrimiento entérico puede incluir un ácido acrílico y/o un acrilato. La formulación de recubrimiento entérico se puede pulverizar sobre un lecho de comprimidos giratorio o fluidizado. Las condiciones de secado para el proceso de recubrimiento entérico pueden eliminar el disolvente, dejando una fina capa de material de recubrimiento alrededor de la cera y la tableta recubierta con película.

[0048] En algunas modalidades, el recubrimiento entérico se puede preparar como una suspensión de sólidos y aplicarse a la cera y a la tableta recubierta con película con un aumento de peso de aproximadamente 20-50%, aproximadamente 25-45%, o aproximadamente 30-40%. En algunas modalidades, la suspensión de sólidos puede ser una suspensión de 10-30% de sólidos, una suspensión de 15-25% de sólidos o una suspensión de 15-20% de sólidos para el recubrimiento entérico. En algunas modalidades, la cantidad de recubrimiento entérico de la

composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) es al menos aproximadamente 10% en peso, al menos aproximadamente 15% en peso, al menos aproximadamente 20% en peso o al menos aproximadamente 25% en peso.

En algunas modalidades, la cantidad de recubrimiento entérico de la composición farmacéutica (incluyendo todos los recubrimientos) es como máximo aproximadamente 50% en peso, como máximo aproximadamente 45% en peso, como máximo aproximadamente 40% en peso, como máximo aproximadamente 35% en peso o como máximo aproximadamente 30% en peso.

[0049] Los recubrimientos de cera preventivos descritos en este documento se pueden usar en múltiples API sensibles a la humedad o en tabletas efervescentes altamente solubles y de rápida disolución. El recubrimiento de cera se puede aplicar a tabletas antes de aplicar los recubrimientos de película acuosa para proporcionar esta capa protectora de recubrimiento de cera.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: AKST-4290 como API.

[0050] El compuesto Alkahest AKST-2490 es un API altamente soluble que puede degradarse con la humedad. El solicitante ha podido evitar la degradación utilizando el proceso de recubrimiento con cera descrito en el presente documento.

Esta técnica redujo el tiempo de recubrimiento y limitó la absorción de agua de las tabletas centrales, mejorando el perfil de impurezas en T-0.

[0051] Específicamente, la cera fue aplicada como una capa secundaria a las tabletas centrales. En el caso de AKST-4290, uno de los propósitos de esta capa de cera era proteger el API de las tabletas de la humedad. Este API es altamente higroscópico y cuando se expone a una humedad relativa mayor a 40% (incluso durante un par de minutos) sufre cambios tanto físicos como químicos. Aunque la humedad relativa se puede controlar durante el proceso anterior de creación de la

tableta, esto no se puede lograr en un proceso de recubrimiento con soluciones acuosas.

[0052] Para este ejemplo, el recubrimiento de película aplicado fue OPADRY Serie AMBII formulada para proporcionar una barrera al oxígeno y la humedad. Sin embargo, la formulación de recubrimiento de película se aplica como una solución acuosa con 15% de sólidos y, por lo tanto, las tabletas centrales están expuestas a la humedad durante el recubrimiento de película. Sin embargo, los solicitantes descubrieron que una capa fina de cera puede ser suficiente para proteger las tabletas centrales durante el recubrimiento con película. Las siguientes son las composiciones de la tableta, el primer recubrimiento de cera y el segundo recubrimiento de película:

	Componentes	
Componentes intragranulares	AKST-4290	66,50
	Avicel PH-112	6.75
	Lactosa Anhidra	12.50
	Almidón 1500	
	Croscarmelosa Sódica NF. Ph. Eur., JP (Ac-Di-Sol)	4.00
	Aerosil 200	0,25
	Lauril Sulfato de Sodio	0,75
	Estearato de magnesio NF/EP (no bovino #5712)	0,25
	Fumarato de estearilo de sodio	1,50
Componentes extragranulares	Croscarmelosa Sódica NF. Ph. Eur., JP (Ac-Di-Sol)	5.00
	Lauril Sulfato de Sodio	0,75
	Estearato de magnesio NF/EP (no bovino #5712)	0,25
	Fumarato de estearilo de sodio	1,50
	Total [%]	100.00
	Peso de la tableta central [mg]	687,12 mg
Recubrimiento	Cera Carnuaba NF#1	0,5%
	Opadry AMB II Rosa	3,0%
	Tableta recubierta total [mg]	711.25g

[0053] La adición del 0,5% de cera corresponde a un aumento de peso de 0,5% en el núcleo de la tableta. La adición del 3,0% del recubrimiento OPADRY® corresponde a un aumento de peso de 3% en la tableta recubierta de cera.

[0054] El proceso de recubrimiento de cera fue el siguiente: después de que las 5 tabletas se calentaron lo suficiente, se cerraron la entrada y el escape, se colocó un papel encerado debajo de la bandeja y se aplicó cera de carnauba lentamente (durante aproximadamente 2 – 5 minutos) agregado al molde, rociando encima de las tabletas centrales con el molde girando. La cera de carnauba se recuperó del papel encerado y se espolvoreó sobre las tabletas centrales. La velocidad de 10 bandeja se ajustó basándose en la observación visual de la base de la tableta. Las tabletas se agitaron con cera durante 5 - 10 minutos a aproximadamente 3 RPM. Después de los 5 a 10 minutos, se encendió el escape y se hizo funcionar durante 3 a 5 minutos más. La entrada se abrió y se hizo funcionar durante 3 a 5 minutos adicionales. Luego se pudieron retirar las tabletas, pero se aseguró que la 15 temperatura del escape alcanzara 46°C (± 2°C) antes de proceder con el recubrimiento con película.

[0055] Los resultados preliminares muestran que las tabletas recubiertas con cera y OPADRY® AMBII tienen un menor contenido de agua (medido mediante el análisis de Karl Fischer) que las recubiertas con OPADRY® solo, como se muestra 20 en la siguiente tabla:

	Al Comienzo (%)			4W4 semanas a 40°C, 75%RH (%)		
	Rep. 1	Rep 2	Promedio	Rep. 1	Rep 2	Promedio
Opadry II	2.5913	2.603	2.59715	3.1335	3.1346	3.13405
Opadry II + cera	2.4369	2.4239	2.4304	2.8742	2.8369	2.85555
Opadry II	2.3485	2.3285	2.3385	2.8058	2.776	2.7909
Opadry II + cera	2.2758	2.285	2.2804	2.6937	2.6768	2.68525
opadry AMBI II	2.2846	2.3045	2.29455	2.7431	2.7536	2.74835
opadry AMB II + cera	2.2771	2.3081	2.2926	2.7213	2.7407	2.731

EJEMPLO 2: ALXN-1840 como API.

[0056] Como se muestra en la siguiente tabla, el compuesto en tableta ALXN-1840 tiene un alto nivel de bicarbonato de sodio en la formulación para estabilizar el API, que es un quelante y altamente reactivo. Tras los intentos iniciales de recubrir este compuesto, las tabletas comenzarían a desintegrarse en la bandeja de recubrimiento durante el proceso de recubrimiento. Los solicitantes pudieron aplicar con éxito un recubrimiento de película a la tableta después de aplicar un recubrimiento de cera a la tableta.

[0057] Después de que las tabletas se calentaron lo suficiente, se apagó el escape y se añadió lentamente cera de carnauba (durante aproximadamente 3 a 5 minutos) al recipiente, rociándola sobre las tabletas centrales con el recipiente girando. Las tabletas se agitaron con cera durante 5 a 10 minutos a ~3 RPM. La velocidad de giro se ajustó basándose en la observación visual del lecho de la tableta. Después de los 5 a 10 minutos, se encendió el escape y se hizo funcionar durante 5 a 7 minutos adicionales. A continuación, se pudieron retirar las tabletas para recubrirlas con una película. Se preparó OPADRY® 200 Clear 203A190001 como una suspensión de 20% de sólidos y se aplicó a una tableta objetivo con un aumento de peso de 20%. A continuación, se preparó Acryl- EZE White como una suspensión de 20% de sólidos y se aplicó a la tableta recubierta con película y recubierta de cera con un aumento de peso de 35%. Las siguientes son las composiciones de la tableta, el primer recubrimiento de cera y el segundo recubrimiento de película:

Nombre del Componente	Composición de la Formulación (% p/p)	Cantidad mg/tableta
SUSTANCIA DE FÁRMACO WTX101 (ALXN1840) (CSD AB) ¹	8.33	1.250
Bicarbonato de sodio, polvo USP Grado 1	24.99	3.749
Celulosa microcristalina (Avicel PH 112)	65.93	9.890
Fumarato de estearilo sódico NF (intragranular)	0.25	0.038
Fumarato de estearilo sódico NF (extragranular)	0.50	0.075
Total de núcleos de tableta	100	15.000
Cera de Carnauba en Polvo #1 NF	1.0	0.1500
Opadry 200 Transparente 203A190001	20.0	3.0300
Agua Purificada USP /EP	n/a ¹	n/a ¹
Total de tabletas subrecubiertas	121	18.180
Acrilo-EZE Blanco	35.0	6.3630
Agua Purificada USP /EP	n/a	n/a
Total de tabletas con cubierta entérica	156	24.543

¹ Con fines informativos, el API es de color rojo, lo que da como resultado una minitableta con núcleo rojo y rosa. Ver fotos en las Figuras.

[0058] Las figuras 1A-1B ilustran minitabletas subrecubiertas sin adición de cera. En concreto, estas fotografías ilustran el resultado de recubrir las minitabletas sin cera. Como se ve en las fotos, las minitabletas se activaron mediante la adición de agua procedente del proceso de recubrimiento. La activación del núcleo de la minitableta hace que sea efervescente fuera de la cubierta de recubrimiento durante el proceso de recubrimiento.

[0059] Las Figuras 2A-2B ilustran minitabletas con núcleo no recubierto y minitabletas con recubrimiento entérico del Ejemplo 2 con una adición de cera de 1% aplicada antes de la película y el recubrimiento entérico. Específicamente, las fotografías ilustran la minitableta con núcleo sin recubrimiento (roja) antes de agregar cera y la minitableta blanca completamente recubierta. La aplicación de cera antes de la película y el recubrimiento entérico impidió que la tableta se volviera efervescente durante el proceso de recubrimiento. Como tal, el solicitante descubrió

que el recubrimiento de cera puede proporcionar protección inicial contra la humedad, lo que evita que las minitables se activen durante la aplicación inicial del recubrimiento de película de barrera contra la humedad.

5 **Definiciones Adicionales**

[0060] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos, notaciones y otros términos o terminología técnicos y científicos utilizados en este documento pretenden tener el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece el objeto reivindicado. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos son definidos en el presente documento para mayor claridad y/o para una fácil referencia, y la inclusión de dichas definiciones en el presente documento no necesariamente debe interpretarse como que representa una diferencia sustancial sobre lo que generalmente se entiende en la técnica.

[0061] La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”. Además, referencia a frases “menor que”, “mayor que”, “como máximo”, “al menos”, “menor o igual a”, “mayor o igual a”, u otras frases similares seguidas de una cadena de valores o parámetros pretende aplicar la frase a cada valor o parámetro en la cadena de valores o parámetros. Por ejemplo, una afirmación de que una capa tiene un espesor de al menos aproximadamente 5 cm, aproximadamente 10 cm o aproximadamente 15 cm significa que la capa tiene un espesor de al menos aproximadamente 5 cm, al menos aproximadamente 10 cm, o al menos unos 15 cm.

[0062] Tal como se utilizan en este documento, las formas singulares “un”, “una” y “el” pretenden incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También debe entenderse que el término “y/o”, tal como se

utiliza en el presente documento, se refiere y abarca cualquiera y todas las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados asociados. Además, debe entenderse que los términos “incluye”, “que incluye”, “comprende” y/o “que comprende”, cuando se usan en el presente documento, especifican la presencia de características, números enteros, pasos, operaciones, elementos, componentes y/o unidades indicadas, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, pasos, operaciones, elementos, componentes, unidades y/o grupos de los mismos.

[0063] Esta solicitud divulga varios rangos numéricos en el texto y las figuras.

Los rangos numéricos divulgados soportan inherentemente cualquier rango o valor dentro de los rangos numéricos divulgados, incluyendo los puntos finales, incluso aunque no se establezca textualmente una limitación de rango precisa en la descripción porque esta divulgación se puede practicar en todos los rangos numéricos divulgados.

[0064] La descripción anterior se presenta para permitir que un experto en la técnica realice y utilice la divulgación, y se proporciona en el contexto de una aplicación particular y sus requisitos. Diversas modificaciones a las modalidades preferidas serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, y los principios genéricos definidos en el presente documento se pueden aplicar a otras modalidades y aplicaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación. Por lo tanto, esta divulgación no pretende limitarse a las modalidades mostradas, sino que se le debe otorgar el alcance más amplio consistente con los principios y características aquí divulgados.