



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRÜNENTHAL GmbH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA ✓

País de Domicilio Alemania ✓

Departamento o Estado _____

Dirección Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Alemania ✓

Ciudad Aachen Teléfono 59 82 4024002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No 5-83 Piso 6, Santafe de Bogota, Colombia ✓

Ciudad Bogota D C Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Johannes Bartholomäus y Dr. Iris Ziegler

Identificación _____

Dirección In den Atzenbenden 54, D-52080 Aachen y Im Dickenbruch 6, D-52159, Rott-Roetgen, Alemania

Ciudad Aachen y Rott-Roetgen Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "FORMAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN TOTAL CONTROLADA DE SUSTANCIA ACTIVA, ENCONTRÁNDOSE UNA MISMA SUSTANCIA ACTIVA EN FORMA DE AL MENOS DOS SALES DISTINTAS QUE EN LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN SE ENCUENTRAN EN ESTADO SÓLIDO Y QUE PRESENTAN DIFERENTE LIBERACIÓN IN VITRO DE LA SUSTANCIA ACTIVA"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ (UNIONISTA) ☒

(33) País DE (32) Fecha 31-08-99 (31) No. Solicitud 19940740 1 1
DE 31-08-99 19940944.7
DE 16-05-00 10023699.5

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/28 ⑦

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas de administración oral con liberación total controlada de sustancia activa, encontrándose una misma sustancia activa en forma de al menos dos sales distintas que en la forma de administración se encuentran en estado sólido y que presentan diferente liberación in vitro de la sustancia activa.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 00064447 00000000 Folios: 61
 Fecha (RAD): 2000-08-29 14:58:20
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 49,292
 FECHA : AGOSTO 9 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

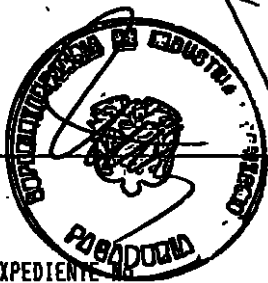
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879084	5,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

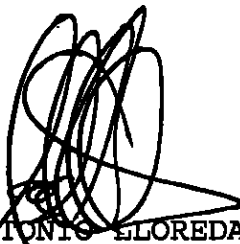
- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas de administración oral con liberación total controlada de sustancia activa, encontrándose una misma sustancia activa en forma de al menos dos sales distintas que en la forma de administración se encuentran en estado sólido y que presentan diferente liberación in vitro de la sustancia activa.

La presente invención se refiere a formas de administración oral con liberación total controlada de una sustancia activa, existiendo la misma sustancia activa en forma de al menos dos sales distintas que en la forma de administración se encuentran en estado sólido y que tienen diferente liberación in vitro de esta sustancia activa.

La administración de una sustancia activa en forma de preparados a partir de los cuales se libera esta sustancia activa en forma controlada es conveniente para muchas terapias. Mediante una liberación controlada de una sustancia activa con un tiempo medio relativamente corto se aumenta su disponibilidad en el organismo. Además puede obtenerse así un nivel en sangre más uniforme, disminuyendo eventuales fenómenos secundarios indeseables, y mejorar el mantenimiento de las especificaciones de dosificación.

La liberación controlada de una sustancia activa a partir de formas de administración oral generalmente solo puede lograrse mediante procedimientos de formulación relativamente complejos, por ejemplo, revistiendo las formas de administración oral que contienen la sustancia activa con películas retardantes o incorporándolas en una matriz retardante. Cuando se desea una liberación diferenciada de partes de una sustancia activa para controlar su perfil total de liberación se procesa una misma sustancia activa o una misma sal de sustancia activa

en formulaciones distintas que luego se reúnen, por ejemplo como una forma retardada y una forma no retardada, en una forma de administración.

La finalidad de la presente invención era por lo tanto proponer formas de administración oral de una sustancia activa a partir de las cuales esta sustancia activa se libera en forma controlada, sin que se necesiten etapas separadas complejas de formulación para lograr un perfil total de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de administración.

Conforme a la presente invención se resuelve este problema ofreciendo formas de administración oral con liberación total controlada de la sustancia activa, en que una misma sustancia activa se encuentra en forma de al menos dos sales distintas que se encuentran en estado sólido en la forma de administración y que presentan distinta liberación in vitro de esta sustancia activa.

En una modalidad de realización preferida de la presente invención todas estas sales distintas de la sustancia activa en una forma de administración tienen solubilidad en agua distinta entre sí, que generalmente produce diferente velocidad de disolución de la sustancia activa.

Preferiblemente la hidrosolubilidad de todas las distintas sales de sustancia activa utilizadas en una forma

de administración según la presente invención se diferencian entre sí al menos en el factor 2.

El perfil de liberación total para la respectiva sustancia activa en las formas de administración oral según la presente invención puede regularse del modo deseado por la selección de las sales de la sustancia activa, así como de sus relaciones ponderales en la forma de administración común. Esto permite una regulación conforme a la terapia deseada para el nivel en plasma de una sustancia activa, por ejemplo, la obtención de un nivel en plasma lo más constante posible durante un tiempo prolongado, una liberación pulsada con picos de nivel en plasma desplazados en el tiempo o la regulación de un nivel en plasma de la sustancia activa similar al ritmo circadiano en el organismo.

Una sustancia activa en el sentido de la presente invención es cualquier sustancia que ejerce en el organismo humano o animal una influencia sobre procesos o estructuras biológicas, bioquímicas, químicas, físicas o fisiológicas, y que puede formar una sal sólida a 25°C por reacción con un ácido o una base.

Esta salificación también puede producirse por reacción con otra sustancia activa con la correspondiente función, ácido o base.

Preferiblemente, la sustancia activa salificante se elige del grupo que comprende sustancias activas farmacéuticas, vitaminas, nutrientes, minerales o medios de diagnósticos, todos ellos salificantes, particularmente elegida del grupo que comprende sustancias activas farmacéuticas salificantes.

Cuando la sustancia activa es farmacéutica y salificante, ésta puede estar elegida preferiblemente del grupo que comprende analgésicos, antihelmínticos, antiarrítmicos, antiasmáticos, antidepresivos, antidiabéticos, antídotos, antialérgicos, antitusivos, antibióticos, antieméticos, antiinfecciosos, antihistamínicos, antihipertónicos, antihipertensores, anticoagulantes, antirreumáticos, antipiréticos, ansiolíticos, adelgazantes, antiacidósicos, antivertiginósicos, antihemorrágicos, antifibrolíticos, hemostáticos, antihipoglicémicos, antihipotónicos, antimicóticos, antiflogísticos, expectorantes, antiepiléticos, antiesclerósicos, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de canal de calcio, inhibidores del sistema renina-angiotensina, broncolíticos, colagogos, terapéuticos de las vías biliares, colinérgicos, corticoides (internos), promotores de la circulación, productos para combatir dependencia, geriátricos, productos contra la gota, antigripales, productos contra resfríos, ginecológicos,

hepáticos, hipnóticos, hormonas, como por ejemplo hormona de la hipófisis, hormona del hipotálamo, péptidos reguladores o sus inhibidores, inmunomoduladores, cardioterápicos, analépticos, antihipoxémicos, antianémicos, productos contra demencia (nootrópicos), inhibidores del apetito, agentes coronarios, laxantes, quimioterápicos, diuréticos, enzimas, fungistáticos, productos para disminuir el nivel de lípidos, terapéuticos neurales, productos gastroentéricos, productos contra migraña, relajantes musculares, preparados neuropáticos, preparados neurotrópicos, neurolépticos, antiosteoporósicos, reguladores del metabolismo del calcio, antiparquinsonianos, productos contra afecciones extrapiramidales, psicofármacos, vigorizantes, tónicos, terapéuticos tiroideos, hormonas sexuales o sus inhibidores, espasmolíticos, inhibidores de agregación de trombocitos, antituberculosos, urológicos, fleboterapéuticos, antineoplásicos o protectores, sedantes, vasodilatadores, virostáticos o citostáticos, todos ellos salificantes. Con particular preferencia la sustancia activa farmacéutica salificante se elige del grupo que comprende analgésicos, antiinfecciosos, neurolépticos salificantes.

Como analgésicos salificantes se utilizan preferiblemente, opioides salificantes, compuestos

salificantes con efecto opioide o analgésicos salificantes no esteroides.

Preferiblemente pueden usarse como opioides salificantes o compuestos salificantes con eficacia opioide, los siguientes: brifentanilo, carfentanilo, fentatienilo, lofentanilo, ocfentanilo, trefentanilo, codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, difenoxilato, meptazinol, nalbufin, petidina (meperidin), tilidina, tramadol, viminol, butorfanol, dextromoramida, dezocina, diacetilmorfina, heroína, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, levometadilo, levorfanol, morfina, nalorfina, oxicodona, pentazocina, piritarmida, alfentanil, buprenorfina, etorfina, fentanilo, remifentanilo o sufentanilo. Con particular preferencia pueden usarse tramadol o morfina.

Como neuroléptico salificante pueden utilizarse preferiblemente prometazina.

En calidad de sales de sustancia activa pueden existir en las formas de administración oral según la invención las sales de la sustancia activa fisiológicamente tolerables. Como integrante de salificación de la sustancia activa que se utiliza también puede utilizarse otra sustancia activa.

Preferiblemente estas sales están elegidas del grupo que comprende cloruros, bromuros, sulfatos, sulfonatos, fosfatos, tartratos, teoclatos, embonatos, formiatos,

acetatos, propionatos, benzoatos, oxalatos, succinatos, citratos, diclofenacatos, naproxenatos, salicilatos, glutamatos, fumaratos, acetilsalicilatos, aspartatos, glutaratos, estearatos, butiratos, malonatos, lactatos, mesilatos, sacarinos, ciclamatos o acesulfamatos, siendo particularmente preferidos los que se eligen del grupo que comprende cloruros, sulfatos, sacarinos, teoclatos, embonatos, diclofenacatos, naproxenatos o salicilatos.

Preferiblemente en las formas de administración oral según la presente invención pueden utilizarse conjuntamente como sales de una misma sustancia activa clorhidrato de tramadol, sacarinato de tramadol y diclofenacato de tramadol, o clorhidrato de morfina, sacarinato de morfina y sulfato de morfina. Con particular preferencia en las formas de administración oral según la presente invención pueden coexistir como sales de una misma sustancia activa, el clorhidrato de tramadol y el sacarinato de tramadol o el clorhidrato de tramadol y diclofenacato de tramadol.

También en forma preferida puede usarse como sal de sustancia activa una sal de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, hierro o aluminio de la sustancia activa, con particular preferencia una sal de metal alcalino y especialmente la sal sódica o potásica de la sustancia activa.

La liberación total controlada de la sustancia activa a partir de las formas de administración oral según la presente invención puede modificarse adicionalmente también por el hecho que al menos una de las sales de la sustancia activa y preferiblemente varias e incluso todas las sales de sustancia activa se encuentran en forma retardada en las formas de administración. También preferiblemente la forma de administración oral puede ser retardada durante la formulación conjunta de todas las sales de sustancia activa, dando la forma de administración según la presente invención.

En una modalidad de realización preferida de la presente invención el retardo se efectúa mediante un revestimiento retardante y/o por incorporación en una matriz retardante.

El revestimiento retardante se basa preferiblemente en un polímero sintético o natural insoluble en agua, eventualmente modificado, en caso dado en combinación con un plastificante convencional, o se basa en una cera o grasa o alcohol graso natural, semisintético o sintético, o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

Como polímeros insolubles en agua se prefieren para la preparación de un revestimiento retardante los poliacrilatos y polimetacrilatos, con particular preferencia poli(C₁₋₄)-alquil(met)acrilatos, poli(C₁₋₄)-

dialquilamino- (C₁₋₄)-alquil (met)acrilatos y/o sus copolímeros, preferiblemente copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo con una relación molar de los monómeros de 2 : 1 denominación comercial (Eudragit NE30D), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de etilo-trimetilamonio, con una relación molar de los monómeros de 1 : 2 : 0,1 (denominación comercial Eudragit RS), copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de etilo-trimetilamonio con una relación molar de los monómeros 1 : 2 : 0,2 (denominación comercial Eudragit RL) o una mezcla de al menos dos de estos polímeros en calidad de materiales de revestimiento.

Estos materiales de revestimiento se obtienen comercialmente en forma de dispersiones acuosas de látex al 30% en peso bajo las denominaciones Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, y Eudragit RL30D, respectivamente, y se utilizan también como tales en forma preferida como materiales de revestimiento.

También en forma preferida pueden utilizarse como polímeros insolubles en agua para la preparación del revestimiento retardante de las formas de administración según la presente invención, en conjunto o sobre las sales de sustancia activa individuales, acetatos de polivinilo, eventualmente combinación con otros excipientes. Estos se

obtienen comercialmente en forma de dispersión acuosa que contiene 27% en peso de acetato de polivinilo, 2,5 % en peso de povidona y 0,3% en peso de laurilsulfato sódico (Kollicoat SR 30D).

Los revestimientos retardantes también pueden estar basados en derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquicelulosas tales como etilcelulosa, o ésteres de celulosa como por ejemplo acetato de celulosa. Los revestimientos de etilcelulosa se aplican preferiblemente a partir de dispersiones acuosas de pseudolátex. Las dispersiones acuosas de pseudolátex de etilcelulosa pueden obtenerse comercialmente en forma de dispersiones al 30% en peso (Aquacoat) o como dispersiones al 25% en peso (Surelease).

En calidad de grasas, ceras o alcoholes grasos naturales, semisintéticos o sintéticos el revestimiento retardante puede estar basado preferiblemente en cera carnauba, cera de abejas, monoestearato de glicerilo, monobehenato de glicerilo, (denominación comercial Compritol AT0888), ditripalmitoestearato de glicerilo (denominación comercial Precirol AT05), cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetil-estearílico, o al menos dos de estos componentes.

Si el revestimiento retardante está basado en un polímero natural y/o sintético insoluble en agua,

eventualmente modificado, la dispersión o solución de revestimiento pueden contener además del correspondiente polímero un plastificante convencional fisiológicamente tolerable para disminuir la temperatura mínima de película necesaria o modificar las propiedades de la película.

Los plastificantes adecuados son, por ejemplo, diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico alifático o aromático C_8-C_{40} y un alcohol alifático con C_1-C_8 , como por ejemplo ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos del ácido cítrico como por ejemplo citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de la glicerina, como por ejemplo triacetina, el producto conocido bajo la denominación comercial Myvacet (mono- y diglicéridos acetilados $C_{23}H_{44}O_5$ hasta $C_{25}H_{47}O_7$), triglicéridos de cadena de longitud media (conocidos bajo la denominación comercial Miglyol), ácido oleico o mezclas de al menos dos de estos plastificantes. Preferiblemente para las dispersiones acuosas de Eudragit RS y eventualmente Eudragit RL se utiliza citrato de trietilo como plastificante.

Preferiblemente el revestimiento retardante contiene el o los plastificantes en proporciones de 5 a 50% en peso,

con particular preferencia 10 a 40% en peso y con especial preferencia 10 a 30% en peso, con relación a la cantidad de los polímeros utilizados. En casos individuales, por ejemplo para acetato de celulosa, también pueden utilizarse mayores cantidades de plastificantes, preferiblemente hasta 110% en peso.

Además el revestimiento retardante puede contener otros excipientes convencionales como por ejemplo lubricantes, preferiblemente talco o monoestearato de glicerilo, pigmentos colorantes, preferiblemente óxido de hierro u óxido de titanio, tensioactivos como por ejemplo el producto conocido bajo la denominación comercial Tween 80 o auxiliares para la modulación de las propiedades de la película, como por ejemplo formadores de poros hidrosolubles, por ejemplo lactosa, polietilenglicol 1000 (PEG 1000) o sacarosa.

Las formas de administración oral de la presente invención también pueden contener al menos una sal de sustancia activa, preferiblemente varias, e incluso todas las sales de sustancia activa contenidas en una matriz retardante, preferiblemente en forma uniformemente distribuida. Como materiales de matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos fisiológicamente tolerables, convencionales. Con particular preferencia la matriz retardante está basada en éteres de celulosa, ésteres de

celulosa y/o resinas acrílicas, con particular preferencia en etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y/o sus sales, amidas y/o ésteres.

También preferiblemente pueden utilizarse como materiales de matriz, materiales hidrófugos fisiológicamente tolerables convencionales. Con particular preferencia la matriz está basada en polímeros hidrófugos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas, con particular preferencia mono o diglicéridos de ácidos grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o alcoholes grasos $C_{12}-C_{30}$ y/o ceras y sus mezclas.

También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófugos arriba citados como materiales de matriz.

Cuando las formas de administración oral de la presente invención contienen sales de sustancia activa cuya componente ácida es más débil que el ácido clorhídrico existente en el estómago del organismo humano o animal, conviene que presente algún revestimiento protector, preferiblemente resistente al jugo gástrico. Mediante este revestimiento protector puede lograrse que la sustancia activa no sea liberada en el estómago de las sales de sustancia activa existentes en las formas de administración

oral de la presente invención o que a lo sumo sea liberada en forma retardada. Los revestimientos resistentes al jugo gástrico hacen que las formas de administración oral de la presente invención pasen sin disolverse por el tracto gástrico y que la sustancia activa resultante es liberada recién en el tracto intestinal. Preferiblemente, el revestimiento resistente al jugo gástrico se disuelve a pH 5 a 7,5. El perfil de liberación total desado puede ser regulado por peritos en estas artes por simples ensayos previos in vitro con ayuda de medios de medición conocidos para la determinación de la liberación de sustancia activa.

Un revestimiento resistente al jugo gástrico consiste preferiblemente en:

Copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 1 : 1 (denominación comercial Eudragit L),

Copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 1 : 2 (denominación comercial Eudragit S),

Copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo con una relación molar de monómeros 1 : 1 (denominación comercial Eudagit L30-D55),

Acido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 7 : 3 : 1 (denominación comercial Eudragit FS),

Goma laca, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o una mezcla de al menos dos de estos componentes, eventualmente también en combinación con poliacrilatos o polimetacrilatos, preferiblemente Eudragit NE30D y/o Eudragit RL y/o Eudragit RS.

La dispersión o solución de revestimiento a partir de la cual se aplica el revestimiento resistente a jugo gástrico puede contener además del correspondiente polímero uno de los plastificantes arriba citados. Además, los materiales de revestimiento retardantes arriba indicados también pueden utilizarse como revestimiento protector contra jugo gástrico, en distinto espesor, como es conocido a expertos en estas artes.

Los revestimientos retardantes y/o protectores de las formas de administración oral de la presente invención pueden aplicarse por procedimientos convencionales adecuados para el correspondiente revestimiento, como por ejemplo, por rociado de soluciones, dispersiones, o suspensiones, por procedimientos de fusión o por aplicación de polvos. Las soluciones, dispersiones o suspensiones pueden utilizarse en forma de soluciones o dispersiones acuosas u orgánicas. Se utilizan preferiblemente dispersiones acuosas. Como solventes orgánicos pueden utilizarse alcoholes, por ejemplo etanol o

isopropanol, acetonas, como por ejemplo, acetona, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, hidrocarburos clorados, como por ejemplo diclorometano, prefiriéndose alcoholes y cetonas. También es posible utilizar mezclas de al menos dos de estos solventes arriba citados.

Estos procedimientos son conocidos en el estado de la técnica por ejemplo, H. Sucker, Editorial Georg Thieme 1991, pág. 347 y siguientes, que se incorporan a la presente a título de referencia.

En una modalidad de realización preferida de la presente invención las formas de administración oral se encuentran en forma de tabletas, tabletas masticables, goma de mascar, grageas o polvo, eventualmente cargadas en cápsulas y con particular preferencia en forma de tabletas.

En otra modalidad de realización preferida de la presente invención las formas de administración oral de la invención se encuentra en formas de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microtabletas, microcápsulas, granulados, cristales de sustancia activa o pellas, con particular preferencia en forma de microtabletas, granulados o pellas, eventualmente cargadas en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas.

Cuando las formas de administración oral de la presente invención se encuentran en forma de granulados o

pellas, éstas pueden tener un tamaño en el orden de 0,1 a 3 mm, preferiblemente del orden de 0,5 a 2 mm.

Si las formas de administración oral de la invención se encuentran en forma de microtabletas, éstas pueden tener preferiblemente un diámetro del orden de 0,5 a 5 mm, con particular preferencia del orden de 1 a 3 mm y con especial preferencia del orden de 1 a 2 mm.

Si las formas de administración oral de la invención se encuentran en forma de cristales de sustancia activa, micropartículas, micropellas o microcápsulas, éstas pueden tener preferiblemente un diámetro del orden de 10 μ m hasta 1 mm, preferiblemente del orden de 15 μ m hasta 0,5 mm, y con particular preferencia del orden de 30 μ m hasta 200 μ m.

Las formas de administración oral según la invención pueden contener de acuerdo a la modalidad de realización y en calidad de otros componentes los excipientes convencionales.

Cuando las formas de administración oral de la presente invención se encuentran en forma de tabletas o microtabletas, pueden contener como otros excipientes, preferiblemente celulosa microcristalina, éteres de celulosa, lactosa, almidones y derivados de almidón, hexosas, fosfato ácido de calcio, así como los aglutinantes, reguladores del flujo, lubricantes y eventualmente disgregadores de tabletas convencionales.

Las formas de administración oral de la presente invención que se encuentran en forma de pellas, granulados o micropellas pueden contener como otros excipientes preferiblemente celulosa microcristalina, éteres de celulosa, lactosa, almidón y derivados de almidón, hexosas, fosfato ácido de calcio, alcoholes grasos, ésteres de glicerina o ésteres de ácidos grasos.

Si las formas de administración oral de la presente invención se encuentran en forma de microcápsulas o micropartículas, estas pueden contener de acuerdo al tipo de procedimiento utilizado para su preparación los excipientes convencionales.

Para la preparación de las formas de administración oral de la presente invención las sales de sustancia activa y eventualmente otros excipientes se mezclan preferiblemente en forma homogénea en un mezclador de altas revoluciones o en un mezclador en capa fluidizada rotatoria. Luego se realiza la formulación por diversos métodos convencionales y eventualmente la aplicación de los revestimientos protectores preferiblemente resistentes al jugo gástrico consistentes de los materiales de revestimiento arriba citados y por los métodos arriba citados.

Si las formas de administración oral de la presente invención se encuentran en forma de tabletas las diversas

sales sólidas de sustancia activa se mezclan preferiblemente en forma homogénea, se convierten en granulados por granulación en fase seca, húmeda o fundida y se comprimen en forma de tabletas o se preparan por tabletado directo de las sales de sustancia activa, eventualmente con otros excipientes. Además las tabletas pueden prepararse preferiblemente por compresión de pellas, cristales de sustancia activa, micropartículas o microcápsulas, eventualmente revestidas.

Las formas de administración oral de la invención en forma de pellas pueden prepararse preferiblemente por mezcla de las sales de sustancia activa, extrusión y esferonización, por aglomeración acumulativa o por aglomeración directa en un mezclador de altas revoluciones o en capa fluidizada rotatoria. Se prefiere particularmente la preparación de las pellas por extrusión de masas húmedas y esferonización subsiguiente. La preparación de las microcápsulas se efectúa por procedimientos de microencapsulado convencionales, por ejemplo por secado por atomización, solidificación por atomización o coacervación.

Si las formas de administración oral de la presente invención se encuentran en forma de múltiples partículas, el revestimiento retardante se aplica preferiblemente de manera que las formas de múltiples partículas que contienen

las sales de sustancia activa después de su preparación se revisten con el correspondiente polímero y eventuales otros excipientes a partir de medios acuosos y/u orgánicos, preferiblemente a partir de medios acuosos, con ayuda del proceso en lecho fluidizado y simultáneamente se seca el revestimiento, preferiblemente a las temperaturas habituales en la capa fluidizada, sin templado subsiguiente del revestimiento. Preferiblemente, el secado de revestimientos de poliacrilato o polimetacrilato se lleva a cabo a temperatura de aire aportado del orden de 30 a 50°C, preferiblemente 35 a 45°C.

Para revestimientos a base de celulosa, como por ejemplo etilcelulosa o acetato de celulosa, el secado se lleva a cabo a temperaturas del orden de 50 a 80°C, preferiblemente 55 a 65°C.

Los revestimientos de cera pueden aplicarse en estado fundido en lecho fluidizado, siendo enfriados después de la aplicación del revestimiento a temperaturas inferiores al intervalo de fusión correspondiente, hasta la solidificación total. La aplicación de revestimientos de cera también puede llevarse a cabo por rociado de sus soluciones en solventes orgánicos.

La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente depende del tipo de sustancia activa utilizada,

del peso del paciente, de la indicación y la severidad de los dolores o de la enfermedad.

Preferiblemente, la cantidad de sustancia activa a administrar, así como su liberación total de las sales de sustancia activa se regula de manera que sea necesario administrar la forma de administración oral de la presente invención como máximo dos veces por día y preferiblemente solamente una vez diaria.

Las formas de administración oral de la invención ofrecen la ventaja que la sustancia activa puede liberarse conforme al perfil de liberación total deseado, por ejemplo en forma pulsante o polifásica en un intervalo de tiempo determinado y de manera controlada sin necesidad de etapas de formulación separadas y complejas para la sustancia activa.

Esto permite disminuir el tiempo y también los costos para la fabricación de las formas de administración oral de la presente invención.

La hidrosolubilidad de la sal de sustancia activa se determina de la siguiente manera:

De cada sal de sustancia activa se coloca en agua deionizada a una temperatura de 25°C una cantidad suficiente (por ejemplo para sacarinato de tramadol aproximadamente 1 g en 10 ml de agua deionizada) para formar una solución saturada a esta temperatura que aún se

encuentra saturada después de 20 horas de agitación a 25°C. La cantidad necesaria de la correspondiente sal de sustancia activa puede determinarse eventualmente por ensayos previos.

Después de la sedimentación de la sal de sustancia activa no disuelta se separa por pipeteado el sobrenadante claro y se centrifuga durante 5 minutos a al menos 3000 revoluciones por minuto.

Una parte del sobrenadante claro obtenido se coloca en una probeta de HPLC y se determina la concentración de la sal de sustancia activa con relación a un patrón correspondiente.

El perfil de liberación de las formas de administración oral de la invención se determina de la siguiente manera:

La forma de administración oral de la presente invención se ensaya en el aparato de canastilla según Farmacopea Europea a una temperatura del medio de liberación de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de 50 revoluciones por minuto durante dos horas en 600 ml de jugo gástrico sintético sin enzimas a pH 1,2. Luego se ensaya la forma de administración durante otras ocho horas en 900 ml de jugo intestinal sintético sin enzimas a pH 7,2. La cantidad de sustancia activa liberada en cada momento se determina por HPLC. Los valores dados son promedios de tres ensayos.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos de realización no limitativos.

Ejemplo 1:

Preparación de las pellas:

50 g de clorhidrato de tramadol, 280 g de 2-(2',6'-dicloroanilino) -fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol (diclofenacato de tramadol) y 330 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) se mezclan homogéneamente durante 10 minutos en mezcladora Kenwood Chef y luego se granulan con una cantidad suficiente de agua demineralizada de manera que se obtiene un granulado adecuado para la extrusión y esferonización. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA tipo S450. Las pellas se secan luego durante 24 horas en estufa a 50°C. El rendimiento en pellas por fraccionamiento en tamiz con un tamaño de partícula de 800 a 1250 µm es $\geq 90\%$.

Aplicación del revestimiento:

500 g de estas pellas (800 a 1250 µm) se revisten en capa fluidizada (Hüttlin HKC05) con una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de aire de aporte de 40°C hasta un aumento de peso de 7,6% con relación al peso inicial de las pellas.

Dispersión acuosa para 500 g de pellas:

Metacrilato de metilo/ácido polimetacrílico	100,0 g
(dispersión acuosa al 30%, Eudragit L30D Röhm, Alemania)	
Citrato de trietilo	6,0 g
Monoestearato de glicerilo	1,8 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>82,2 g</u>
Total	190,0 g

La solubilidad del 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol fue determinada por el método arriba citado en aproximadamente 0,3 mg/ml y la de clorhidrato de tramadol en > 300 mg/ml.

Cada 710 mg de las pellas provistas con un revestimiento fueron cargados en una máquina encapsuladora Zanasi E6 en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0EL.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba indicado en aparato de canastilla y está resumido en la siguiente tabla 1 así como en la figura 1 (en % de la dosis total calculada como clorhidrato de tramadol). A diferencia de las condiciones arriba descriptas, las pellas revestidas fueron ensayadas durante 18 horas en jugo intestinal sintético sin enzimas a pH 7,2.

Tabla 1:

Tiempo (minutos)	Tramadol liberado en mg (calculado como clorhidrato de tramadol)
0	0
120	50
150	76
240	106
360	129
420	138
600	157
720	168
840	179
960	188
1080	195
1200	198

710 g de las pellas provistas con revestimiento resistente a jugo gástrico contienen 50 mg de clorhidrato de tramadol y 280 mg de 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol, lo que corresponde a una cantidad total de sustancia activa de 200 mg de clorhidrato de tramadol.

Ejemplo 2:

Preparación de las pellas:

50 g de clorhidrato de tramadol, 280 g de 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e'-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol, 120 g de monohidrato de lactosa, 90 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) y 90 g de celulosa microcristalina coloidal (denominación comercial Avicel RC 591, FMC) se mezclan homogéneamente durante 10 minutos en mezcladora Kenwood Chef y luego se granulan con una cantidad suficiente de agua demineralizada como para obtener un granulado adecuado para la extrusión y esferonización. El granulado húmedo es extruido en extrusora NICA E140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo es esferonizado en esferonizador NICA tipo S450. Las pellas se secan luego durante 24 horas a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas, por fraccionamiento por tamiz, con un tamaño de partículas de 800 a 1250 µm es $\geq 90\%$.

Aplicación del revestimiento:

500 g de estas pellas (800 a 1250 µm) se revisten en capa fluidizada (Hüttlin HKC05) con una dispersión acuosa de la siguiente composición con una temperatura de aire de aporte de 60°C hasta un aumento de peso de 2,4% con relación al peso inicial de las pellas.

Dispersión acuosa para 500 g de pellas:

Etilcelulosa	34,0 g
(denominación comercial Aquacoat ECD30, FMC)	
Sebacato de dibutilo	2,0 g
Tween 80	0,01 g
Emulsión antiespumante (Fluka)	0,01 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>64,0 g</u>
Total	100,02 g

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba indicado en aparato de canastilla y está indicado en la siguiente tabla 2 así como en la figura 2 (en % de la dosis total calculada como clorhidrato de tramadol). A diferencia de las condiciones arriba indicadas, las pellas revestidas fueron ensayadas durante 10 horas en jugo intestinal sintético sin enzimas a pH 7,2.

Tabla 2:

Tiempo (minutos)	Tramadol liberado en mg (calculado como clorhidrato de tramadol)
0	0
30	25
120	28
240	56

480	79
600	85
720	98

323 mg de las pellas revestidas contienen 25 mg de clorhidrato de tramadol y 140 mg de 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol, correspondiente a una cantidad de sustancia activa de 100 mg de clorhidrato de tramadol en total.

El revestimiento de etilcelulosa aplicado no produce retardo de las sales de sustancia activa sino simplemente hace que el ion 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato no sea desplazado de su sal por el jugo gástrico. A partir del clorhidrato de tramadol fácilmente soluble en agua la sustancia activa tramadol es liberada muy rápidamente mientras que a partir del 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexano-1(a)-ol el tramadol es liberado en forma retardada en el término de 10 horas.

Ejemplo 3:

Preparación de las pellas

20 g de clorhidrato de tramadol, 188 g de 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de [1e-(m-metoxifenil)-2e-

dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol], 84 g de monohidrato de lactosa y 332 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) se mezclan homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego se granulan con una cantidad suficiente de agua demineralizada, para obtener un granulado adecuado para la extrusión y esferonización. El granulado húmedo es extruido en extrusora NICA E140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo es esferonizado en esferonizador NICA tipo S450. Las pellas fueron luego secadas durante 24 horas a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas por fraccionamiento por tamiz con un tamaño de partícula de 800 a 1250 μ m es $\geq 90\%$.

Aplicación del revestimiento:

500 g de estas pellas (800 a 1250 μ m) se revisten en capa fluidizada (Hüttlin HKC05) con una dispersión acuosa de la siguiente composición con una temperatura de aire de aporte de 40°C hasta un aumento de peso de 5,3% con relación al peso inicial de las pellas.

Dispersión acuosa para 500 g de pellas:

Solución acuosa de goma laca	125,0 g
(ASL 125, 20% de sólidos)	

Citrato de trietilo	1,25 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>48,75 g</u>
Total	175,0 g

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba indicado en aparato de canastilla y está indicado en la siguiente tabla 3 así como en la figura 3 (en % de la dosis total calculada como clorhidrato de tramadol).

Tabla 3:

Tiempo (minutos)	Tramadol liberado en mg (calculado como clorhidrato de tramadol)
0	0
120	0
130	12
150	25
240	40
360	48
420	51
600	59

219 mg de las pellas provistas con revestimiento resistente a jugo gástrico contienen 10 mg de clorhidrato de tramadol y 90 mg de 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol, lo que corresponde a una cantidad de sustancia activa total de

60 mg de clorhidrato de tramadol.

El revestimiento resistente a jugo gástrico hace que durante el ensayo en jugo gástrico sintético no se produzca liberación de la sustancia activa tramadol. En el ensayo en jugo intestinal sintético la sustancia activa tramadol es liberada muy rápidamente del clorhidrato de tramadol mientras que a partir de 2-(2',6'-dicloroanilino)-fenilacetato de 1e-(m-metoxifenil)-2e-dimetilaminometil-ciclohexan-1(a)-ol es liberada en forma retardada durante un intervalo de tiempo de 8 horas.

Ejemplo 4:

Preparación de las pellas:

30 g de clorhidrato de tramadol, 254 g de sacarinato de tramadol (solubilidad en agua aproximadamente 20 mg/ml, determinado por el método arriba indicado), 284 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) se mezclan homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego se granulan con una cantidad suficiente de agua demineralizada, para obtener un granulado adecuado para la extrusión y esferonización. El granulado húmedo es extruido en extrusora NICA E140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo es esferonizado en esferonizador NICA tipo S450. Las pellas se secan luego durante 24 horas en estufa a 50°C. El

rendimiento en pellas por fraccionamiento en tamiz con un tamaño de partícula de 800 a 1250 μm es $\geq 90\%$.

Aplicación del revestimiento:

500 g de estas pellas (800 a 1250 μm) se revisten en capa fluidizada (Hüttlin HKC05) con una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de aire de aporte de 40°C hasta un aumento de peso de 15% con relación al peso inicial de las pellas.

Dispersión acuosa para 500 g de pellas:

Copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de metilo trimetilamonio con una relación de monómeros de 1:2:0,1 (dispersión acuosa al 30%,

Eudragit RS30D, Röhm) 156 g

Copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de etilo trietilamonio con una relación de monómeros de 1:2:0,2)

(dispersión acuosa al 30%, Eudragit RL30D,

Röhm) 44 g

Citrato de trietilo 12 g

Monoestearato de glicerilo	3 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>160,0 g</u>
Total	375,0 g

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba indicado en aparato de canastilla y está indicado en la siguiente tabla 4 así como en la figura 4 (en % de la dosis total calculada como clorhidrato de tramadol).

Tabla 4:

Tiempo (minutos)	Tramadol liberado en mg (calculado como clorhidrato de tramadol)
0	0
30	6
60	15
120	36
180	47
240	58
360	81
480	95
600	99

327 mg de las pellas provistas con revestimiento resistente a jugo gástrico contienen 15 mg de clorhidrato de tramadol y 127 mg de sacarinato de tramadol correspondiente a una cantidad de sustancia activa de un total de 100 mg de

clorhidrato de tramadol.

Ejemplo 5:

Preparación de las pellas:

50 g de clorhidrato de tramadol, 526 g de sacarinato de tramadol y 384 g de celulosa microcristalina (denominación comercial Avicel PH 101, FMC) se mezclan homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood Chef y luego se granulan con una cantidad suficiente de agua demineralizada, para obtener un granulado adecuado para la extrusión y esferonización. El granulado húmedo se extruye en extrusora NICA E140 con una matriz de extrusión de 1,0 x 2,0 mm y el extruido húmedo se esferoniza en esferonizador NICA tipo S450. Las pellas fueron luego secadas durante 24 horas a 50°C en estufa. El rendimiento en pellas por fraccionamiento en tamiz con un tamaño de partícula de 800 a 1250 μ m era $\geq 90\%$.

Aplicación del revestimiento:

500 g de estas pellas (800 a 1250 μ m) se revisten en capa fluidizada (Hüttlin HKC05) con una dispersión acuosa de la siguiente composición a una temperatura de aire de aporte de 40°C hasta un aumento de peso de 14,4% con relación al peso inicial de las pellas.

Dispersión acuosa para 500 g de pellas:

Copolímero de acrilato de etilo-metacrilato
de metilo-cloruro de metacrilato de metilo
trietilamonio con una relación de monómeros
de 1:2:0,1 (dispersión acuosa al 30%,

Eudragit RS30D, Röhm)	177,0
Polietilenglicol 6000 (BASF)	5,3 g
Citrato de trietilo	10,6 g
Monoestearato de glicerilo	3,0 g
<u>Agua demineralizada</u>	<u>164,1 g</u>
Total	360,0 g

El perfil de liberación fue determinado por el método
arriba indicado en aparato de canastilla y está indicado en
la siguiente tabla 5 así como en la figura 5 (en % de la
dosis total calculada como clorhidrato de tramadol).

Tabla 5:

Tiempo (minutos)	Tramadol liberado en mg (calculado como clorhidrato de tramadol)
0	0
30	18
60	39
120	54

240	72
360	85
480	98
600	112
720	126
840	140
960	155
1080	168
1200	182

549 mg de las pellas provistas con el revestimiento contienen 25 mg de clorhidrato de tramadol y 263 mg de sacarinato de tramadol correspondiente a una cantidad de sustancia activa total de 200 mg de clorhidrato de tramadol.

Ejemplo 6:

Preparación de tabletas:

15 g de clorhidrato de prometacina, 39 g de teoclato de prometacina, 120 g de celulosa microcristalina, 75 g de metilhidroxipropilcelulosa (50 mPas, denominación comercial Metolose 60 SH), 2,5 g de óxido de silicio altamente disperso y 2,5 g de estearato de magnesio fueron mezclados homogéneamente durante 10 minutos en una mezcladora de caída libre (Bohle, LM 40). Esta mezcla fue comprimida en una prensa excéntrica Korsch EK0 con una matriz para dar tabletas redondas combadas de 9 mm de diámetro.

El perfil de liberación fue determinado por el método arriba indicado. A diferencia de las condiciones arriba indicadas, las pellas revestidas fueron ensayadas en el aparato de paleta giratoria de la Farmacopea Europea.

REIVINDICACIONES

1.- Formas de administración oral con liberación controlada de una sustancia activa, caracterizadas porque una misma sustancia activa se encuentra en forma de al menos dos sales distintas que en la forma de administración se encuentran en estado sólido y que presentan distintas liberaciones in vitro de esta sustancia activa.

2.- Formas de administración oral según la reivindicación 1, caracterizadas porque las diversas sales de sustancia activa tienen distinta solubilidad en agua.

3.- Formas de administración oral según la reivindicación 2, caracterizadas porque la solubilidad en agua de todas las distintas sales de sustancia activa se distinguen entre sí al menos en el factor 2.

4.- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque la sustancia activa está elegida del grupo que comprende sustancias activas farmacéuticas, vitaminas, minerales, nutrientes o medios diagnósticos, todos ellos salificantes, preferiblemente elegidos del grupo que comprende sustancias activas farmacéuticas salificantes.

5.- Formas de administración oral según la reivindicación 4, caracterizadas porque la sustancia activa farmacéutica salificante está elegida del grupo que comprende: analgésicos, antihelmínticos, antiarrítmicos,

antiasmáticos, antidepresivos, antidiabéticos, antídotos, antialérgicos, antitusivos, antibióticos, antieméticos, antiinfecciosos, antihistamínicos, antihipertónicos, antihipertensores, anticoagulantes, antirreumáticos, antipiréticos, ansiolíticos, adelgazantes, antiacidósicos, antivertiginósicos, antihemorrágicos, antifibrolíticos, hemostáticos, antihipoglicémicos, antihipotónicos, antimicóticos, antiflogísticos, expectorantes, antiepiléticos, antiesclerósicos, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de canal de calcio, inhibidores del sistema renina-angiotensina, broncolíticos, colagogos, terapéuticos de las vías biliares, colinérgicos, corticoides (internos), promotores de la circulación, productos para combatir dependencia, geriátricos, productos contra la gota, antigripales, productos contra resfríos, ginecológicos, hepáticos, hipnóticos, hormonas, como por ejemplo hormona de la hipófisis, hormona del hipotálamo, péptidos reguladores o sus inhibidores, inmunomoduladores, cardioterápicos, analépticos, antihipoxémicos, antianémicos, productos contra demencia (nootrópicos), inhibidores del apetito, agentes coronarios, laxantes, quimioterápicos, diuréticos, enzimas, fungistáticos, productos para disminuir el nivel de lípidos, terapéuticos neurales, productos gastroentéricos, productos contra migraña, relajantes musculares, preparados neuropáticos, preparados neurotrópicos, neurolépticos,

antiosteoporósicos, reguladores del metabolismo del calcio, antiparquinsonianos, productos contra afecciones extrapiramidales, psicofármacos, vigorizantes, tónicos, terapéuticos tiroideos, hormonas sexuales o sus inhibidores, espasmolíticos, inhibidores de agregación de trombocitos, antituberculosos, urológicos, fleboterapéuticos, antineoplásicos o protectores, sedantes, vasodilatadores, virostáticos o citostáticos, todos ellos salificantes. Con particular preferencia la sustancia activa farmacéutica salificante se elige del grupo que comprende analgésicos, antiinfecciosos, neurolépticos salificantes.

6.- Formas de administración oral según la reivindicación 5, caracterizadas porque los analgésicos salificantes están elegidos del grupo que comprende opioides, compuestos con eficacia opioide o analgésicos libres de esteroides, todos ellos salificantes.

7.- Formas de administración oral según la reivindicación 6, caracterizadas porque el analgésico salificante está elegido del grupo que comprende: brifentanilo, carfentanilo, fentatienilo, lofentanilo, ocfentanilo, trefentanilo, codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, difenoxilato, meptazinol, nalbufin, petidina (meperidin), tilidina, tramadol, viminol, butorfanol, dextromoramida, dezocina, diacetilmorfina, heroína, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona,

levometadona, levometadilo, levorfanol, morfina, nalorfina, oxicodona, pentazocina, piritarmida, alfentanil, buprenorfina, etorfina, fentanilo, remifentanilo o sufentanilo. Con particular preferencia pueden usarse tramadol o morfina.

8\.- Formas de administración oral según la reivindicación 5, caracterizadas porque el neuroléptico salificante es prometacina.

9\.- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque las sales de sustancia activa están elegidas del grupo que comprende cloruros, bromuros, sulfatos, sulfonatos, fosfatos, tartratos, teoclatos, embonatos, formiatos, acetatos, propionatos, benzoatos, oxalatos, succinatos, citratos, diclofenacatos, naproxenatos, salicilatos, acetilsalicilatos, glutamatos, fumaratos, aspartatos, glutaratos, estearatos, butiratos, malonatos, lactatos, mesilatos, sacarinos, ciclamatos o acesulfamatos, preferiblemente del grupo que comprende cloruros, sulfatos, sacarinos, teoclatos, embonatos, diclofenacatos, naproxenatos o salicilatos.

10\.- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque las sales de sustancia activa comprenden sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo, de amonio, de hierro o

de aluminio, preferiblemente sales de metal alcalino, con particular preferencia la sal sódica o potásica.

11).- Formas de administración oral según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque se encuentran en forma de tabletas, tabletas masticables, goma de mascar, grageas, polvos, eventualmente cargados en cápsulas y preferiblemente en forma de tabletas.

12).- Formas de administración oral según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque se encuentran en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microtabletas, microcápsulas, granulados, cristales de sustancia activa o pellas, con particular preferencia en forma de microtabletas, granulados o pellas, eventualmente cargados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas.

13).- Formas de administración oral según la reivindicación 12, caracterizadas porque los granulados o pellas tienen un tamaño del orden de 0,1 a 3 mm, preferiblemente 0,5 a 2 mm.

14).- Formas de administración oral según la reivindicación 12, caracterizadas porque las microtabletas tienen un tamaño del orden de 1 a 3 mm, preferiblemente 1 a 2 mm.

15).- Formas de administración oral según la reivindicación 12, caracterizadas porque los

microcristales, micropartículas, micropellas o microcápsulas tienen un diámetro de 10 :m hasta 1 mm, preferiblemente 15 :m hasta 0,5 .mm y con particular preferencia 30 :m hasta 200 :m.

16).- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizadas porque al menos una de las sales de sustancia activa se encuentra en forma retardada.

17).- Formas de administración oral según la reivindicación 16, caracterizadas porque todas las sales de sustancia activa se encuentran en forma retardada.

18).- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizadas porque la correspondiente forma de administración está retardada.

19).- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizadas porque el retardo está realizado por un revestimiento retardante y/o incorporación en una matriz retardante.

20).- Formas de administración oral según la reivindicación 19, caracterizadas porque el revestimiento retardante está basado en un polímero natural o sintético insoluble en agua, eventualmente modificado, eventualmente en combinación con un plastificante convencional, o está basado en una cera o grasa o alcohol graso natural,

semisintético, sintético o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

21.- Formas de administración oral según la reivindicación 20, caracterizadas porque los polímeros insolubles comprenden poliacrilatos y polimetacrilatos, preferiblemente poli(C₁₋₄)-alquil(met)acrilato, poli(C₁₋₄)-dialquilamino-(C₁₋₄)-alquil(met)acrilato y/o sus copolímeros, preferiblemente copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 2:1 (denominación comercial Eudragit NE30D), copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de etilo-trimetilamonio con una relación molar de monómeros de 1:2:0,1 (denominación comercial Eudragit RS), copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de etilo-trimetilamonio con una relación molar de monómeros de 1:2:0,2 (denominación comercial Eudragit RL) o una mezcla de al menos dos de estos polímeros, en calidad de material de revestimiento.

22.- Formas de administración oral según la reivindicación 20, caracterizadas porque los polímeros insolubles en agua utilizados como materiales de revestimiento comprenden derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa y con particular preferencia etilcelulosa o ésteres de celulosa, preferiblemente acetato

de celulosa.

23.- Formas de administración oral según las reivindicaciones 21 ó 22, caracterizadas porque los polímeros están aplicados a partir de medios acuosos, preferiblemente a partir de látex acuoso o dispersiones de pseudolátex acuoso.

24.- Formas de administración oral según la reivindicación 19, caracterizadas porque como polímeros de revestimiento se utiliza una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirolidona, preferiblemente en forma de dispersiones acuosas de pseudolátex.

25.- Formas de administración oral según la reivindicación 20, caracterizadas porque como cera se utiliza en calidad de material de revestimiento cera carnauba, cera de abejas, monoestearato de glicerilo, monobehenato de glicerilo (denominación comercial ATO888), ditri-palmitoestearato de glicerilo (denominación comercial Precirol AT05), cera microcristalina o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

26.- Formas de administración oral según una de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizadas porque los polímeros son utilizados en combinación con plastificantes convencionales.

27.- Formas de administración oral según la reivindicación 62, caracterizadas porque como

plastificantes se utilizan diésteres lipófilos de ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos de C6-C40 y alcoholes alifáticos de C1-C8, preferiblemente ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos de ácido cítrico, preferiblemente citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl, polietilenglicoles, propilenglicoles, ésteres de la glicerina, preferiblemente triacetina, mono y diglicéridos acetilados, triglicéridos de cadena media, ácido oleico o una mezcla de al menos dos de estos plastificantes.

28.- Formas de administración oral según las reivindicaciones 26 ó 27, caracterizadas porque los plastificantes se usan en proporciones de 5 a 50% en peso, preferiblemente 10 a 40% en peso, y con particular preferencia 10 a 30% en peso con relación al material de revestimiento polimérico.

29.- Formas de administración oral según una de las reivindicaciones 19 a 28, caracterizadas porque la matriz está basada en un material de matriz hidrófilo, preferiblemente polímeros hidrófilos, con particular preferencia éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas, con especial preferencia etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil-celulosa,

hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, y/o sus sales, amidas y/o ésteres.

30).- Formas de administración oral según una de las reivindicaciones 19 a 29, caracterizadas porque la matriz está basada en un material de matriz hidrófugo, preferiblemente polímeros, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos hidrófugos, o los correspondientes ésteres o éteres o sus mezclas, y con particular preferencia en mono o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o sus mezclas.

31).- Formas de administración oral según una de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizadas porque comprenden un revestimiento protector, preferiblemente un revestimiento resistente a jugo gástrico.

32).- Formas de administración oral según la reivindicación 31, caracterizadas porque el revestimiento resistente a jugo gástrico consiste en copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 1:1 (denominación comercial Eudragit L), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 1:2 ((denominación comercial Eudragit S), copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo con una relación molar de monómeros de 1:1 (denominación comercial Eudragit L30-D55),?

ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo con una relación molar de monómeros de 7:3:1 (denominación comercial Eudragit FS), goma laca, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa o una mezcla de al menos dos de estos componentes, eventualmente también en combinación con poliacrilatos y/o polimetacrilatos, preferiblemente Eudragit NE30D y/o Eudragit RL y/o Eudragit RS.

33.- Formas de administración oral según una o varias de las reivindicaciones 1 a 32 obtenibles por mezcla de al menos dos sales distintas de una misma sustancia activa, de las cuales al menos una sal se encuentra eventualmente en forma retardada y que presentan diferente liberación in vitro de la sustancia activa, formulación de la mezcla y revestimiento con un revestimiento protector retardante y/o resistente a jugo gástrico.

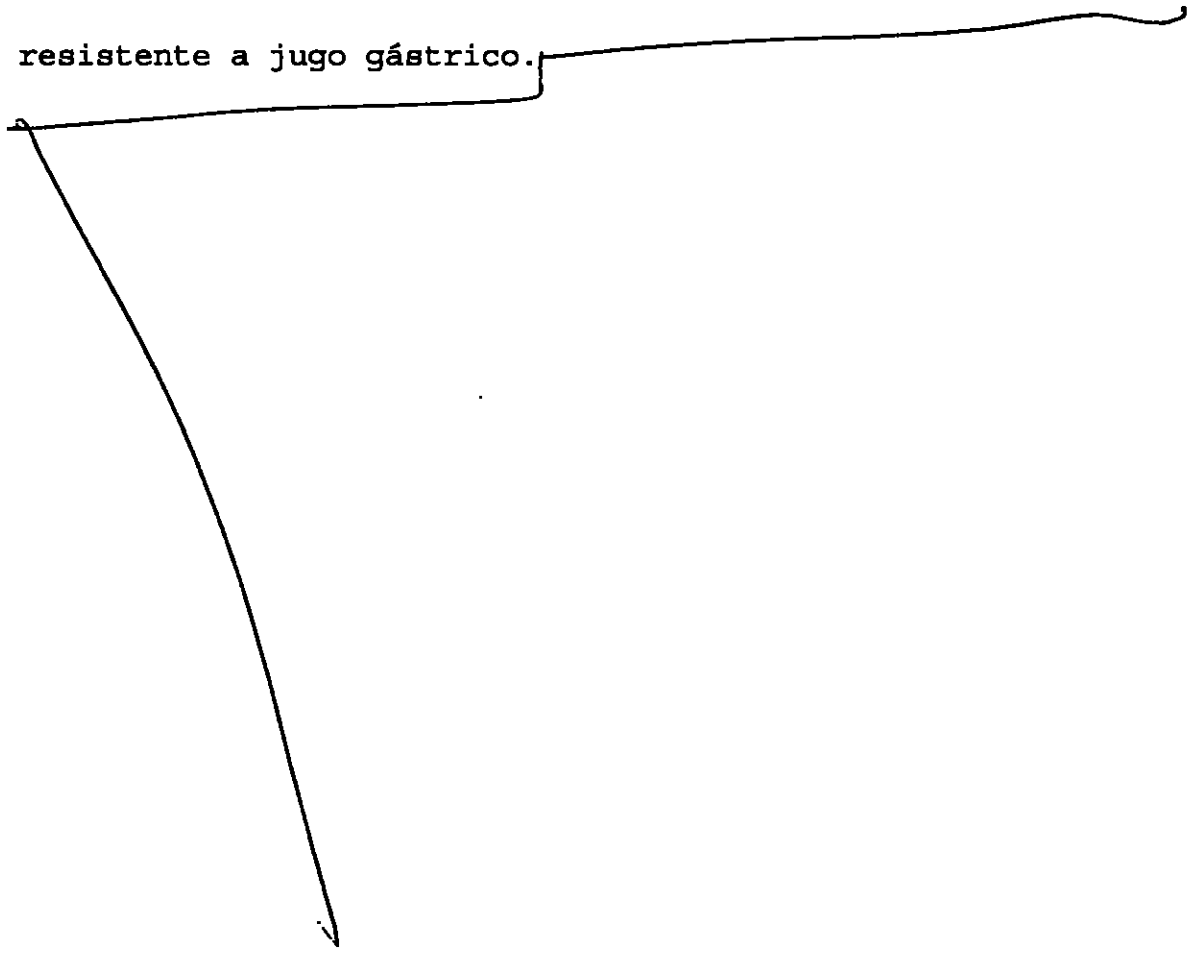


Figura 1

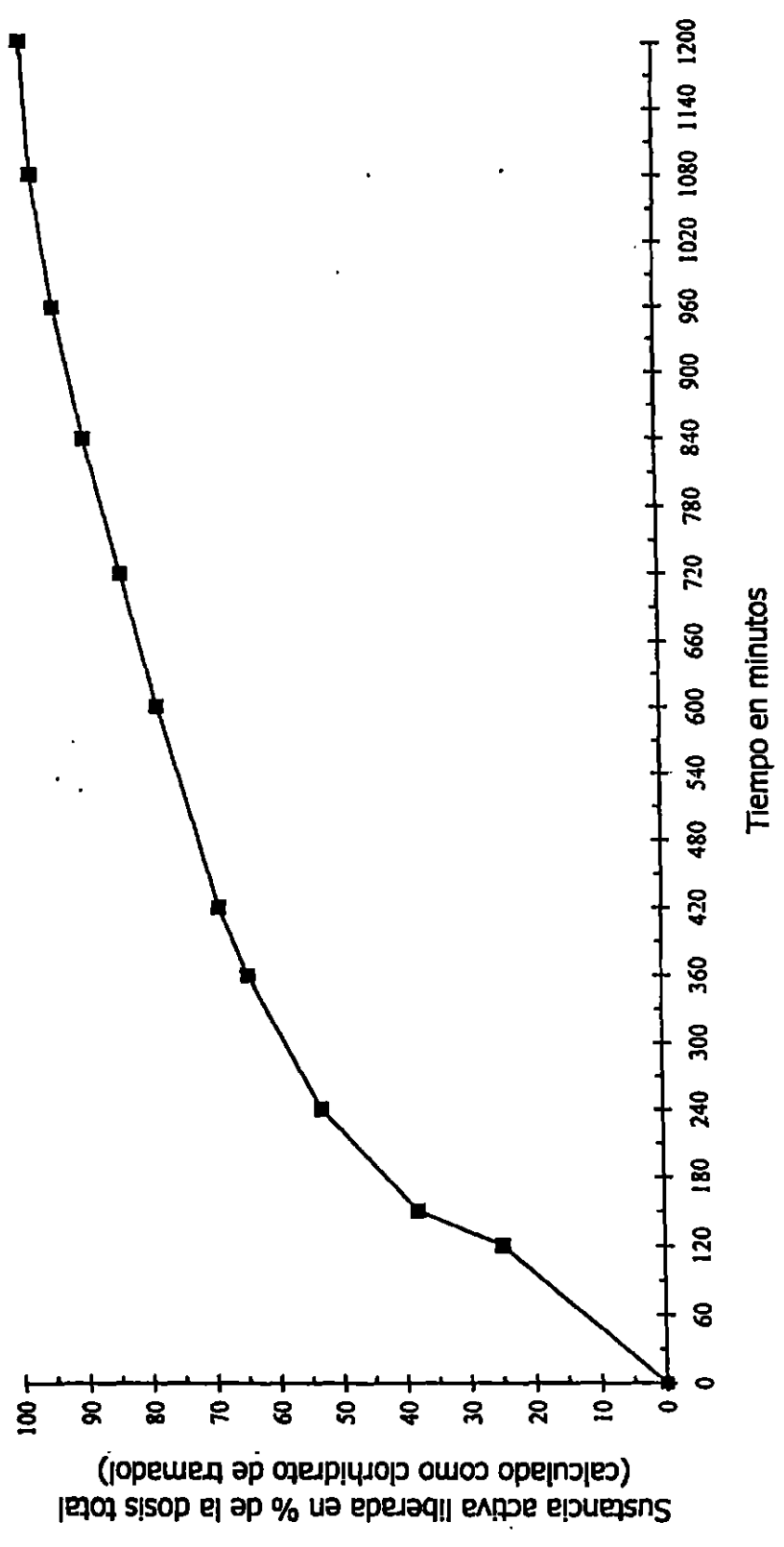


Figura 2

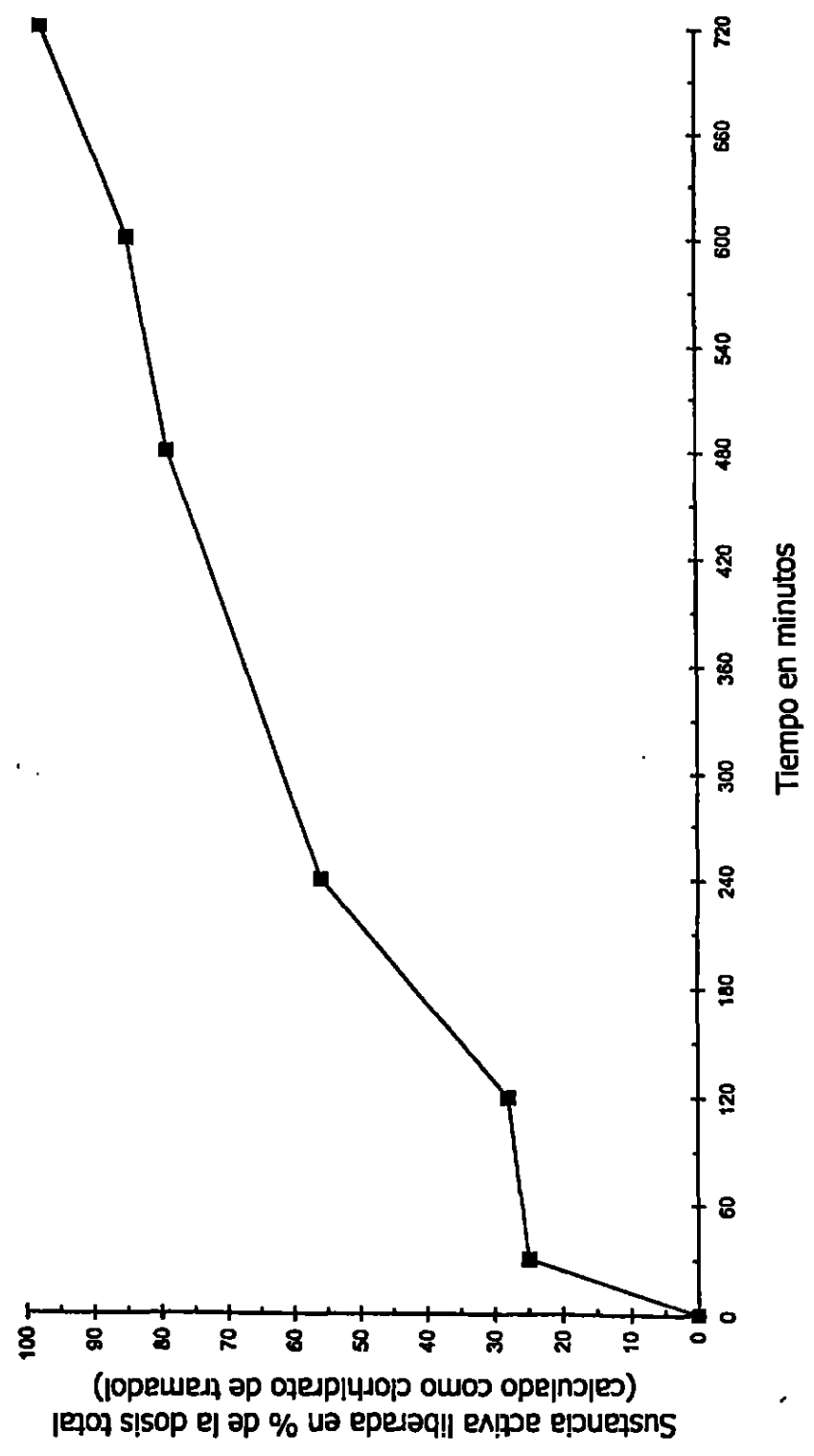


Figura 3

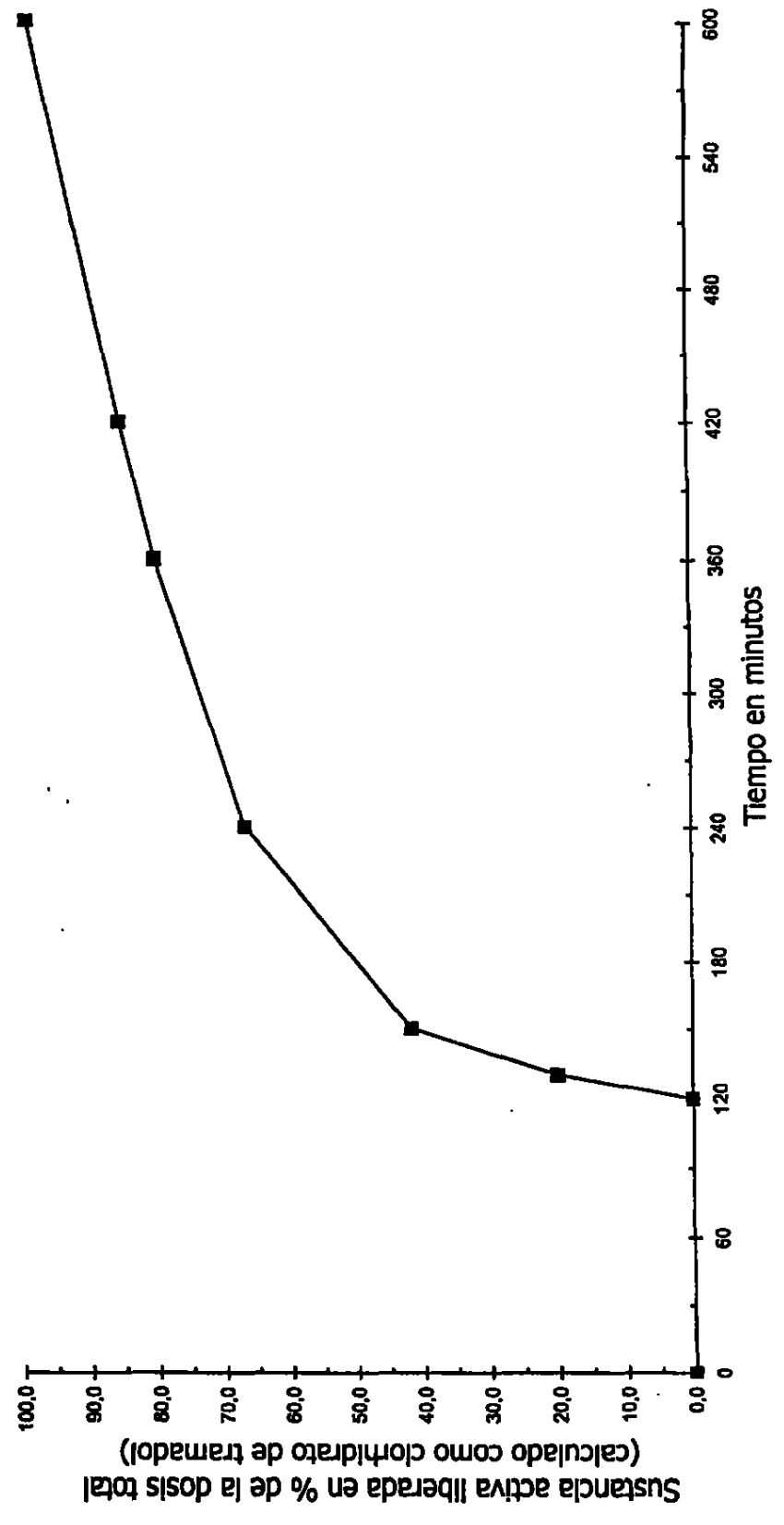


Figura 4

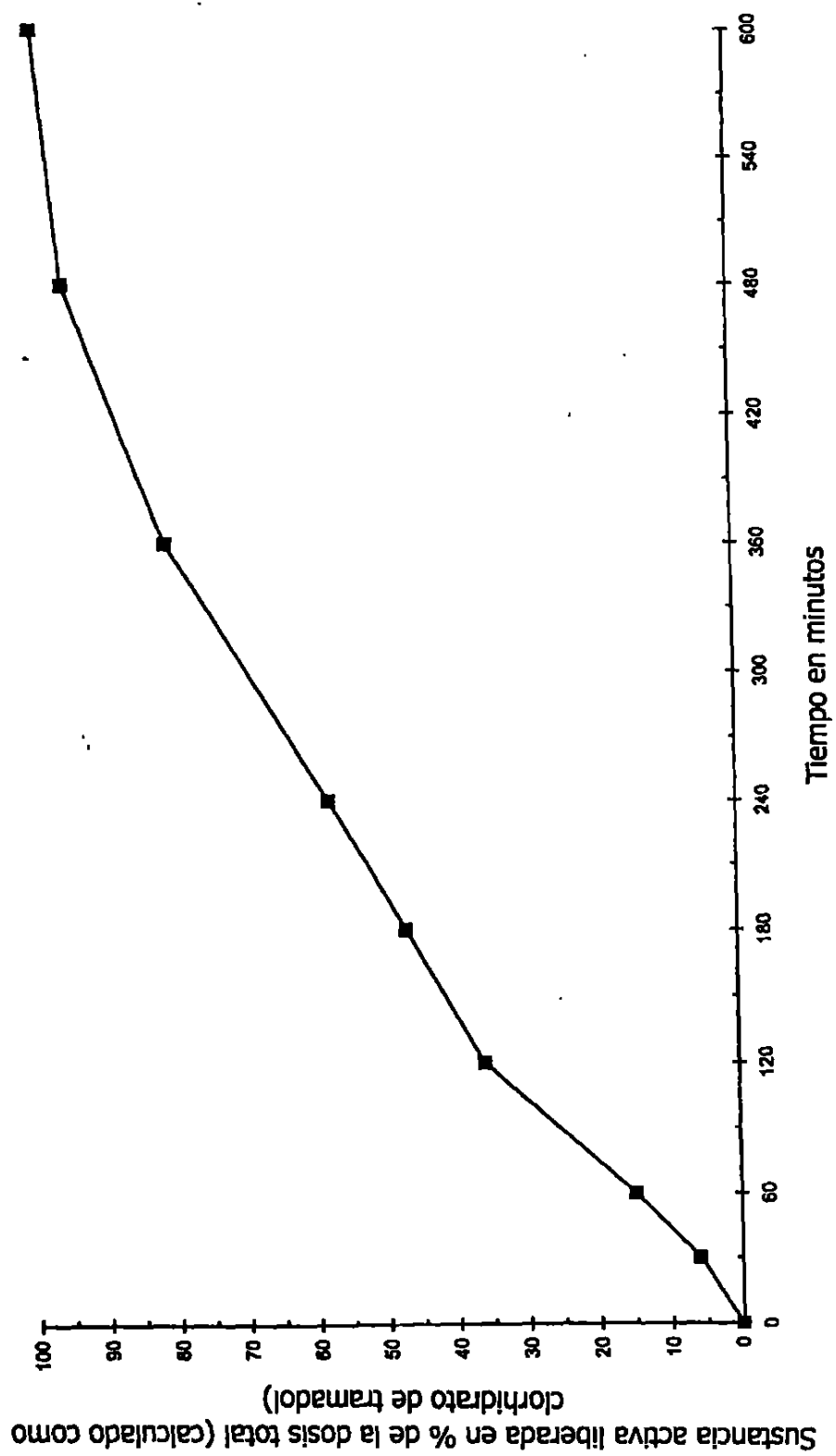
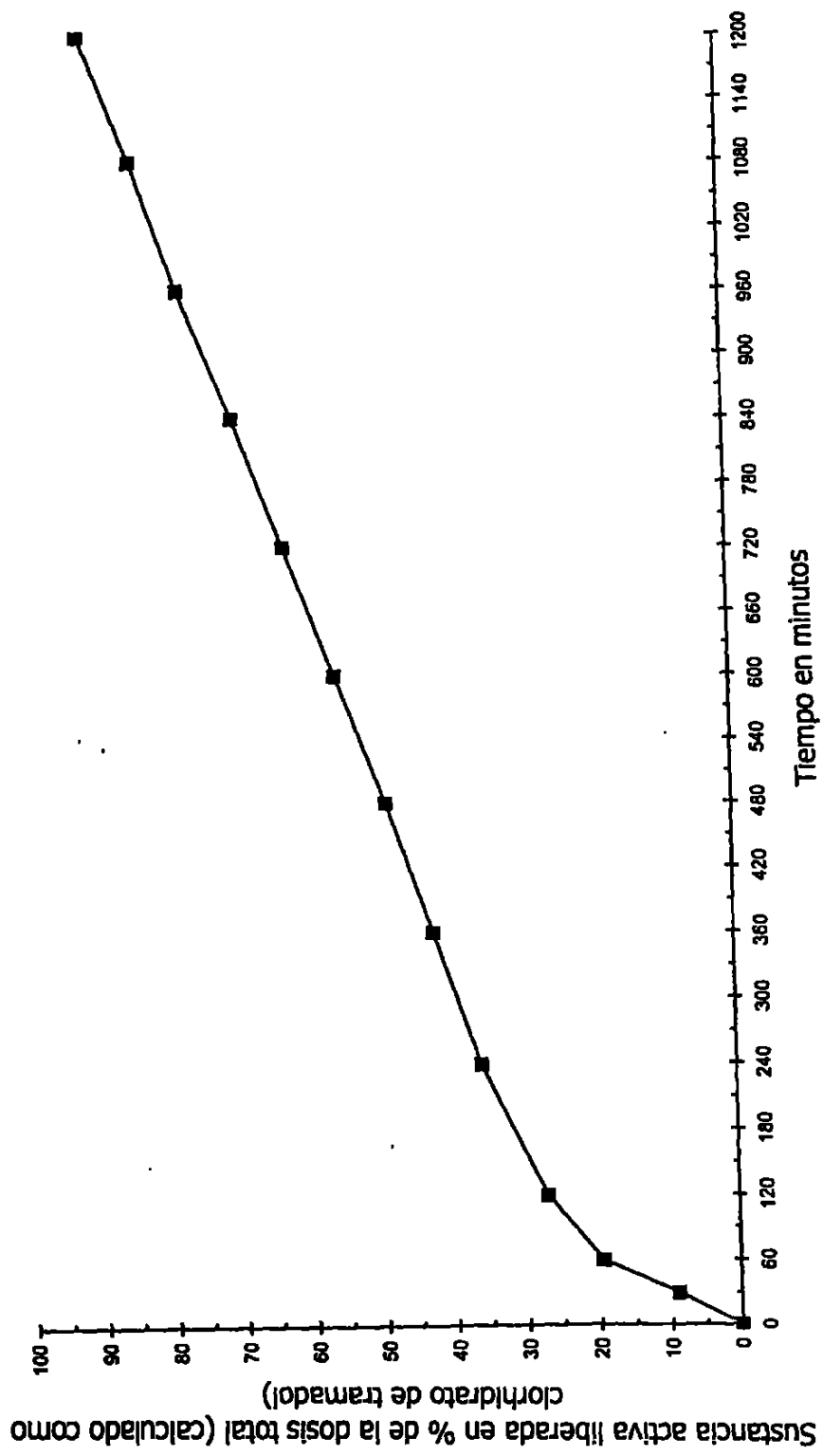


Figura 5



Q. Las folias 60 y 61 son tarjetas *202012*.

Nota:

El folio 59, Extracto para publicacion,
fue retrado.

Abm 18/02.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (43)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

MODELO DE UTILIDAD []

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

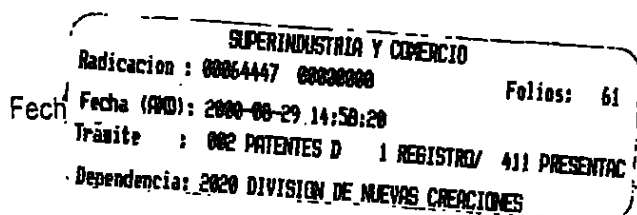
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable



Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia