

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

1
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097187 0000000
Fecha (AMD): 2000-12-21 18:25:55
Folios: 464
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2002 DIVISION DE BIENES PROPIOS

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC. ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. ✓

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 ✓

Ciudad

Teléfono

(74) **DATOS DEL APODERADO**

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

WILLIAM JOHN CURATOLO, MICHAEL BRUCE FERGIONE, MICHAEL

CHRISTOPHER ROY, AVINASH GOVIND THOMBRE, KENNETH CRAIG

WATERMAN, LEAH ELIZABETH APPEL, RONALD ARTHUR BEYERINCK,

DWAYNE THOMAS FRIESEN, DANIELLE SUPPLEE, MARK BRIAN

CHIDLAW.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

FORMA DE DOSIFICACION DE FARMACO EN CAPAS IMPULSADA POR
HIDROGEL.

potentes

50

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997

COPIA DE ESTE
CIRCULO NO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGI-
NAL QUE HA SIDO PRESENTADO A LA VISTA
OCT 2000
CARLOS R. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 00411 de 1996
Ministerio de Justicia
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
CANCELA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

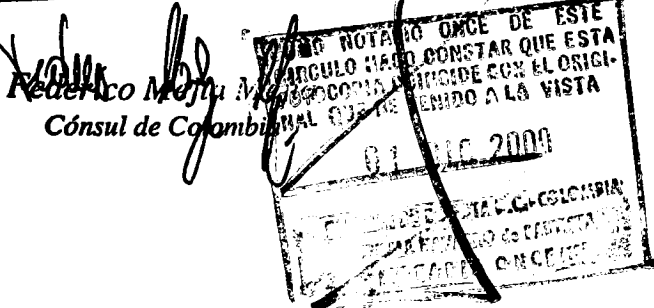
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 148381



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and necessary

PODER

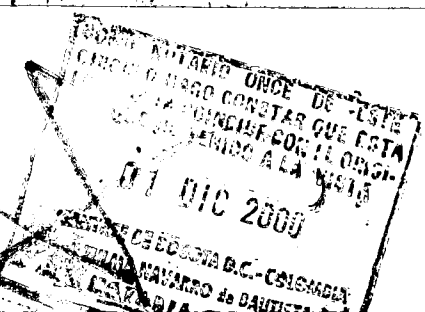
La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua a tras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.





LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

28 de Septiembre de 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/172.108 ✓

FECHA DE PRESENTACIÓN: 23 de Diciembre de 1999 ✓



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

N. WILLIAMS

Oficial certificador

Por favor, escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla → ☒

PTO/SB/16 (2-98)
Aprobado para uso a través 01/31/2001, OMB 0651-0037

Oficina de Patentes y Marcas; DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS EE.UU.
Según la Ley de Reducción de Papeleo de 1995, no se requiere a las personas a responder a la recogida de información a menos que exista un número de control OMB válido

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE bajo 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(ES)					
Nombre bautismal (primero y central <i>(si lo hay)</i>)	Apellido o sobrenombre	Residencia (Ciudad y estado o país extranjero)			
William J.	CURATOLO	18 Patrick Place Niantic, CT 06357			
☒ Los inventores adicionales son nombrados en <u>1</u> hojas numeradas por separado anejas al presente					
TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)					
FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACO EN CAPAS IMPULSADA POR HIDROGEL					
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA					
Dirijan toda la correspondencia a:					
☐ Número de cliente			Pongan aquí la etiqueta del código de barras del número de cliente		
☒ Mecanografien aquí el número de cliente					
☒ Empresa o Nombre particular	Bruce W. DeKock/Chernoff Vilhauer McClung & Stenzel				
Dirección	1600 ODS Tower				
Dirección	601 S.W. Second Avenue				
Ciudad	Portland	Estado	OR	Código Postal	97204-3157
País	U.S.A.	Teléfono	503/227-5631	Fax	503/228-4373
PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (márquese todo lo que sea pertinente)					
☒ Memoria descriptiva	Número de páginas	158	☐ Declaración de pequeña entidad		
☒ Dibujo(s)	Número de hojas	1	☐ Otros (especificar)		
MÉTODO DE PAGO DE TASAS DE PRESENTACIÓN PARA ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE					
☒ Se adjunta un cheque o transferencia para cubrir las tasas de presentación					
☒ El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación o abonar cualquier pago al Número de Cuenta de Depósito:					
				03-1550	CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN (\$) 150,00
La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.					
☒ No.					
☐ Sí, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son _____					

Respetuosamente sometido,

FIRMA Bruce W. DeKock
NOMBRE ESCRITO A Bruce W. DeKock
MÁQUINA O IMPRESO
TELÉFONO (503) 227-5631

Fecha 12/23/99

Nº DE REGISTRO 40.585
(si procede)
Número de expediente: BWD:7783,012

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE ÚNICAMENTE

Este compendio de información es requerido por 37 CFR 1.51. La información es utilizada por el público para presentar (y por la PTO para procesar) una solicitud provisional. La confidencialidad está gobernada por 35 U.S.C. y 37 CFR 1.14. Se estima que este compendio tarda 8 horas en completarse, incluyendo recopilación, preparación y remisión de la solicitud provisional completa a la PTO. El tiempo variará en función de las necesidades del caso particular. Cualquier comentario sobre la cantidad de tiempo que requiera Vd. para completar este formulario y/o sugerencias para reducir esta carga, deberá enviarse a la Oficina de Información y Gestión, Oficina de Patentes y Marcas, Washington, DC 20231. NO ENVIAR TASAS NI FORMULARIOS COMPLETADOS A ESTA DIRECCIÓN. ENVIAR A: Departamento de Solicitudes Provisionales, Comisionado de Patentes, Washington, DC 20231.

Generalmente, se inicia a los pacientes con sertralina a una dosis de 50 mgA/día o inferior. A los pacientes que no responden a la dosis de 50 mgA se les administran dosis mayores. Generalmente se evita la iniciación con dosis superiores a 50 mgA, cuando es posible, ya que se cree en general que los efectos secundarios tales como mareos, temblores, sudoración, y molestias gastrointestinales, son más graves a dosis más elevadas. Si son necesarias para conseguir la eficacia, se puede llegar a dosis superiores mediante un incremento gradual de la dosificación.

Serían ventajosas formas de dosificación mejoradas de la sertralina que presentasen una menor incidencia y/o gravedad de efectos secundarios, ya que mejoraría el confort del paciente, y por lo tanto la aceptación del tratamiento por parte del mismo paciente, y la dosificación podría ser iniciada a dosis superiores a 50 mgA sin necesidad de incrementos graduales. A su vez, la iniciación con dosis de partida más altas sería útil al producir potencialmente el comienzo de la acción antidepresiva en un plazo más corto. Así, tal forma de dosificación de sertralina mejorada, que permitiese la dosificación por vía oral de dosis elevadas de sertralina (por ejemplo 60 mgA y superiores) con efectos secundarios relativamente reducidos, permitiría una aplicación terapéutica más amplia de la terapia con sertralina y, de acuerdo con ello, proporcionaría una mejora significativa en la aceptación y conveniencia de la dosificación. De modo similar, también tendría un valor significativo una forma de dosificación que redujese la incidencia y/o gravedad de los efectos secundarios a dosis más bajas.

Aunque es deseable dicha forma de dosificación "de una vez al día", con incidencia o gravedad reducidas de los efectos secundarios para una dosis dada, existen dificultades prácticas respecto al desarrollo de la forma de dosificación mencionada. Existe un límite superior para el tamaño que puede alcanzar una forma de dosificación. Se desea que una forma de dosificación tenga una masa inferior a 1 g, prefe-

rentemente inferior a aproximadamente 800 mg, y más preferentemente no superior a aproximadamente 600 mg. En algunos casos, en particular cuando se trata a niños o pacientes de edad avanzada, son deseables comprimidos con masa aún menor.

5 Si no fuese así, las formas de dosificación llegarían a ser tan grandes que resultarían difíciles de tragar.

La dosis de sertralina en una forma de dosificación individual debe situarse en torno a 20 hasta 200 mgA, y preferentemente en torno a 40 mgA hasta 150 mgA. Esta

10 cantidad de sertralina activa requiere que se incluya en el núcleo una cantidad de sal de sertralina (por ejemplo el hidrocloreuro, lactato, acetato, aspartato), de manera tal que sea suministrada la cantidad deseada de agente activo. Suponiendo una liberación completa del fármaco, esto significa que para que sean suministrados 150 mgA, el núcleo debe contener 168 mg de hidrocloreuro de sertralina, 194 mg de lactato de sertralina, 215 mg de aspartato de sertralina, o 179 mg de acetato de sertralina. Puesto que la sertralina ocupa una porción tan grande del núcleo, los restantes

20 excipientes deben ser capaces de proporcionar el perfil de liberación deseado empleando una cantidad mínima de material. Aunque esto es cierto mayormente con niveles de dosificación elevados, a menudo es deseable disponer de una gama de formas de dosificación que varíen de dosis con el tamaño, pero

25 tengan una composición común. Por tanto, la composición del comprimido puede quedar limitada por la magnitud del comprimido con la dosis más alta.

La sertralina tiene también una escasa solubilidad en agua, en particular a valores de pH por encima de 6 a 7. Esto

30 puede dar como resultado una baja biodisponibilidad, siendo la biodisponibilidad la fracción del fármaco administrado por vía oral que es absorbida hacia el torrente sanguíneo. La biodisponibilidad de formulaciones de sertralina con liberación controlada puede ser significativamente menor de 100%,

35 en particular con elevadas dosis de fármaco y cuando una porción significativa del fármaco es suministrada en el

21

tracto gastrointestinal inferior, en donde el pH es relativamente alto y la solubilidad del fármaco es relativamente baja. Aunque la solubilidad de la sertralina es relativamente alta a pH bajo, por ejemplo 6 mgA/ml a pH 2,0, la solubilidad es mucho más reducida a pH superior. Así, a un pH de 6,5 (que corresponde generalmente al pH del duodeno), la solubilidad es sólo aproximadamente 1 mgA/ml, mientras que a un pH de aproximadamente 7,0 (que corresponde generalmente al pH del intestino delgado), la solubilidad de la sertralina es sólo aproximadamente 0,2 mgA/ml, y a un pH de aproximadamente 7,5 (que corresponde generalmente al pH en el colon), la solubilidad es aproximadamente 0,05 mgA/ml. Aunque el pH bajo del estómago es ideal para solubilizar la sertralina, se ha hallado que evitando la liberación de excesiva sertralina dentro del estómago se puede minimizar la incidencia o gravedad de efectos secundarios tales como las náuseas. Así, aunque la solubilidad de la sertralina en el estómago es elevada, se desea limitar a un nivel aceptable la cantidad de sertralina liberada en el estómago. Sin embargo, la solubilidad continuamente decreciente de la sertralina a medida que progresa a través del tracto gastrointestinal (a medida que aumenta el pH), puede dar como resultado una baja biodisponibilidad si la liberación se retrasa demasiado.

Como consecuencia, para conseguir los objetivos combinados de (1) incidencia o gravedad reducidas de efectos secundarios (por ejemplo náuseas), (2) elevada biodisponibilidad, y (3) niveles sanguíneos terapéuticos durante un período de tiempo lo más prolongado posible, se desea un intervalo estrecho de perfiles de liberación de fármaco, lo cual no sólo limita a un nivel aceptable la cantidad de sertralina liberada en el estómago, sino que proporciona también una buena absorción de sertralina, o bien (1) asegurando que la mayor parte de la sertralina sea suministrada antes de llegar al colon, o bien (2) suministrando sertralina al colon de una manera tal que ésta sea sustancialmente absorbida. Además, puesto que la dosis de sertralina

22

na puede ser elevada (por ejemplo 100 mgA a 200 mgA), y resulta ideal suministrar un único comprimido al día, se desea que la forma de dosificación suministre una cantidad sustancial del fármaco, dejando una cantidad relativamente reducida de fármaco residual, y que la cantidad de fármaco sea una fracción considerable del peso global de la forma de dosificación.

En ciertas condiciones, la sertralina es también un fármaco reactivo, lo que provoca que se descomponga o se altere su biodisponibilidad dentro de un plazo de tiempo relativamente corto, dando lugar a un corto período de validez. Las formas de dosificación de liberación controlada, comercialmente aceptables, deben proporcionar a los pacientes todos los atributos deseados antes mencionados, proporcionando al mismo tiempo a los pacientes una provisión de sertralina que pueda ser conservada durante períodos de tiempo relativamente largos, y dentro de un intervalo razonablemente amplio de condiciones de temperatura y humedad, permaneciendo todavía estable.

Es sabido que los dispositivos de suministro osmóticos y de hidrogel con diseño bi-capa, que tienen una composición que contiene fármaco y una composición hinchable en agua, pueden ser empleados para proporcionar la liberación controlada de fármacos a través de un revestimiento circundante que tiene una o más aberturas de suministro en el revestimiento. Sin embargo, un problema habitual que se da con tales formas de dosificación osmóticas y de hidrogel consiste en que queda fármaco residual dentro del revestimiento cuando la forma de dosificación sale de la porción del tracto gastrointestinal en la cual tiene lugar la absorción del fármaco. Esta fármaco residual no está disponible para la absorción y, en consecuencia, estas formas de dosificación requieren cantidades de fármaco incrementadas, a fin de compensar la incapacidad del sistema de suministro para extruir todo el fármaco hacia el entorno de uso. Además, la cantidad de dicho fármaco residual puede ser variable, y puede conducir a variabilidad de los

23

niveles sanguíneos de sertralina de un paciente a otro y de un día a otro.

Estos dispositivos bi-capa osmóticos y de hidrogel contienen, por definición, materiales hinchables en agua que ocupan un espacio significativo dentro del núcleo, espacio que estaría de otro modo disponible para la sertralina. Los materiales hinchables en agua que procuren el suministro del fármaco deben ser capaces de procurar un suministro sumamente eficaz de sertralina, ya que puede que sólo esté disponible para el material hinchable en agua una porción muy pequeña de la masa de la forma de dosificación.

Además, para maximizar la biodisponibilidad del fármaco es deseable a menudo que la forma de dosificación comience la liberación de sertralina nada más entrar en un entorno de uso acuoso. Sin embargo, muchos sistemas de suministro bi-capa presentan un desfase de tiempo antes del inicio del suministro de fármaco. Se han propuesto diversas técnicas para superar este desfase de tiempo, pero cada una tiene su propio inconveniente. Una técnica ha consistido en proporcionar delgados revestimientos en torno a la forma de dosificación. Aunque esta técnica origina una absorción más rápida de fluido acuoso, el revestimiento delgado a menudo proporciona una protección insuficiente a la forma de dosificación, la cual resulta susceptible de ser dañada durante la manipulación. Además, estos revestimientos delgados son también inherentemente débiles, y al ser ingeridos pueden romperse, provocando la liberación incontrolada del fármaco. Otra técnica para suprimir el desfase de tiempo de suministro ha implicado el proveer orificios o canales que permitan la comunicación de la composición hinchable en agua con el fluido exterior, pero esto conduce con frecuencia a cantidades inaceptables de fármaco residual. Otra técnica implica revestir el núcleo con una formulación del fármaco con liberación inmediata, pero ello requiere pasos de elaboración adicionales, y resulta problemático porque a menudo el fármaco no es estable en tales revestimientos.

Otro problema encontrado con sistemas de suministro de fármaco bi-capa, impulsados osmóticamente e impulsados por hidrogel, convencionales, consiste en que, de manera convencional, estas formas de dosificación requieren la presencia de "osmoagentes". Estos osmoagentes son a menudo necesarios para aumentar la velocidad de liberación del fármaco, en particular cuando se emplean revestimientos con baja permeabilidad al agua, pero tienen el inconveniente de aumentar el peso de la forma de dosificación, limitando así aún más la cantidad de sertralina que puede estar contenida en la forma de dosificación. Otro inconveniente de la inclusión de un osmoagente reside en que éste puede interaccionar potencialmente de manera adversa con la sertralina, acelerando de este modo su degradación (en el caso de algunos azúcares) o reduciendo su disolución (en el caso de sales tales como cloruros). Además, la presencia de tales osmoagentes incrementa los costes de fabricación a causa de la necesidad de asegurar concentraciones uniformes de estos ingredientes en el conjunto de la composición.

Se han descrito formas de dosificación de liberación sostenida y retardada, así como una variedad de composiciones de sertralina, en las solicitudes provisionales de patente de EE.UU., cedidas comúnmente, de números de serie 60/051.498 (publicación PCT número WO 99/01121), 60/051.420 (publicación PCT número WO 99/01122), 60/051.414 (publicación PCT número WO 99/01120), y 60/051.402 (publicación PCT número WO 99/01113), presentadas todas ellas el 1 de julio de 1997.

Sin embargo, ninguna de éstas describe una forma de dosificación en la cual el fármaco esté en forma de una dispersión amorfa, o bien una forma de dosificación osmótica bi-capa que permita una elevada carga de fármaco, presente estabilidad y perfiles óptimos de liberación de fármaco, y elevada biodisponibilidad, todo lo cual es posible con la presente invención.

Además, para muchos fármacos diferentes han sido descritos diversos dispositivos bi-capa, osmóticos e impulsa-

dos por hidrogel. Véase, por ejemplo, Wong y otros, patente de EE.UU. número 5.082.668; Eckenhoff, patente de EE.UU. número 4.865.598; Courtese y otros, patente de EE.UU. número 4.327.725; y Ayer y otros, patente de EE.UU. número 5.126.142. En cualquier caso, las formas de dosificación bi-capa de la técnica anterior no describen los medios por los cuales la sertralina, un fármaco escasamente soluble, hidrófobo, y reactivo, pueda ser suministrado de manera óptima a un entorno de uso, en un modo de liberación controlada.

De acuerdo con esto, existe aún en la técnica la necesidad de una forma de dosificación de sertralina con liberación controlada que dé como resultado un suministro sumamente eficaz de sertralina hacia un entorno de uso, con muy poco fármaco residual, que permita elevadas cargas de fármaco con el fin de disminuir el tamaño de la forma de dosificación, que comience a suministrar fármaco prontamente tras haber entrado en un entorno de uso deseado, que limite el número de otros componentes en la forma de dosificación, que reduzca los efectos secundarios negativos limitando hasta un nivel aceptable la liberación de sertralina en el estómago, y que al mismo tiempo consiga una elevada biodisponibilidad. Obtener dicha elevada biodisponibilidad puede requerir que, o bien se controla cuidadosamente el perfil de liberación de sertralina, de manera tal que se consiga una liberación sustancialmente completa antes de entrar en el colon, o bien, cuando el suministro continúa en el colon, modificando el material liberado de manera tal que la absorción de sertralina en el colon se vea intensificada. Estas necesidades y otras que se harán evidentes a una persona especializada en la técnica, son satisfechas por la presente invención, que es resumizada y descrita con detalle a continuación.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención supera los inconvenientes de la técnica anterior proporcionando una forma de dosificación

26
26

para la liberación controlada de sertralina. La forma de dosificación básica común a todos los aspectos de la presente invención tiene un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina, y una composición hinchable en agua, en donde la composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro del núcleo. Un revestimiento en torno al núcleo es permeable al agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo.

Cuando se hace referencia al porcentaje del núcleo, o composición que comprende la sertralina, los porcentajes que se dan en % en peso se refieren a la masa de forma de sertralina presente dividida por la masa total del núcleo o composición, y multiplicado por 100. Las velocidades de liberación, expresadas en % en peso, se refieren a la masa de sertralina liberada, dividida entre la masa total de sertralina, y multiplicada por 100. Tal como se emplea en esta memoria y en las reivindicaciones, se define la velocidad media de liberación de sertralina por hora, para un período de tiempo determinado, como el % en peso de sertralina liberada durante el período de tiempo, dividido por la duración (en horas) del período de tiempo.

En un primer aspecto de la invención, la composición que contiene sertralina, contiene sertralina y un polímero arrastrador. La forma de dosificación tiene una elevada carga de fármaco, estando presente sertralina en una cantidad de al menos 20 mgA, y constituyendo al menos aproximadamente 20% en peso, preferentemente 30% en peso, y más preferentemente 40% en peso o más, de la composición que contiene sertralina. La sertralina está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y después de la introducción de la forma de dosificación en un entorno de uso, la forma de dosificación libera sertralina hacia el entorno de uso a una velocidad media de aproximadamente 4,5 a 10% en peso por hora desde la segunda hasta la duodécima hora, y menos de aproximadamente 25% durante las dos primeras horas, y al menos 70% al cabo de la duodécima hora.

En un segundo aspecto de la invención, la composición que contiene sertralina comprende también poli(óxido de etileno) (PEO) con un peso molecular de al menos 500.000, y un agente fluidificante. La forma de dosificación tiene el mismo perfil de liberación de sertralina que el primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto de la invención, la composición hinchable en agua no contiene sustancialmente ningún agente osmóticamente activo. La composición que contiene sertralina comprende sertralina y un agente arrastrador polímero. La forma de dosificación tiene el mismo perfil de liberación de sertralina que el primer aspecto de la invención.

En un cuarto aspecto de la invención, la composición que contiene sertralina comprende sertralina y un agente arrastrador polímero. El revestimiento es un revestimiento polímero celulósico hidrófilo, que es poroso. La forma de dosificación tiene el mismo perfil de liberación de sertralina que el primer aspecto de la invención.

En un quinto aspecto de la invención, la forma de dosificación tiene un perfil de liberación extendida de sertralina. La forma de dosificación es similar a la del primer aspecto de la invención, antes mencionada, salvo que la forma de dosificación entrega menos de aproximadamente 25% en peso de sertralina al entorno de uso al cabo de la segunda hora después de la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso, entrega al menos aproximadamente 40% en peso al cabo de la octava hora, y entrega al menos aproximadamente 25% en peso desde la octava hora hasta la vigesimocuarta hora. Así, la forma de dosificación libera sertralina al entorno de uso a una velocidad media de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 13% en peso por hora, desde la segunda hasta la octava hora. Al menos una porción de la sertralina es suministrada de manera tal que se observa absorción mejorada el tracto gastrointestinal inferior.

En un sexto aspecto de la invención, la sertralina está presente en forma de una dispersión amorfa.

En un séptimo aspecto de la invención, la composición que contiene sertralina, contiene sertralina, PEO y un aglutinante. La composición que contiene sertralina es granulada en húmedo empleando una mezcla de un alcohol inferior y agua.

En un octavo aspecto de la invención, la composición que contiene sertralina, contiene sertralina, un polímero arrastrador, y un polímero intensificador de la concentración. La forma de dosificación proporciona una concentración máxima de sertralina en un entorno de uso que es al menos 1,25 veces superior a la concentración de equilibrio de sertralina en el entorno de uso proporcionada por una forma de dosificación testigo, y una concentración de sertralina en el entorno de uso, que supera la concentración de equilibrio durante un período de tiempo mayor que aquél durante el cual la concentración proporcionada por la forma de dosificación testigo supera dicha concentración de equilibrio, cuando la forma de dosificación testigo está exenta del polímero intensificador de la concentración, y comprende una cantidad equivalente de sertralina. La forma de dosificación proporciona una elevada concentración de sertralina, por encima de la concentración de equilibrio referida a la forma de dosificación testigo, durante al menos 15 minutos, y más preferentemente durante más de 30 minutos.

Un noveno aspecto de la invención comprende un método para tratar un trastorno en un paciente que sea susceptible a tratamiento mediante la administración de una cantidad terapéutica de sertralina, que comprende introducir una forma de dosificación que contiene sertralina, de la invención, en un entorno de uso dentro del paciente.

Los distintos aspectos de la presente invención tienen una o más de las siguientes ventajas. Las formas de dosificación de la presente invención liberan sertralina a determinadas velocidades y en determinadas cantidades, con el fin de reducir la incidencia o gravedad de los efectos secundarios que se originan por el suministro de excesiva sertralina en

29

el estómago. Además, las formas de dosificación, o bien suministran una gran fracción de la dosis total de sertralina antes de que la forma de dosificación entre en el colon, o bien intensifican la absorción de sertralina por parte del intestino grueso o colon, aumentando la concentración de sertralina disuelta. Las formas de dosificación son capaces también de suministrar dosis relativamente elevadas de sertralina, al tiempo que minimizan las cantidades de otros materiales requeridos para la liberación controlada, minimizando así el tamaño y peso del comprimido. Las formas de dosificación son capaces también de suministrar mayores cantidades de fármaco al entorno de uso deseado, dando como resultado menor cantidad residual de fármaco que en el caso de las formas de dosificación convencionales. Además, las formas de dosificación admiten cargas de fármaco superiores en comparación con composiciones convencionales de fármacos hidrófobos escasamente solubles.

La presente invención permite también el control del desfase de tiempo en el suministro de sertralina. Así, cuando se desea que la sertralina sea liberada casi por completo antes de entrar en el colon, las formas de dosificación pueden comenzar a liberar sertralina hacia el entorno de uso en un breve tiempo después de ser introducidas en dicho entorno de uso. Esto permite conseguir una elevada biodisponibilidad mientras que aún mantiene la cantidad de sertralina liberada en el estómago a un nivel lo suficientemente bajo como para evitar en general efectos secundarios gastrointestinales adversos. De manera alternativa, cuando se mejora la concentración de sertralina disuelta a pH elevado, las formas de dosificación son capaces de retrasar la liberación de sertralina de manera que se minimiza la cantidad de sertralina liberada en el estómago y se prolonga también el tiempo de absorción, con el fin de conseguir niveles sanguíneos de sertralina más constantes.

Además, la presente invención previene o retarda la descomposición de la sertralina durante el almacenamiento de

la forma de dosificación de sertralina con liberación controlada.

Los objetivos precedentes y otros objetivos, características y ventajas de la invención serán comprendidos más fácilmente al considerar la descripción detallada de la invención que viene a continuación, tomada conjuntamente con los dibujos anexos.

BREVE DESCRIPCION DE LAS DISTINTAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una sección transversal esquemática de una forma de dosificación ilustrativa de la presente invención.

La Figura 2 es una sección transversal esquemática de una forma de dosificación ilustrativa que representa el fenómeno denominado formación de "corona".

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que está diseñada específicamente para proporcionar liberación controlada, mediante un mecanismo que no depende principalmente de la velocidad de difusión del fármaco. Haciendo ahora referencia a los dibujos, en los cuales los números que son iguales se refieren a los mismos elementos, la Figura 1 muestra una forma de dosificación 10 que tiene un núcleo 12 compuesto por una composición 14 que contiene sertralina y una composición hinchable en agua 16. La composición que contiene fármaco y la composición hinchable en agua ocupan regiones separadas en el núcleo 12. Con la expresión "regiones separadas" se quiere significar que las dos composiciones ocupan volúmenes separados, de manera que las dos no están sustancialmente mezcladas juntas. Naturalmente, puede producirse una pequeña cantidad de entremezcladura de las composiciones cuando dichas composiciones entran en contacto entre sí, por ejemplo en la interfase entre las dos capas. Un revestimiento 18 rodea el núcleo 12, y es permeable al agua, insoluble en

5
31

agua, y tiene una o más aberturas 20 de suministro a través del mismo. Durante el uso, el núcleo 12 absorbe agua a través del revestimiento 18, desde el entorno de uso, por ejemplo el tracto gastrointestinal. El agua absorbida provoca que se hinche la composición hinchable en agua 16, aumentando de este modo la presión dentro del núcleo 12. El agua absorbida provoca también que la composición que contiene sertralina aumente su fluidez. La diferencia de presión entre el núcleo 12 y el entorno de uso impulsa el suministro de la composición 14 que contiene sertralina, fluidizada. Puesto que el revestimiento 18 permanece intacto, la composición que contiene sertralina es extruida fuera del núcleo 12 a través de la abertura o aberturas de suministro 20, hacia el entorno de uso. Puesto que la composición hinchable en agua 16 no contiene sertralina, casi toda la sertralina es extruida a través de la abertura o aberturas de suministro 20 a medida que la composición hinchable en agua se hincha, dejando muy poco fármaco residual.

La forma de dosificación de la presente invención suministra la sertralina hacia un entorno de uso principalmente por "extrusión", en lugar de principalmente por difusión del fármaco fuera de la forma de dosificación. Se pretende que el término "extrusión", tal como se emplea en la presente memoria, transmita la idea de una expulsión o desalojo por fuerzas hidrostáticas de todo o parte del fármaco, a través del revestimiento, distinguiéndose del suministro a través de un mecanismo de difusión o por erosión de la masa del dispositivo. La sertralina puede ser suministrada por extrusión, bien sea en forma de una suspensión de sólidos en solución acuosa, o bien la sertralina misma puede estar en solución, hasta el grado en que haya tenido lugar la disolución en el núcleo 12. La sertralina es liberada hacia el entorno de uso como resultado del flujo de agua hacia el interior del núcleo y la extrusión resultante de sertralina arrastrada dentro de un polímero arrastrador, a través de una o más aberturas de suministro presentes en el revestimiento.

La referencia al término "liberación" de sertralina, tal como se emplea en la presente memoria significa (1) el transporte de sertralina desde el interior de la forma de dosificación hacia el exterior de la misma, de manera tal que, tras la ingestión, entra en contacto con el fluido presente en el interior del tracto gastrointestinal (GI) de un mamífero, o bien (2) el transporte de sertralina desde el interior de la forma de dosificación hacia el exterior de la misma, de manera tal que entra en contacto con medio de ensayo *in vitro* para la evaluación de la forma de dosificación mediante un ensayo *in vitro* tal como se describe más adelante. Por tanto, la referencia a un "entorno de uso" puede indicar, o bien fluidos gastrointestinales *in vivo*, o bien medio de ensayo *in vitro*. La "introducción" en un entorno de uso incluye la ingestión o deglución, cuando el entorno de uso es *in vivo*, o bien el ser colocado en un medio de ensayo cuando el entorno de uso es *in vitro*.

CARACTERISTICAS DE LIBERACION

La clave de la presente invención es la liberación de sertralina hacia un entorno de uso en cantidades y tiempos específicos, para minimizar los efectos secundarios y maximizar la absorción hacia el interior del cuerpo. Las formas de dosificación proporcionan perfiles de liberación de sertralina que satisfacen los siguientes criterios.

En primer lugar, las formas de dosificación reducen los efectos secundarios causados por la sertralina liberada en el estómago, haciendo que se liberen cantidades relativamente pequeñas de sertralina dentro del estómago. Al mismo tiempo, para maximizar la biodisponibilidad y mantener los niveles sanguíneos de sertralina dentro del intervalo deseado, a menudo es deseable liberar dentro del estómago una porción de la sertralina.

En segundo lugar, las formas de dosificación liberan sertralina de manera tal que pueda absorberse una cantidad suficiente. Puesto que la solubilidad de la sertralina

disminuye continuamente a medida que recorre el tracto gastrointestinal hacia el colon, a causa del incremento gradual del pH, desde un valor de cercano a 6 hasta 6,5 en el duodeno, hasta un valor de 7,5 o más en el colon, cuando la sertralina es liberada como cristales relativamente grandes de la sal de hidrocloreuro de la misma, que tiene una solubilidad relativamente baja, la liberación es sustancialmente completa para cuando la forma de dosificación llega a la porción inferior del colon; esto ocurre de manera típica 6 a 12 horas después de la ingestión. De manera alternativa, al menos una porción de la sertralina es suministrada de manera tal que se observa absorción mejorada en el tracto gastrointestinal, gracias al incremento de la concentración de sertralina disuelta en el colon. Esta concentración incrementada de sertralina disuelta se consigue (1) aumentando la solubilidad local de la sertralina mediante el suministro simultáneo de solubilizadores, tales como un ácido orgánico, (2) aumentando la velocidad de disolución, por ejemplo mediante el suministro de sales de sertralina con un tamaño de partícula reducido, (3) mediante el empleo de una forma salina de elevada solubilidad, (4) mediante el suministro de la sertralina como una dispersión amorfa sólida, (5) mediante el suministro simultáneo de un polímero intensificador de la concentración, o bien (6) mediante combinaciones de lo anterior.

En tercer lugar, la sertralina es liberada a una velocidad sustancialmente constante.

Finalmente, la forma de dosificación suministra una cantidad sustancial de la sertralina incorporada en dicha forma de dosificación, dejando tras 24 horas una cantidad residual de fármaco relativamente pequeña dentro del núcleo.

Las formas de dosificación de la presente invención proporcionan uno de los dos siguientes perfiles de liberación.

En un primer perfil, se libera sertralina hacia un entorno de uso con una velocidad media de 4,5 a 10% en peso

por hora desde la segunda hasta la duodécima hora, se libera menos de aproximadamente 25% en peso de la sertralina durante las primeras 2 horas, y se ha liberado al menos 70% en peso, preferentemente 80% en peso, más preferentemente 90% en peso, y muy preferentemente 95% en peso, al cabo de la duodécima hora. Así, la mayor parte de la sertralina es liberada antes de alcanzar el colon, aunque sólo una porción relativamente pequeña es liberada dentro del estómago. Para minimizar los efectos secundarios en el caso de dosis elevadas de sertralina, puede ser preferible en algunos casos que la forma de dosificación libere menos de 15% en peso de sertralina durante las primeras 2 horas después de su introducción en el entorno de uso.

En una realización, una forma de dosificación que tiene el primer perfil de liberación libera sertralina de una manera relativamente rápida hacia el entorno de uso, de manera que la forma de dosificación presenta un escaso desfase en el tiempo, o bien ninguno en absoluto. Preferentemente, la forma de dosificación libera al menos 5% en peso, preferentemente 10% en peso, y más preferentemente 15% en peso de sertralina en el espacio de las dos primeras horas transcurridas desde la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso. Cuando el entorno de uso es el tracto gastrointestinal humano, al comenzar rápidamente la liberación de sertralina, la forma de dosificación incrementa la cantidad total de tiempo durante el cual está presente la sertralina en la porción del tracto gastrointestinal en la cual es más rápida la absorción de sertralina, con el resultado de una absorción incrementada y una biodisponibilidad superior. Esto se puede conseguir, por ejemplo, disponiendo sobre el revestimiento permeable al agua e insoluble en agua, un revestimiento de liberación inmediata que contenga sertralina.

En un segundo perfil de liberación, denominado "perfil de liberación extendida", se mantiene el suministro de sertralina a lo largo de un prolongado período de tiempo, a

35

fin de mantener los niveles sanguíneos de sertralina en el nivel deseado durante un período de tiempo más largo. En este perfil de liberación extendida, la forma de dosificación libera menos de aproximadamente 25% en peso durante las primeras 2 horas después de la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso, y al menos 40% en peso al cabo de la octava hora y al menos aproximadamente 25% desde la octava hasta la vigesimocuarta hora. Sin embargo, puesto que una fracción significativa de la sertralina es liberada dentro del colon, donde la solubilidad de la sertralina, y por tanto la velocidad de absorción de la misma, es relativamente baja, la concentración de sertralina disuelta puede ser mejorada temporalmente lo suficiente para mejorar la absorción mediante uno o más de los métodos siguientes:

- (1) suministrar solubilizadores tales como ácidos orgánicos,
- (2) incrementar la velocidad de disolución utilizando sales de sertralina que tienen un tamaño de partícula reducido,
- (3) emplear formas salinas de sertralina muy solubles,
- (4) suministrar sertralina en forma de una dispersión amorfa que contenga sertralina,
- (5) suministrar simultáneamente un polímero intensificador de la concentración, o
- (6) combinaciones de los mismos.

En algunos casos puede ser preferible que dichas formas de dosificación con perfil de liberación extendida liberen menos de 15% en peso de sertralina durante las primeras 2 horas después de la introducción de las mismas en el entorno de uso.

Para ambos perfiles de liberación, es importante que la forma de dosificación libere hacia el entorno de uso una porción sustancial de la sertralina presente originalmente en el núcleo del comprimido, quedando en la forma de dosificación una cantidad de fármaco residual mínima al cabo de 24 horas. Las formas de dosificación de la presente invención que siguen el primer perfil de liberación liberan hacia el entorno de uso al menos 80% en peso de sertralina, preferentemente al menos 90% en peso, y más preferentemente al menos 95% en peso de sertralina en el transcurso de 12 horas desde

36

la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso. Las formas de dosificación de la presente invención que siguen el perfil de liberación extendida liberan hacia el entorno de uso al menos 80% en peso de sertralina, preferentemente al menos 90% en peso, y más preferentemente al menos 95% en peso de sertralina en el transcurso de 24 horas desde la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso.

Puede utilizarse un ensayo *in vitro* para determinar si una forma de dosificación proporciona un perfil de liberación dentro del alcance de la presente invención. Pueden emplearse dos tipos de ensayo *in vitro*, un ensayo residual y un ensayo directo, aunque también pueden emplearse otros ensayos convencionales conocidos en la técnica, empleados para medir la liberación de fármacos.

En el ensayo residual se dispone primeramente la forma de dosificación en un matraz de disolución "dissoette" de acuerdo con USP, tipo 2, y agitado, que contiene 900 ml de una solución tampón que simula fluido gástrico (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 2,0, 261 mOsm/kg) durante 2 horas, y después se extrae, se enjuaga con agua desionizada, y se transfiere a un matraz agitado que contiene 900 ml de una solución tampón que simula el contenido del intestino delgado (KH₂PO₄ 6mM, KCl 64 mM, NaCl 35 mM, pH 7,2, 210 mOsm/kg). En ambos matraces, se coloca la forma de dosificación en un soporte de alambre para mantener el comprimido separado del fondo del matraz, de manera tal que todas las superficies están expuestas a la solución, y las soluciones son agitadas empleando palas que rotan a 50 revoluciones por minuto (r.p.m.). Después de cada intervalo de tiempo, se retira de la solución un único comprimido, se dispone en 100 ml de una solución de recuperación (etanol/agua 50/50 peso/peso, pH 3), y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche en un matraz, agitando para disolver el fármaco que queda en el comprimido. Se filtran muestras de la solución de recuperación que contiene el fármaco disuelto, empleando un

37

filtro de nailon Gelman Acrodisc® 13, de tamaño de poro 0,45 μm , se trasvasan a un vial de HPLC y se tapan. Se analiza el fármaco residual mediante HPLC empleando una columna Phenomenex Ultracarb 5 ODS 20. La fase móvil se compone de 35% en volumen de tampón de acetato de TEA (3,48 ml de trietanolamina y 2,86 ml de ácido acético glacial en 1 litro de H_2O de calidad HPLC) en acetonitrilo. Se calcula la concentración del fármaco comparando la absorbancia UV a 230 nm con la absorbancia de patrones de sertralina. Para calcular la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo se resta la cantidad que queda en los comprimidos del total de fármaco presente originalmente en el comprimido.

En el ensayo directo se disponen muestras de la forma de dosificación en un matraz de disolución "dissoette" de acuerdo con USP, tipo 2, y agitado, que contiene 900 ml de una solución de receptor. La solución de receptor es, o bien tampón de acetato de sodio USP (ácido acético 27 mM y acetato de sodio 36 mM, pH 4,5), o bien NaCl 88 mM. Se toman muestras a intervalos periódicos empleando una "dissoette" automuestreadora VanKel VK8000, con reposición automática de solución de receptor. Se disponen los comprimidos en un soporte de alambre como antes, se ajusta la altura de la pala, y se agitan los matraces "dissoette" a 50 r.p.m. y 37°C. Periódicamente, el muestreador automático extrae una muestra de la solución de receptor, y se analiza directamente mediante HPLC la concentración de sertralina en la solución de receptor, empleando el procedimiento antes bosquejado. Puesto que el fármaco es extruido usualmente de la forma de dosificación en forma de una suspensión en un polímero arrastrado, a menudo existe un desfase de tiempo entre el momento en que es liberado el fármaco, y el momento en que se disuelve en los medios de ensayo, y por tanto, es medido en el ensayo directo. Este desfase de tiempo depende de la solubilidad del fármaco, los medios de ensayo, y los ingredientes de la composición que contiene fármaco, pero típicamente se sitúa en el orden de 30 a 90 minutos. De acuerdo con ello, los

resultados del ensayo directo tienden a subestimar la cantidad de sertralina realmente liberada.

De manera alternativa, se puede emplear un ensayo in vivo para determinar si una forma de dosificación proporciona un perfil de liberación dentro del alcance de la presente invención. Se administran formas de dosificación a un grupo de personas, perros u otros mamíferos apropiados, y se controla la liberación desde la forma de dosificación y la absorción del fármaco, bien sea (1) extrayendo sangre periódicamente y midiendo la concentración del fármaco en el suero o en el plasma, o bien (2) midiendo la cantidad de fármaco que queda en la forma de dosificación (fármaco residual) después de su salida por el ano, o bien (3) tanto (1) como (2). En el segundo método se mide el fármaco residual recuperando el comprimido cuando sale del ano del sujeto del ensayo, y midiendo la cantidad de sertralina que queda en la forma de dosificación, empleando el mismo procedimiento antes descrito para el ensayo residual in vitro. La diferencia entre la cantidad de sertralina presente en la forma de dosificación original y la cantidad de sertralina residual es una medida de la cantidad de sertralina liberada durante el tiempo de tránsito desde la boca al ano. Este ensayo tiene una utilidad limitada, ya que sólo proporciona un único punto temporal de liberación de sertralina, pero es útil para demostrar la correlación entre la liberación in vivo e in vitro.

En el primer método in vivo, se representa gráficamente la concentración de fármaco en el suero o plasma a lo largo del eje de ordenada (eje y) frente al tiempo de la muestra de sangre a lo largo de la abscisa (eje x). Se supone que la velocidad de absorción de sertralina es proporcional a la concentración de sertralina sin absorber, multiplicada por su constante de velocidad de absorción (K_a), y que la sertralina es eliminada o "aclarada" fuera de la corriente sanguínea a una velocidad proporcional a su constante de velocidad de aclaramiento (K_e). El tratamiento de los datos de esta manera

proporciona un perfil de liberación aparente de sertralina. Este procedimiento está descrito en Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics", ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc. (1986). Debe señalarse que un procedimiento semejante tiende a subestimar la cantidad de sertralina liberada, particularmente en los puntos temporales tardíos, ya que mucha de la sertralina liberada desde la forma de dosificación puede quedar sin disolver en el tracto gastrointestinal inferior, en donde el pH es elevado y la solubilidad de la sertralina es baja. Por tanto, los ensayos *in vitro* antes descritos son preferidos para determinar si el perfil de liberación de una forma de dosificación cae dentro del alcance de la presente invención.

Sin embargo, en el caso de formas de dosificación con un perfil de liberación de sertralina extendido, un ensayo *in vivo* es deseable para demostrar que al menos una porción de la sertralina es suministrada de manera tal que se observa absorción mejorada en el tracto gastrointestinal inferior.

Puede utilizarse un ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar si una forma de dosificación proporciona absorción mejorada en el tracto gastrointestinal inferior. En un estudio cruzado *in vivo* se administra a la mitad de un grupo de 12 o más personas una "forma de dosificación de prueba" que presenta en un ensayo *in vitro* un perfil de liberación extendida y, después de un período de limpieza apropiado (por ejemplo una semana) se administra a los mismos sujetos una "forma de dosificación testigo" que presenta un perfil de liberación de sertralina *in vitro* similar al de la "forma de dosificación de prueba". La composición que contiene sertralina en la forma de dosificación testigo está compuesta por hidrocloreuro de sertralina cristalino, con un tamaño medio de partícula estándar de 10 μm , sin que esté presente en la forma de dosificación testigo sustancialmente ningún solubilizador, tal como un ácido orgánico. A la otra mitad del grupo se le administra en primer lugar la forma de dosificación testigo, y después la

forma de dosificación de prueba. Se mide la biodisponibilidad como el área bajo la curva (AUC) determinada para cada grupo. Pueden realizarse determinaciones *in vivo* del AUC representando gráficamente la concentración de fármaco en el suero o plasma a lo largo del eje de ordenada (eje y) frente al tiempo a lo largo de la abscisa (eje x). En general, los valores de AUC representan un número de valores tomados de todos los sujetos de una población de ensayo de pacientes y, por tanto, son valores medios promediados para toda la población de ensayo. Midiendo el AUC para una población a la cual se ha administrado la composición de prueba, y comparándola con la AUC para la misma población a la cual se ha administrado el testigo, puede evaluarse la composición de prueba. La determinación de AUCs es un procedimiento bien conocido, y está descrito, por ejemplo, en la misma monografía ACS Monograph de Welling antes mencionada. Se considera que una forma de dosificación de prueba proporciona absorción mejorada en el tracto gastrointestinal si la AUC media para el período de tiempo desde aproximadamente la quinta hora hasta aproximadamente la vigesimocuarta hora tras la ingestión de la forma de dosificación, es al menos 20% superior que el mismo valor medio de AUC para la forma de dosificación testigo.

COMPOSICION QUE CONTIENE SERTRALINA

Con referencia a la Figura 1, la composición 14 que contiene sertralina de la forma de dosificación 10 del fármaco incluye al menos sertralina, e incluye al menos un polímero arrastrador hinchable en agua, y preferentemente excipientes adicionales. En un aspecto de la presente invención, se emplea la sertralina en forma de sus sales cristalinas farmacéuticamente aceptables, y puede encontrarse en forma anhidra o hidratada. Por conveniencia y consistencia, la referencia que se haga en la presente memoria a "sertralina" tanto en términos de cantidades terapéuticas como de velocidades de liberación, se hace a sertralina

7
91

activa, abreviada como "mgA", es decir, la base libre no hidratada, y tampoco en forma de sal, que tiene un peso molecular de 306,2 g/mol. Las cantidades en mgA pueden ser convertidas convenientemente a pesos equivalentes para cualquier forma salina que se desee, tal como se ha descrito antes. Preferentemente, la forma de dosificación contiene al menos 20 mgA de sertralina. Dado que la dosis deseada puede ser mayor, la composición que contiene sertralina puede contener tanto como 200 mgA de sertralina. En general la sertralina constituirá al menos 20% en peso, preferentemente 30% en peso, y más preferentemente 40% en peso, de la composición que contiene sertralina.

En una realización preferida, la sertralina está presente como una sal cristalina del fármaco. Se ha hallado que la forma neutra o de base libre de la sertralina es más reactiva, presentando una tendencia particular a oxidarse, si se compara con su forma de sal protonada. Para mantener el fármaco de manera tan completa como sea posible en su forma protonada, se ha hallado que es preferible, cuando se emplea una forma de fármaco pura, mantenerla en su estado cristalino en lugar de en su estado no cristalino o amorfo. Se ha hallado también que de las diversas sales farmacéuticamente aceptables de sertralina, la sal de hidrocloreuro es la más estable. Sin embargo, pueden emplearse otras formas salinas siempre que se tenga cuidado al elegir los demás excipientes y al elegir las condiciones de elaboración.

Algunas formas salinas de sertralina son capaces de formar más de una estructura cristalina, que son conocidas como polimorfos. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. número 5.248.699, cuyas descripciones pertinentes quedan incorporadas en la presente memoria por referencia. Se ha hallado que polimorfos diferentes pueden tener diferentes solubilidades acuosas, y por tanto, pueden proporcionar grados diferentes de biodisponibilidad. Polimorfos diferentes pueden tener también diferentes condiciones óptimas de humedad y de almacenamiento. Para mantener una dosificación

42

consistente, se prefiere que la forma de dosificación comprenda un único polimorfo, de manera que la biodisponibilidad permanezca esencialmente constante de una forma de dosificación a otra. No obstante, aunque se desea un polimorfo único, en la práctica a menudo están presentes otros polimorfos en pequeñas cantidades. De acuerdo con esto, se prefiere que al menos 95% de la sertralina esté presente como un polimorfo único. Para obtener la máxima estabilidad química, se ha hallado que se prefiere la sal de hidrocloruro cristalina de sertralina. No obstante, en algunos casos, para mejorar la disolución y absorción de sertralina, con el fin de obtener una elevada biodisponibilidad, particularmente en el colon, pueden preferirse otras formas salinas cristalinas de elevada solubilidad. Las formas salinas alternativas aceptables incluyen lactato de sertralina, acetato de sertralina y aspartato de sertralina. En una realización alternativa, está presente sertralina en forma de una dispersión sólida amorfa, lo que significa que la sertralina está dispersada en un polímero de manera tal que una porción principal de la sertralina se encuentra en un estado sustancialmente amorfo o no cristalino, y su naturaleza no cristalina es demostrable mediante difracción de rayos X o mediante calorimetría diferencial de barrido. La dispersión puede contener de aproximadamente 5 a 90% en peso de sertralina, preferentemente 20 a 70% en peso, muy preferentemente 25 a 55% en peso. El polímero es soluble en agua e inerte, y preferentemente es intensificador de la concentración. Los polímeros adecuados y los métodos para preparar dispersiones amorfas sólidas están descritos en las solicitudes de patente provisional, cedida comúnmente, de números de serie 60/119.406 y 60/119.400, presentadas ambas el 10 de febrero de 1999, ahora patentes de EE.UU. números _____ y _____, respectivamente cuyas descripciones pertinentes quedan incorporadas en la presente memoria por referencia. El polímero intensificador de la concentración empleado para formar la dispersión puede estar seleccionado del grupo

43

compuesto por polímeros y copolímeros celulósicos ionizables y no ionizables, y polímeros y copolímeros vinílicos, que tienen sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, alquilaciloxi, y amido cíclico. Dada la necesidad de mantener la sertralina en su forma protonada para mantener una buena estabilidad, los polímeros preferidos son aquellos que tienen naturaleza ácida.

En particular, se prefieren polímeros que tengan funcionalidad de ácido carboxílico, en sus formas protonadas. Son polímeros preferidos específicos acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-ftalato de celulosa (CAP) y acetato-trimelitato de celulosa (CAT). Además, para mantener sumamente ácido el entorno de la sertralina, puede ser deseable incluir un excipiente ácido tal como ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido fosfórico o ácido clorhídrico en la dispersión sólida amorfa de sertralina.

Cuando está presente en forma cristalina, la sertralina puede estar presente en tamaños medios de partícula de hasta aproximadamente 50 μm . Preferentemente, la sertralina es micronizada empleando un molino de chorro u otro dispositivo conocido en la técnica, para tener tamaños medios de partícula menores, del orden de al menos aproximadamente 5 μm . Además, durante el proceso de molienda pueden añadirse tensioactivos, polímeros u otras sustancias conocidas en la técnica, para ayudar a reducir el tamaño de partícula de la sertralina y, en particular, evitar la agregación de las partículas de sertralina. Se cree que tales tamaños medios de partícula pequeños pueden incrementar la biodisponibilidad de la sertralina al mejorar su velocidad de disolución. Esto es particularmente útil para intensificar la absorción del fármaco en el colon, cuando se emplea un perfil de liberación en el cual se libera una cantidad sustancial de fármaco (típicamente de 20 a 50% en peso) 5 horas o más después de la ingestión.

En una realización preferida, la sertralina está presente en una forma salina sumamente soluble. Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "forma salina sumamente soluble" de sertralina es aquella que muestra una solubilidad acuosa mejorada en relación con hidrocloruro de sertralina. Puesto que estas formas salinas proporcionan una mayor solubilidad acuosa de sertralina en comparación con la forma de sal de hidrocloruro, tales formas salinas pueden mostrar una disolución *in vitro* mejorada, y también se espera que muestren una disolución *in vivo* mejorada. Aunque el pH elevado y el alto contenido de cloruros de los fluidos gastrointestinales pueden dar como resultado que tales sales de sertralina se conviertan *in vivo* en las formas de base libre o de sal de HCl de sertralina, se espera que el empleo de sales con elevada solubilidad mantenga, al menos temporalmente, una concentración media de fármaco algo mayor, y por tanto debe mostrarse una biodisponibilidad mejorada en relación con la sertralina HCl. Formas salinas altamente solubles de sertralina incluyen sales de acetato, lactato y aspartato.

La composición que contiene sertralina debe contener otros varios excipientes, que son requeridos para obtener una forma de dosificación que satisfaga todos los requisitos expuestos en la presente memoria. En particular, debido a la escasa solubilidad, elevada hidrofobia, y elevada reactividad de la sertralina en relación con la mayoría de los fármacos, el tipo y cantidad de tales excipientes deben ser elegidos cuidadosamente.

La composición que contiene sertralina debe incluir un agente arrastrador en forma de un polímero hinchable en agua. Tales polímeros hinchables en agua son denominados frecuentemente en las técnicas farmacéuticas "osmopolímeros" o "hidrogeles". El agente arrastrador suspende o arrastra el fármaco con el fin de ayudar al suministro de dicho fármaco hacia el entorno de uso a través de la o las aberturas 20 de suministro. Aunque no se desea quedar atado por ninguna

45

teoría particular, se cree que cuando el agua es absorbida dentro de la forma de dosificación, el agente arrastrador tiene una viscosidad suficiente para permitirle suspender o arrastrar el fármaco, y permanecer al mismo tiempo suficientemente fluido como para permitir que el propio agente arrastrador pase a través de la o las aberturas de suministro, junto con el fármaco. La cantidad de agente arrastrador presente en la composición que contiene sertralina puede variar de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 80% en peso de la composición que contiene sertralina. El agente arrastrador puede ser un único material o bien una mezcla de materiales. Puede emplearse como agente arrastrador PEO no reticulado. Otros agentes arrastradores adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC) y polivinilpirrolidona (PVP), así como mezclas de estos polímeros con PEO.

La elección del peso molecular para el PEO depende en parte de si el PEO constituye el grueso de la porción que no es sertralina de la composición que contiene sertralina, o bien están incluidas cantidades significativas de otros excipientes solubles en agua, de bajo peso molecular; es decir, la elección del peso molecular del PEO depende de la fracción de la composición que contiene sertralina que sea PEO. Esto resulta crítico para que la composición que contiene sertralina, tras el suministro al entorno de uso, absorba rápidamente agua y se haga lo suficientemente fluida para que pueda ser suministrada al entorno de uso. Si la composición que contiene sertralina no se hiciese fluida rápidamente, la forma de dosificación podría hincharse y romper el revestimiento que envuelve al núcleo, provocando potencialmente el fallo de la forma de dosificación. Esto constituye un problema, en particular con la sertralina, ya que se desean revestimientos de alta permeabilidad, que a menudo son delgados y débiles en comparación con revestimientos de baja permeabilidad. Puesto que la sertralina es

escasamente soluble en agua, y es hidrófoba, tiende a permanecer en la forma cristalina mientras es absorbida agua dentro de la forma de dosificación. De acuerdo con esto, los restantes materiales en la composición que contiene sertralina deben hacerse lo suficientemente fluidos para permitir que la sertralina salga por la abertura 20 antes de que reviente el revestimiento 18. Cuando los excipientes de la composición que contiene sertralina son principalmente PEO (por ejemplo PEO constituye aproximadamente 60% en peso o más de los componentes distintos de sertralina de la composición que contiene sertralina), se prefiere generalmente que el PEO tenga un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 a 300.000 dalton (tal como se emplea en la presente memoria y en las reivindicaciones, las referencias a los pesos moleculares de polímeros deben tomarse con el significado de pesos medios numéricos). Por regla general, cuando el tamaño de partícula de los gránulos que constituyen la capa que contiene sertralina es pequeño, de manera típica inferior a aproximadamente 300 μm , un peso molecular de PEO de aproximadamente 200.000 dalton proporciona excelentes resultados. Sin embargo, cuando una fracción significativa de los gránulos supera un diámetro de aproximadamente 425 μm , se ha encontrado que es preferible el empleo de un peso molecular superior, preferentemente 300.000; este PEO de mayor peso molecular es suficientemente fluido para permitir que la composición que contiene sertralina salga por la abertura 20 y libere la misma en el entorno de uso, pero tiene aún una viscosidad suficientemente elevada para arrastrar la sertralina.

De manera alternativa, otra realización de la presente invención emplea un PEO de peso molecular superior de aproximadamente 500.000 a 800.000 dalton como una fracción inferior de los excipientes distintos de sertralina, siendo reemplazada una porción del PEO por un agente fluidificante. De ordinario, cuando el PEO constituye aproximadamente 60% en peso o más de los componentes distintos de sertralina, de la composición que contiene sertralina, el PEO que tiene un peso

47

escasamente soluble en agua, y es hidrófoba, tiende a permanecer en la forma cristalina mientras es absorbida agua dentro de la forma de dosificación. De acuerdo con esto, los restantes materiales en la composición que contiene sertralina deben hacerse lo suficientemente fluidos para permitir que la sertralina salga por la abertura 20 antes de que reviente el revestimiento 18. Cuando los excipientes de la composición que contiene sertralina son principalmente PEO (por ejemplo PEO constituye aproximadamente 60% en peso o más de los componentes distintos de sertralina de la composición que contiene sertralina), se prefiere generalmente que el PEO tenga un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 a 300.000 dalton (tal como se emplea en la presente memoria y en las reivindicaciones, las referencias a los pesos moleculares de polímeros deben tomarse con el significado de pesos medios numéricos). Por regla general, cuando el tamaño de partícula de los gránulos que constituyen la capa que contiene sertralina es pequeño, de manera típica inferior a aproximadamente 300 μm , un peso molecular de PEO de aproximadamente 200.000 dalton proporciona excelentes resultados. Sin embargo, cuando una fracción significativa de los gránulos supera un diámetro de aproximadamente 425 μm , se ha encontrado que es preferible el empleo de un peso molecular superior, preferentemente 300.000; este PEO de mayor peso molecular es suficientemente fluido para permitir que la composición que contiene sertralina salga por la abertura 20 y libere la misma en el entorno de uso, pero tiene aún una viscosidad suficientemente elevada para arrastrar la sertralina.

De manera alternativa, otra realización de la presente invención emplea un PEO de peso molecular superior de aproximadamente 500.000 a 800.000 dalton como una fracción inferior de los excipientes distintos de sertralina, siendo reemplazada una porción del PEO por un agente fluidificante. De ordinario, cuando el PEO constituye aproximadamente 60% en peso o más de los componentes distintos de sertralina, de la composición que contiene sertralina, el PEO que tiene un peso

molecular de 500.000 dalton o más hace que la capa que contiene sertralina sea demasiado viscosa, y puede dar como resultado la rotura del revestimiento o al menos un retraso en la liberación de sertralina. No obstante, se ha hallado que este PEO de peso molecular superior es preferido cuando los componentes distintos de sertralina, de la composición que contiene sertralina, comprenden menos de aproximadamente 60% en peso de PEO y contienen también un agente fluidificante. Cuando se emplea un PEO de peso molecular superior, la cantidad de agente fluidificante presente en la composición que contiene sertralina, puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso, preferentemente 10 a 30% en peso de la composición que contiene sertralina. Los agentes fluidificantes preferidos son solutos solubles en agua, de bajo peso molecular, tales como azúcares no reductores y ácidos orgánicos con solubilidades en agua de 30 mg/ml o superiores. Cuando el agente fluidificante es un azúcar, el azúcar debe ser no reductor a causa de la elevada reactividad de la sertralina, de la cual se ha hallado que se degrada reaccionando con azúcares reductores, tales como fructosa o glucosa. Así, deben seleccionarse azúcares no reductores para evitar tal degradación. Los azúcares no reductores adecuados incluyen xilitol, manitol, sorbitol y maltitol. las sales ilustrativas útiles como agentes fluidificantes incluyen cloruro sódico, lactato sódico y acetato sódico; no obstante, se prefieren sales distintas de los cloruros. Los ácidos orgánicos ilustrativos útiles como agentes fluidificantes incluyen ácido adípico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico.

La presencia del agente fluidificante, junto con un nivel relativamente bajo de PEO de peso molecular superior (por ejemplo, de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 800.000 dalton) permite que la composición que contiene sertralina alcance rápidamente una baja viscosidad cuando penetra el agua del entorno de uso. Sorprendentemente, esta combinación de PEO de peso molecular superior y un agente

7
99

fluidificante tiene numerosas ventajas: (1) el suministro de sertralina comienza rápidamente, es decir, el desfase temporal es corto, (2) se reduce la acumulación de presión en el comprimido, permitiendo el empleo fiable de revestimientos más delgados y más permeables, y (3) la inclusión de un azúcar no reductor y PEO proporciona una capa que contiene sertralina con propiedades de compresión y de flujo mejoradas. En particular, tales composiciones tienen a disminuir la formación de "corona", un problema que se discutirá más adelante. Además, se ha hallado que tal realización es capaz de suministrar cantidades relativamente altas de sertralina hacia un entorno de uso. Por ejemplo, se ha demostrado que para tales formas de dosificación, las sales de sertralina pueden constituir aproximadamente 28% en peso del núcleo del comprimido y aún suministrar más de aproximadamente 88% en peso de la sertralina en el espacio de 12 horas.

El PEO puede ser tamizado para proporcionar un intervalo más uniforme de tamaños de partícula. Generalmente, una distribución más estrecha de tamaño de partícula conducirá a mejores características de fluencia para el material. Esto es importante cuando se fabrican cantidades industriales de comprimidos, ya que mejores características de fluencia permitirán mayores velocidades de producción y un rendimiento de fabricación superior.

La composición que contiene sertralina puede contener también otros polímeros hinchables en agua. Por ejemplo, la composición que contiene sertralina puede contener cantidades relativamente pequeñas de polímeros hinchables en agua, que se expandan considerablemente en presencia de agua. Tales polímeros hinchables en agua incluyen almidón-glicolato de sodio, comercializado bajo el nombre comercial EXPLOTAB, y croscarmelosa sódica, comercializada bajo el nombre comercial AC-DI-SOL. Estos polímeros pueden estar presentes en cantidades que varían de 0% en peso a 10% en peso de la composición que contiene sertralina.

La composición que contiene sertralina puede incluir

50

opcionalmente solutos osmóticamente activos, denominados a menudo "osmógenos" u "osmoagentes". La cantidad de osmoagente presente en la composición que contiene el fármaco puede variar de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferentemente 10% en peso a 30% en peso, de la composición que contiene sertralina. Las clases típicas de osmoagentes adecuados son sales solubles en agua, azúcares, ácidos orgánicos, y otros compuestos orgánicos de bajo peso molecular que son capaces de absorber agua para crear de este modo un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Las sales útiles típicas incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio. Convencionalmente se emplean como osmoagentes sales de cloruro tales como cloruro de sodio. Sin embargo, es preferible evitar el empleo de sales de cloruro, ya que el cloruro disminuye la solubilidad de la sertralina. Tal como se ha discutido antes, la elección de azúcares adecuados está restringida a causa de la reactividad de la sertralina.

La composición 14 que contiene sertralina puede incluir además agentes intensificadores de la solubilidad, o solubilizadores, que favorezcan la solubilidad del fármaco en agua, presentes en una cantidad que varía desde aproximadamente 0 a aproximadamente 30% en peso de la composición que contiene sertralina. Los solubilizadores útiles con la sertralina incluyen ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos, glicéridos parciales, es decir, derivados no completamente esterificados de la glicerina, que incluyen glicéridos, monoglicéridos, diglicéridos, derivados de glicéridos, poli(ésteres de etilenglicol), poli(ésteres de propilenglicol), poli(ésteres de alcoholes polihidroxílicos), poli(éteres de oxietileno), ésteres de sorbitán, ésteres de polioxietilen-sorbitán, y sales de carbonato. Estos solubilizadores están descritos con mayor detalle en la publicación

51

PCT de solicitud de patente pendiente, cedida comúnmente, número 99/01120, la solicitud de patente de EE.UU. número 60/051.414, ahora patente de EE.UU. número _____, cuya descripción queda incorporada en la presente memoria por referencia.

Los ácidos orgánicos constituyen una clase preferida de solubilizadores. Puesto que la sertralina es una base que es solubilizada por protonación, y puesto que su solubilidad en un entorno acuoso de pH 5 o superior es reducida, y alcanza un valor extremadamente bajo a pH 7,5 (como en el colon), se cree que la adición de un ácido orgánico a la forma de dosificación para suministro al entorno de uso, junto con la sertralina, ayuda a la solubilización de la sertralina, y por tanto a la absorción de la misma. Incluso una pequeña disminución del pH de la solución acuosa a pH elevado da como resultado incrementos dramáticos en la solubilidad de la sertralina. Además de simplemente bajar el pH, la presencia de ácidos orgánicos y sus bases conjugadas también aumenta la solubilidad a un pH dado si la sal de sertralina con la base conjugada tiene una solubilidad mayor que el hidrocloreuro de sertralina. Los ácidos orgánicos pueden favorecer también la estabilidad durante el almacenamiento antes de la introducción en un entorno de uso, gracias a su tendencia a mantener la sertralina en un estado protonado.

Existe una diversidad de factores a considerar cuando se elige un ácido orgánico apropiado para ser empleado como solubilizador junto con sertralina en una forma de dosificación bi-cap. El ácido no debe interaccionar de manera adversa con sertralina, debe tener una elevada solubilidad en agua, debe proporcionar buenas propiedades de fabricación para ayudar a la preparación de comprimidos, y debe formar una sal de sertralina que tenga una elevada solubilidad en comparación con el hidrocloreuro de sertralina. Además, para reducir el pH del entorno de uso, se desea que el ácido posea un elevado número de equivalentes de ácido por gramo. Esto es especialmente importante en las formas de dosificación de la

53

Propiedades de agentes solubilizadores de ácido orgánico

Acido orgánico	Equivalentes de ácido (mEq/g)	Solubilidad en agua (mg/ml)
Fumárico	17,2	11
Succínico	16,9	110
Cítrico	15,6	>2.000
Málico	14,9	1.750
Adípico	13,7	45
Tartárico	13,3	1.560

En una realización preferida, cuando la sertralina está presente como una forma salina muy soluble, o bien cuando está incluido un solubilizador en la composición que contiene sertralina, la composición que contiene sertralina incluye también un polímero intensificador de la concentración. Los inventores han hallado que, mediante el empleo de un polímero intensificador de la concentración, la concentración inicialmente intensificada de sertralina en la solución, proporcionada por la forma salina muy soluble, o por el empleo de un solubilizador, puede ser mantenida retardando la precipitación o la conversión de la sertralina en una forma con menor solubilidad. Este efecto puede obtenerse simplemente mezclando el polímero intensificador de la concentración con el fármaco. El polímero intensificador de la concentración puede estar presente en la composición que contiene sertralina en una cantidad tal que la máxima concentración de sertralina en un entorno de uso sea al menos 1,25 veces superior a la concentración de equilibrio de sertralina en un entorno de uso proporcionada por una forma de dosificación testigo que esté exenta de polímero intensificador de la concentración y contenga una cantidad equivalente de sertralina. Así, por

54

ejemplo, cuando el testigo proporciona una concentración de equilibrio de 1 mg/ml, la forma de dosificación que incluye un polímero intensificador de la concentración proporciona una concentración máxima de al menos 1,25 mg/ml. Además, el polímero intensificador de la concentración mantiene la concentración de sertralina en el entorno de uso por encima de la concentración de equilibrio durante un período de tiempo más largo que una forma de dosificación testigo que comprenda una cantidad equivalente de sertralina pero esté exenta de polímero intensificador de la concentración. En la mayoría de los casos, se prefiere que la relación en peso entre sertralina y polímero intensificador de la concentración sea mayor que 0,05 y menor que 2,5.

El polímero intensificador de la concentración debe ser inerte en el sentido de que no reaccione químicamente con sertralina de una manera adversa, y debe tener al menos cierta solubilidad en solución acuosa a pHs fisiológicamente relevantes de 1 a 8. Es adecuado casi cualquier polímero neutro o ionizable que tenga una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml a lo largo de al menos una porción del intervalo de pH 1-8. Los polímeros intensificadores de la concentración adecuados incluyen polímeros celulósicos ionizables y no ionizables, tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, y ésteres/éteres de celulosa; y polímeros y copolímeros vinílicos con sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi, y amido cíclico, tales como polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(acetato de vinilo). Los polímeros particularmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP, CAT, y PVP. Se discuten polímeros intensificadores de la concentración en la solicitud de patente provisional de EE.UU. pendiente, cedida comúnmente, número _____, titulada "Pharmaceutical Compositions Providing Enhanced Drug Concentrations" (Composiciones farmacéuticas que proporcionan concentraciones intensificadas de fármaco), presentada concurrentemente junto con la

55

presente, cuyas partes relevantes quedan incorporadas en la presente por referencia.

La composición que contiene sertralina puede incluir también un antioxidante en una cantidad que abarca de 0 a 1% en peso de la composición que contiene sertralina. Sorprendentemente, se ha hallado que en presencia de PEO, la sertralina reacciona y se descompone con el tiempo. Se ha determinado que el mecanismo implica la oxidación del PEO. A medida que el PEO se oxida se forman peróxidos que reaccionan con la sertralina. De hecho, muchos productos de PEO, tales como los fabricados por Union Carbide, contienen antioxidantes para mejorar la estabilidad. Sin embargo, a menudo los antioxidantes incluidos en estos productos son volátiles, y son eliminados o desactivados durante la fabricación de la forma de dosificación, de manera tal que los peróxidos aún se acumulan hasta un nivel inaceptable. De acuerdo con esto, preferentemente se incluye dentro de la composición que contiene sertralina un antioxidante además de cualquiera que esté presente en el PEO, a fin de prevenir la oxidación de PEO, lo cual previene a su vez la degradación química de la sertralina minimizando las reacciones de los peróxidos con la misma. Los antioxidantes adecuados incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), vitamina E y palmitato de ascorbilo. Obsérvese que en algunas formulaciones, los antioxidantes tales como el BHT pueden conducir a un coloramiento de la forma de dosificación. En estos casos debe minimizarse la cantidad de antioxidante empleada, para evitar el coloramiento.

Finalmente, la composición que contiene sertralina puede incluir también otros excipientes convencionales de los que se sabe son útiles en las técnicas farmacéuticas, tales como los que favorecen la estabilidad, la aptitud para la compresión, o la elaboración de la forma de dosificación. Estos excipientes incluyen cargas, aglutinantes, coadyuvantes de compresión, y lubricantes. Los aglutinantes ilustrativos incluyen HPC, HPMC, MC, HEC y PVP. Los coadyuvantes de

56

compresión ilustrativos incluyen celulosa microcristalina. Los lubricantes ilustrativos incluyen sales metálicas de ácidos, tales como estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, y estearato de zinc.

Las cantidades de los distintos excipientes son seleccionadas en función de lo requerido para permitir una liberación satisfactoria de sertralina desde la forma de dosificación. La sertralina puede constituir de aproximadamente 20 a aproximadamente 80% en peso de la composición que contiene sertralina, pero preferentemente constituye entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70% en peso, y muy preferentemente constituye de aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso. Puesto que se desea una forma de dosificación pequeña, en particular cuando la dosis de sertralina es elevada, se prefieren cantidades mayores de sertralina. Sin embargo, por encima de aproximadamente 55% de sertralina se puede ver comprometido el perfil de liberación de fármaco de la forma de dosificación. El polímero o los polímeros hinchables en agua pueden constituir prácticamente el resto de la composición que contiene sertralina, y pueden constituir de aproximadamente 25 a aproximadamente 99% del material distinto de sertralina presente en la capa que contiene sertralina. No obstante, cuando están presentes otros componentes solubles en agua tales como agentes fluidificantes, solubilizadores, y/o polímeros intensificadores de la concentración, el polímero o los polímeros hinchables en agua pueden constituir sólo aproximadamente 25 a aproximadamente 60% en peso de los componentes distintos de sertralina presentes en la capa que contiene sertralina. Las cantidades de los distintos excipientes han sido discutidas en lo que antecede.

La sertralina, el polímero o polímeros hinchables en agua, y otros excipientes, son mezclados juntos para formar una mezcla homogénea. Se ha hallado que la mezcladura directa de los ingredientes, es decir, sin previa granulación,

57

proporciona una mezcla con baja fluencia y escasa uniformidad. Estas propiedades hacen difícil la producción masiva de comprimidos. Así, se prefiere granular al menos una parte de los materiales de la capa de fármaco. Además, se ha determinado que la granulación en seco por medio de la compactación mediante rodillos seguida de molienda proporciona un producto que tiene propiedades de fluencia y de compresión insatisfactorias. De acuerdo con esto, se prefiere la granulación en húmedo para preparar al menos una parte de la composición que contiene sertralina, antes de la compresión. Estos procesos de granulación incorporan preferentemente un aglutinante tal como HPC, HPMC, MC, HEC o PVP.

El disolvente usado en relación con la granulación en húmedo debe ser elegido con cuidado. Puesto que la sertralina neutra (por ejemplo, la forma de base libre de sertralina) o la sertralina amorfa son muy reactivas, se desea mantener la sertralina en la forma de sal cristalina. De acuerdo con esto, debe elegirse un disolvente que minimice la disolución de sertralina, para evitar que se disuelva y precipite después como formas reactivas de sertralina. Otra razón para mantener la forma cristalina de la sertralina durante la granulación es prevenir la formación de polimorfos múltiples. En todo caso, el disolvente debe ser capaz de disolver, o al menos hinchar, al menos una parte de los demás recipientes, particularmente el aglutinante, por ejemplo HPC o HPMC. Se ha hallado que la elección de disolvente preferida para la granulación en húmedo es agua o una mezcla de alcoholes y agua. El alcohol inferior puede ser cualquier alcohol C_1 a C_4 , tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol en sus diversos isómeros. Preferentemente, el disolvente es una mezcla de isopropanol y agua. Se obtienen resultados particularmente buenos empleando una mezcla de 85% en peso de isopropanol y 15% en peso de agua.

La granulación en húmedo va seguida preferentemente por la molienda en húmedo para eliminar grumos o gránulos agregados. Después, las partículas granuladas son preferente-

58

-40-

mente secadas en estufa (por ejemplo en una estufa de bandejas), y molidas en seco. De manera alternativa, las partículas procedentes de la granulación son secadas empleando secaderos de lecho fluidizado o secadero por microondas. Generalmente, los materiales granulados son molidos de manera tal que más de 98% del material pase por un tamiz de tamaño 850 μm . Tal como se ha discutido antes, el tamaño de los gránulos obtenidos determina el peso molecular preferido del PEO utilizado en la composición que contiene sertralina. En general, los gránulos más pequeños son arrastrados más fácilmente, de manera que el PEO de peso molecular 200.000 se comporta satisfactoriamente. Estos requisitos acerca del tamaño del gránulo vienen originados por la escasa solubilidad y la hidrofobia de la sertralina, así como por la escasa fluencia y compresibilidad de la sertralina. Los gránulos pequeños también conducen a una uniformidad de contenido mejorada y a una composición que no se segrega. En algunos casos, en particular cuando se añade PEO a la sertralina después de la granulación y cuando después de la molienda una fracción significativa de gránulos que contienen sertralina supera 425 μm , se ha hallado que es deseable emplear PEO con un peso molecular de aproximadamente 300.000 dalton o superior.

Para proporcionar una aptitud satisfactoria para la compresión, la composición que contiene sertralina debe ser molida, a fin de conseguir una buena compresión y fluencia. Generalmente, la fluencia mejora al aumentar el tamaño de los gránulos, y la dureza del comprimido mejora en general al disminuir el tamaño del gránulo. Se ha hallado que para la sertralina combinada con los excipientes antes descritos, un tamaño de gránulo entre 150 y 450 μm proporciona el mejor compromiso en estas propiedades.

COMPOSICION HINCHABLE EN AGUA

Haciendo referencia nuevamente a la Figura 1, la forma de dosificación comprende adicionalmente una composición 16

59

hinchable en agua. La composición 16 hinchable en agua comprende un polímero hinchable en agua que se expande como respuesta a la admisión de agua en el núcleo 12, de manera que provoca la extrusión de la composición que contiene sertralina a través de la abertura o aberturas 20. Un polímero hinchable en agua adecuado es PEO que tenga un peso molecular de 3.000.000 a 8.000.000 dalton. Pueden emplearse otros polímeros hinchables en agua, tales como almidón-glicolato de sodio y croscarmelosa sódica, y mezclas de cada uno de estos con PEO.

Debido al deseo de maximizar la cantidad de sertralina en relación con los demás excipientes incluidos en la forma de dosificación, se debe disminuir la cantidad de composición hinchable en agua respecto a la cantidad de composición que contiene sertralina. Para ello, el polímero hinchable en agua de la composición hinchable en agua debe ser capaz de proporcionar una expansión suficiente incluso cuando esté presente en sólo pequeñas cantidades. De acuerdo con esto, un subconjunto preferido de polímeros hinchables en agua incluye almidón-glicolato de sodio comercializado bajo la marca comercial EXPLOTAB, y croscarmelosa sódica comercializada bajo la marca comercial AC-DI-SOL. Estos polímeros hinchables en agua pueden ser empleados solos o como mezclas con PEO. Una ventaja es que pueden presentar un alto grado de hinchamiento incluso en ausencia de un osmoagente, y permiten la reducción de la masa de la composición hinchable en agua.

Cuando el polímero hinchable en agua es sólo PEO, la composición hinchable en agua puede comprender también un osmoagente. El osmoagente puede estar presente en una cantidad de 0 a 40% en peso de la composición hinchable en agua. Las clases típicas de osmoagentes adecuados están constituidas por sales solubles en agua, azúcares, ácidos orgánicos, y otros compuestos orgánicos de bajo peso molecular que son capaces de absorber agua a fin de provocar de este modo un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Las sales útiles

60

típicas incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio.

5 Convencionalmente se emplean como osmoagentes sales de cloruro tales como el cloruro de sodio. Sin embargo, se prefiere evitar el empleo de tales sales de cloruro, ya que el cloruro disminuye la solubilidad de la sertralina. Tal como se ha discutido antes en relación con la composición que
10 contiene sertralina, la elección de azúcares adecuados está restringida a causa de la reactividad de la sertralina.

En una realización preferida, la composición hinchable en agua está sustancialmente exenta de agentes osmóticamente activos, lo que quiere decir que, o bien está presente una
15 cantidad insuficiente de osmoagente, o bien que cualquier osmoagente presente tiene una solubilidad insuficiente, de manera tal que la presión osmótica de la capa hinchable en agua no supera a la del entorno de uso, una condición necesaria para el mecanismo de suministro impulsado osmótica-
20 mente. Se entiende por presión osmótica la presión calculada a partir de los principios termodinámicos, empleando la ecuación de van't Hoff. Para que la forma de dosificación proporcione una liberación satisfactoria de sertralina en ausencia de un osmoagente en la composición hinchable en
25 agua, y cuando el polímero hinchable en agua es sólo PEO, la forma de dosificación debe tener un revestimiento con elevada permeabilidad para el agua, que se describe más adelante. En particular, cuando la composición hinchable en agua está sustancialmente exenta de agentes osmóticamente activos, la
30 composición hinchable en agua debe contener preferentemente una cantidad sustancial, típicamente al menos 10% en peso, y preferentemente al menos 50% en peso, de un polímero sumamente hinchable tal como almidón-glicolato de sodio o croscarmelosa sódica.

35 La capacidad para liberar sertralina de una manera relativamente rápida, empleando una forma de dosificación

bi-capa sin la inclusión de un osmoagente en la composición hinchable en agua constituye un resultado sorprendente, ya que la sabiduría convencional en la técnica ha sostenido que debían incluirse osmoagentes en la capa de hinchamiento para conseguir buenas prestaciones. Este hecho proporciona varias ventajas. Una ventaja es que el espacio y peso de otro modo ocupados por el osmoagente pueden ser dedicados a sertralina, aumentando así la cantidad de sertralina dentro de la forma de dosificación. De manera alternativa, se puede reducir el tamaño global de la forma de dosificación. Además, el hecho de eliminar el osmoagente permite una forma de dosificación de fabricación más simple, ya que en la composición hinchable en agua se puede omitir el paso de incluir un osmoagente.

La composición hinchable en agua puede incluir también, de manera opcional, solubilizadores tales como los discutidos antes en relación con la capa que contiene sertralina. Los solubilizadores pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 40% en peso de la composición hinchable en agua. En una realización preferida, el osmoagente es un ácido orgánico con una elevada solubilidad en agua. Los ejemplos incluyen el ácido cítrico, málico, succínico y tartárico. En una realización más preferida, la forma de dosificación suministra al menos una parte del ácido orgánico al cabo de 5 horas desde la ingestión de la forma de dosificación, tiempo que iguala aproximadamente a la llegada a la porción inferior del tracto gastrointestinal. Preferentemente, la forma de dosificación suministra hacia el entorno de uso al menos 5% en peso de solubilizador, preferentemente al menos 20% en peso, y más preferentemente al menos 30% en peso, desde la octava a la vigesimocuarta horas tras la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso. La inclusión del ácido orgánico en la composición hinchable en agua, en lugar de en la composición que contiene sertralina, retrasa el suministro del ácido orgánico hacia el entorno de uso. También se puede incluir el ácido orgánico en las dos capas. Este suministro retardado del ácido orgánico tiende a intensificar la

62

concentración de dicho ácido orgánico en el fluido gastrointestinal situado en la vecindad del comprimido, lo cual puede conducir a su vez a concentraciones de sertralina intensificadas. Esto resulta particularmente importante cuando se ha de suministrar al colon una cantidad sustancial de sertralina.

Otra restricción en el tipo y cantidad de ácido empleado en la forma de dosificación está constituida por la necesidad de evitar el daño o irritación del tracto gastrointestinal inducido por ácidos. Un ensayo *in vitro* para determinar si la forma de dosificación pueda posiblemente provocar irritación gastrointestinal implica medir el pH de la pluma de fármaco arrastrado y ácido, extruida desde la abertura de suministro cuando se pone la forma de dosificación en una solución salina no amortiguada. Este pH puede medirse empleando papel de pH o bien un pHmetro. Se mide el pH varias veces durante el curso del suministro de fármaco. El valor de pH que no produce irritación depende de la velocidad a la cual es suministrado el ácido, y de la solubilidad del mismo ácido. Para asegurar que esta forma de dosificación no produzca irritación gastrointestinal, el pH de la pluma debe situarse siempre por encima de aproximadamente 3,0, y es particularmente preferido (en especial para dosis elevadas) que se sitúe por encima de un pH de aproximadamente 3,5-4,0.

La composición hinchable en agua puede contener también, de manera opcional, un colorante. La finalidad del colorante es permitir la identificación del lado de la cara del núcleo que contiene fármaco, con la finalidad de proporcionar la abertura de suministro 20, por ejemplo perforando a través del revestimiento. Sin embargo, puesto que la sertralina es una base, el colorante debe ser seleccionado de manera que no favorezca la oxidación de la misma. De acuerdo con esto deben evitarse colorantes que contengan hierro(III), tales como el óxido férrico. Los colorantes aceptables incluyen, pero sin estar limitados a los mismos, Red Lake número 40, FD&C Blue 2 y FD&C Yellow 6. Los colorantes preferidos son FD&C Blue 2 y

63

FD&C Yellow 6.

Para aquellas composiciones que contienen PEO como polímero hinchable en agua dentro de la composición hinchable en agua, la composición hinchable en agua puede contener
5 también un antioxidante similar al discutido antes en relación con la discusión de la composición que contiene sertralina, tal como BHT, vitamina E, BHA, o palmitato de ascorbilo. El antioxidante puede estar presente en una cantidad que abarca de 0 a 1% en peso de la composición
10 hinchable en agua.

La composición 16 hinchable en agua puede incluir también otros excipientes convencionales, farmacéuticamente útiles, tales como un aglutinante, que incluye HPC, HPMC, HEC, MC y PVP, un coadyuvante de compresión, tal como
15 celulosa microcristalina, y un lubricante tal como estearato de magnesio. Sin embargo, se prefiere que tales excipientes adicionales constituyan una parte menor de la composición hinchable en agua, y es muy preferido que la composición hinchable en agua contenga tan pocos excipientes como sea
20 posible, y éstos en la menor cantidad posible.

La composición hinchable en agua se prepara mezclando el polímero hinchable en agua y los otros excipientes para formar una mezcla homogénea. Para obtener una mezcla homogénea es deseable, o bien granular en húmedo, o bien granular
25 en seco ingredientes que tengan tamaños de partícula similares, empleando los mismos tipos de procedimientos antes enumerados para la composición que contiene sertralina. Por ejemplo, la mezcladura de cloruro sódico pulverizado, con PEO, proporciona una mezcla más homogénea que el empleo de
30 cloruro sódico granular. Cuando el polímero hinchable en agua es PEO, es deseable emplear un procedimiento de granulación en húmedo, en el cual el disolvente es un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente etanol. Cuando se emplean otros polímeros hinchables en agua, se puede emplear la
35 granulación en seco o bien la granulación en húmedo, en la cual se ha hallado que el agua constituye un disolvente

69

-46-

adecuado. Después de la granulación, típicamente se seca el material empleando procedimientos conocidos en la técnica, ejemplos de los cuales son secaderos de bandejas, secaderos de lecho fluidizado, y secaderos por microondas. Después del
5 secado, los gránulos son típicamente molidos hasta un tamaño de aproximadamente 150 a aproximadamente 425 μm .

COMPRESION

Se prepara el núcleo 12 disponiendo primeramente una
10 mezcla de composición 14 que contiene sertralina en una prensa comprimidora, y nivelando después la mezcla mediante una ligera compresión. Después se dispone la composición 16 hinchable en agua encima de la composición 14 que contiene sertralina, y se comprime para completar la formación del
15 núcleo 12. De manera alternativa, se puede disponer primeramente en la prensa comprimidora la composición hinchable en agua, seguida por la composición que contiene sertralina.

Las cantidades respectivas de composición 14 que contiene sertralina y composición 16 hinchable en agua están
20 seleccionadas para proporcionar una liberación de sertralina satisfactoria. Cuando se desea proporcionar una gran dosis de sertralina en un tamaño de dosificación relativamente pequeño, es decir, menor de 1 g, y preferentemente menor de 800 mg, y más preferentemente incluso más pequeño, se desea
25 maximizar la cantidad de composición que contiene sertralina y minimizar la cantidad de composición hinchable en agua, mientras aún se obtenga un buen comportamiento de liberación. Sorprendentemente, las formas de dosificación de la presente invención permiten cantidades extremadamente grandes de
30 composición que contiene sertralina en comparación con la composición hinchable en agua. De manera convencional, en el caso de los fármacos hidrófobos de baja solubilidad, tales como la sertralina, se ha pensado que para conseguir velocidades de liberación aceptables y baja cantidad residual se
35 requieren grandes cantidades de polímero hinchable en agua y altos niveles de osmoagente en la composición hinchable en

5/8
65

agua. En las formas de dosificación de la presente invención, cuando el polímero hinchable en agua de la composición hinchable en agua es exclusivamente PEO, la composición que contiene sertralina puede constituir de aproximadamente 50 a aproximadamente 85% en peso del núcleo, y preferentemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 70% en peso del núcleo. Estos valores corresponden a una relación en peso de composición que contiene sertralina a composición hinchable en agua de aproximadamente 1 a aproximadamente 5,7, y preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,3. Cuando todo o parte del polímero hinchable en agua de la composición hinchable en agua comprende almidón-glicolato de sodio o croscarmelosa sódica, la composición que contiene sertralina puede constituir de aproximadamente 50 a 90% en peso del núcleo, y preferentemente de aproximadamente 75 a aproximadamente 85% en peso. Estos valores corresponden a una relación en peso de composición que contiene sertralina a composición hinchable en agua de 1 a 9, y preferentemente de 3 a 5,7.

Preferentemente, el tamaño de partícula de los materiales empleados en la composición hinchable en agua es relativamente pequeño, a fin de facilitar la compresión del núcleo. Se ha hallado que el núcleo 12 debe ser comprimido bajo un intervalo relativamente estrecho de presiones y tiempos de compresión, para evitar la formación de "corona". La formación de corona sucede durante la compresión de la composición que contiene sertralina y la composición hinchable en agua, cuando fluye material de la composición hinchable en agua entre las holguras de las distintas superficies del troquel. El resultado, tal como está ilustrado en la figura 2, es un núcleo que posee crestas circunferenciales 22 en torno a las caras 24. Las crestas 22 tienden a crear tensiones en el revestimiento 18 (no mostrado en la Figura 2), e incluso pueden hacer que el revestimiento falle cuando aumenta la presión dentro del núcleo a medida que el núcleo absorbe agua a través del revestimiento.

La cantidad de presión que puede ser utilizada para

69
66

comprimir adecuadamente el núcleo, al tiempo que se evita la formación de corona, dependerá del diámetro y peso del núcleo, así como del tipo de prensa empleada para formar el núcleo. Se ha hallado que para una herramienta de 5,55 mm y un peso de núcleo de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg, debe utilizarse una compresión que dé como resultado una dureza de comprimido de 1 a 7 kilopondios (kp), más preferentemente se deben emplear de 3 a 5 kp para evitar la formación de corona. De manera similar, para una herramienta de 8,73 mm y un peso de núcleo de aproximadamente 350 a aproximadamente 450 mg, debe utilizarse una compresión que dé como resultado una dureza de comprimido de 3 a 10 kp, más preferentemente 5 a 7 kp, mientras que para una herramienta de 11,1 mm y un peso de núcleo de aproximadamente 650 a aproximadamente 750 mg, debe utilizarse una compresión que dé como resultado una dureza de comprimido de 6 a 12 kp, más preferentemente 8 a 10 kp. Así, en general, la presión empleada para comprimir adecuadamente el núcleo y al mismo tiempo evitar la formación de corona debe ser seleccionada de manera tal que la dureza (H, medida en kp) del núcleo se sitúe dentro del intervalo descrito por la siguiente expresión:

$$35D^2 - 1 \leq H \leq 35D^2 + 6,$$

en donde D es el diámetro en pulgadas (1 pulgada = 25,4 mm) de la herramienta empleada para formar el núcleo. Debe señalarse que cuando las caras del comprimido no son circulares, el parámetro D de esta expresión puede ser reemplazado por el área de la sección transversal máxima de la cara del comprimido en pulgadas cuadradas (1 pulgada cuadrada = 6,45 cm²) multiplicada por (4/π).

Al ser esta dureza relativamente baja, se prefieren tamaños de partícula pequeños para los diversos ingredientes de la composición hinchable en agua, a fin de facilitar una compresión apropiada. De otro modo, dados los valores de

dureza relativamente bajos, el núcleo 12 puede desintegrarse antes de o durante el revestimiento. Así, cuando se incluye NaCl como osmoagente, este NaCl puede estar micronizado, por ejemplo en un molino de chorro o mediante secado por atomización, a fin de reducir el tamaño de partícula. Preferentemente, cuando se emplea NaCl como osmoagente, éste tiene una distribución de tamaños tal que menos de 10% en peso del NaCl tiene un tamaño de partícula mayor que aproximadamente 425 μm . De manera similar, el PEO de la composición hinchable en agua puede ser tamizado de manera tal que la distribución de tamaños de partícula sea tal que menos de 10% en peso tenga un tamaño de partícula mayor que aproximadamente 425 μm .

El valor absoluto del diámetro y altura de los comprimidos de la presente invención pueden variar dentro de un amplio intervalo. Sin embargo, la relación de aspecto, definida como el diámetro del comprimido dividido por la altura del comprimido, debe ser controlada con precisión. Específicamente, la relación de aspecto no debe superar un valor de aproximadamente 1,5, y preferentemente no debe superar 1,4. Relaciones de aspecto superiores conducen a una liberación incompleta de sertralina desde el comprimido durante el tiempo en que dicho comprimido se encuentra en el entorno de uso.

EL REVESTIMIENTO

Después de la formación del núcleo 12, se aplica el revestimiento 18. El revestimiento debe tener alta permeabilidad para el agua y una elevada resistencia, y al mismo tiempo debe ser de fácil elaboración y aplicación. Se requiere una alta permeabilidad para el agua con el fin de permitir que el agua entre dentro del núcleo en un volumen suficiente. En el caso de la sertralina, cuando es deseable suministrar una dosis elevada, la baja solubilidad de la sertralina hace necesario emplear un revestimiento de alta permeabilidad para conseguir el perfil de liberación de sertralina deseado, manteniendo al mismo tiempo un tamaño

relativamente pequeño de tableta. Se requiere una elevada resistencia para asegurar que no reviente el revestimiento cuando el núcleo se hincha a medida que absorbe agua, lo que conduciría a un suministro incontrolado del contenido del núcleo hacia el entorno de uso. Por último, el revestimiento debe presentar una elevada reproducibilidad y rendimiento.

Es esencial que el revestimiento 18 tenga al menos una abertura de suministro 20 en comunicación con el interior y el exterior de dicho revestimiento, para suministrar la composición que contiene sertralina. Además, el revestimiento no debe disolverse ni debe erosionarse durante la liberación de la composición que contiene sertralina, lo que significa en general que debe ser insoluble en agua, de manera tal que la sertralina sea sustancialmente suministrada por completo a través de la abertura o aberturas de suministro 20, en contraste con el suministro por permeación a través del revestimiento.

Tal como se ha mencionado, el revestimiento 18 es sumamente permeable al agua, a fin de permitir la rápida absorción de agua hacia el interior del núcleo 12, para provocar la rápida liberación de la composición 14 que contiene sertralina. Con la expresión "liberación rápida" se quiere significar que tanto el tiempo previo al inicio de la liberación, como el tiempo necesario para la liberación de la mayoría de la sertralina son relativamente cortos. Llevando a cabo el siguiente experimento se puede efectuar una medida de la permeabilidad del revestimiento para el agua. Se disponen en un recipiente abierto comprimidos terminados, estando este recipiente dispuesto a su vez en una cámara ambiental mantenida a una temperatura constante de 40°C y una humedad relativa constante de 75%. El ritmo inicial de ganancia de peso de los comprimidos secos, determinado representando gráficamente el peso de los comprimidos frente al tiempo, dividido por la superficie de los mismos comprimidos, proporciona un valor denominado "flujo de agua (40/75)". Se ha hallado que el valor de "flujo de agua (40/75)" para un

comprimido es una medida relativa útil de las permeabilidades al agua de los revestimientos de los comprimidos. Los inventores han hallado que para los comprimidos de sertralina de la presente invención, el revestimiento 18 debe tener
5 preferentemente un valor de "flujo de agua (40/75)" de al menos $1,0 \times 10^{-3} \text{ g/h}\cdot\text{cm}^2$, y preferentemente al menos $1,1 \times 10^{-3} \text{ g/h}\cdot\text{cm}^2$, más preferentemente al menos $1,3 \times 10^{-3} \text{ g/h}\cdot\text{cm}^2$.

Los inventores han hallado además que se pueden obtener revestimientos con estas características empleando polímeros
10 hidrófilos tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, y ésteres-éteres de celulosa, plastificados y sin plastificar. Los polímeros particularmente adecuados incluyen acetato de celulosa (CA), acetato-butirato de celulosa (CAB), y etilcelulosa (EC). Un conjunto preferido de polímeros son
15 los acetatos de celulosa que tienen contenidos de acetilo de 25 a 42%. Un polímero particularmente preferido es CA que tiene un contenido de acetilo de 39,8%, y específicamente CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tennessee). Se ha publicado que CA 398-10 tiene un peso molecular medio de
20 aproximadamente 40.000 dalton. Otro CA preferido que tiene un contenido de acetilo de 39,8% es CA de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio superior a aproximadamente 45.000, y específicamente CA 398-30 (Eastman Fine Chemicals), del cual se ha publicado que tiene un peso molecular medio de
25 aproximadamente 50.000 dalton. El CA de alto peso molecular proporciona una resistencia superior del revestimiento, lo que permite el empleo de revestimientos más delgados y por tanto con una mayor permeabilidad.

La aplicación del revestimiento se lleva a cabo de
30 manera convencional formando en primer lugar una solución de revestimiento, y aplicándola después mediante inmersión, revestimiento en lecho fluidizado o, preferentemente, revestimiento en bombo. Para llevarlo a cabo se forma una solución de revestimiento que comprende el polímero y un
35 disolvente. Los disolventes típicos útiles con los polímeros celulósicos antes mencionados incluyen acetona, acetato de

70

metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, metilpropilcetona, etilenglicol-monoetiléter, etilenglicol-monoacetato de etilo, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglime, y mezclas de los mismos. Un disolvente particularmente preferido es la acetona. La solución para revestimiento contiene típicamente de 3 a 15% en peso del polímero, preferentemente 5 a 10% en peso, muy preferentemente 7 a 10% en peso.

La solución para revestimiento puede incluir también formadores de poros o no-solventes en cualquier cantidad, siempre que el polímero siga siendo soluble en las condiciones empleadas para formar el revestimiento, y siempre que el revestimiento siga siendo permeable al agua y tenga resistencia suficiente. En las patentes de EE.UU. números 5.698.220 y 5.612.059, cuyas descripciones pertinentes quedan incorporadas en la presente por referencia, se describen formadores de poros y su empleo en la fabricación de revestimientos. La expresión "formador de poros", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un material añadido a la solución para revestimiento, que tiene una volatilidad escasa o nula comparada con la del disolvente, de manera tal que queda como parte del revestimiento después del proceso de revestimiento, pero que es suficientemente hinchable en agua o soluble en agua, de manera tal que en el entorno de uso acuoso proporciona un canal o "poro" lleno de agua o hinchado por el agua, que permite el paso de agua, intensificando de este modo la permeabilidad del revestimiento para el agua. Los formadores de poros adecuados incluyen polietilenglicol ("PEG"), PVP, y PEO. Los formadores de poros particularmente preferidos son PEG que tiene un peso molecular de 1.000 a 8.000 dalton, y agua. Un PEG particularmente preferido es PEG que tiene un peso molecular de 3.350 dalton. Los inventores han hallado que, cuando se emplea PEG como formador de poros, para obtener una combinación de alta permeabilidad para el

7
H

agua y elevada resistencia, la relación en peso de CA:PEG debe valer de aproximadamente 6.5:3,5 a aproximadamente 9:1.

La adición de un no-solvente tal como agua a la solución para revestimiento da como resultado un comportamiento excepcional. Se entiende por "no-solvente" cualquier material añadido a la solución para revestimiento que se disuelve sustancialmente en la solución para revestimiento y reduce la solubilidad del polímero o polímeros de revestimiento en el disolvente. En general, la función del no-solvente es comunicar porosidad al revestimiento resultante. Tal como se describe más adelante, los revestimientos porosos tienen mayor permeabilidad para el agua que un peso equivalente de un revestimiento con la misma composición, que no sea poroso, y cuando los poros están llenos de gas, como ocurre típicamente cuando el no-solvente es volátil, esta porosidad viene indicada por una disminución de la densidad del revestimiento (masa/volumen). Aunque no se desea quedar atado por ningún mecanismo particular de formación de poros, se cree generalmente que la adición de un no-solvente comunica porosidad al revestimiento durante la evaporación del disolvente, haciendo que la solución de revestimiento experimente una separación de fases líquido-líquido antes de la solidificación. La idoneidad y cantidad de un material candidato particular puede ser evaluada para su uso como no-solvente añadiendo progresivamente el no-solvente candidato a la solución para revestimiento hasta que ésta se enturbia. Si esto no ocurre a ningún nivel de adición hasta aproximadamente 50% en peso de la solución para revestimiento, generalmente no es apropiado para el empleo como no-solvente. Cuando se observa turbidez, lo que se denomina "punto de enturbiamiento", un nivel de no-solvente apropiado para conseguir la máxima porosidad es la cantidad justo por debajo del punto de enturbiamiento. Para soluciones en acetona que comprenden 7% en peso de CA y 3% en peso de PEG, el punto de enturbiamiento se encuentra en aproximadamente 23% en peso de agua. Cuando se desean bajas porosidades, puede reducirse la cantidad de

72

no-solvente hasta un nivel tan bajo como se desee.

Son no-solventes adecuados cualesquiera materiales que tengan una solubilidad apreciable en el disolvente y que reduzcan la solubilidad del polímero de revestimiento en dicho disolvente. El no-solvente preferido depende del disolvente y del polímero de revestimiento elegidos. En caso de utilizar un disolvente de revestimiento polar volátil, tal como la acetona, los no-solventes apropiados incluyen agua, glicerol, y alcoholes C_1 a C_4 tales como metanol o etanol.

Cuando se emplea CA 398-10, son relaciones en peso CA:PEG 3350:agua, ilustrativas para la solución de revestimiento, 7:3:5, 8.2:5, y 9:1:5, comprendiendo el resto de la solución un disolvente tal como acetona. Así, por ejemplo, en una solución que tiene una relación en peso CA:PEG 3350:agua de 7:3:5, el CA constituye 7% en peso de la solución, el PEG 3350 constituye 3% en peso de la solución, el agua constituye 5% en peso de la solución, y la acetona constituye el 85% en peso restante.

Los revestimientos formados a partir de estas soluciones para revestimiento preferidas son generalmente porosos. Se entiende por "poroso" que el revestimiento, en estado seco, tiene una densidad inferior a la densidad del mismo material en una forma no porosa. Mediante la expresión "forma no porosa" se quiere significar un material de revestimiento formado empleando una solución para revestimiento que no contiene no-solvente, o bien contiene la cantidad mínima de no-solvente requerida para producir una solución para revestimiento homogénea. Preferentemente, el revestimiento tiene una densidad en estado seco que es inferior a 0,9 veces, y más preferentemente inferior a 0,75 veces, la densidad del mismo material en una forma no porosa. La densidad en estado seco del revestimiento puede ser calculada dividiendo el peso del revestimiento (determinado a partir de la ganancia en peso de los comprimidos antes y después de la aplicación del revestimiento) por el volumen del revestimiento (calculado multiplicando el grosor del revestimiento,

determinado mediante microscopía óptica o electrónica de barrido, por la superficie del comprimido). La porosidad del revestimiento es uno de los factores que conduce a la combinación de alta permeabilidad para el agua y elevada resistencia del revestimiento.

El peso de revestimiento en torno al núcleo depende de la composición y porosidad del revestimiento, pero generalmente debe estar presente en una cantidad que varía de 3 a 30% en peso, preferentemente 8 a 25% en peso, basado en el peso del núcleo sin revestir. Sin embargo, para conseguir una resistencia suficiente para un comportamiento fiable se prefiere un peso de revestimiento de al menos aproximadamente 8% en peso, y preferentemente al menos 12% en peso.

Aunque los revestimientos porosos basados en CA, PEG y agua descritos en lo que antecede proporcionan resultados excelentes, podrían utilizarse en el revestimiento otros materiales farmacéuticamente aceptables siempre que el revestimiento posea la combinación requerida de alta permeabilidad para el agua, elevada resistencia, y facilidad de fabricación y aplicación. Además, estos revestimientos pueden ser densos, porosos, o "asimétricos", con una o más capas densas y una o más capas porosas, por ejemplo como los descritos en las patentes de EE.UU. números 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones pertinentes quedan incorporadas en la presente por referencia.

El revestimiento 18 debe contener también al menos una abertura 20 de suministro en comunicación con el interior y exterior de dicho revestimiento, para suministrar la composición que contiene fármaco hacia el exterior de la forma de dosificación. Las aberturas de suministro pueden variar en tamaño desde aproximadamente el tamaño de las partículas de fármaco, y así podrían ser tan pequeñas como 1 a 100 micrómetros de diámetro y podrían denominarse poros, hasta aproximadamente 5.000 micrómetros de diámetro. La forma de la abertura puede ser sustancialmente circular, tener forma de ranura, o bien otra forma conveniente para facilitar la

24

fabricación y la elaboración. La abertura o aberturas pueden ser formadas mediante medios mecánicos o térmicos, o bien con un haz de luz (por ejemplo un láser), un haz de partículas, u otra fuente de alta energía, o bien pueden ser formadas *in situ* por ruptura de una pequeña porción del revestimiento. Dicha ruptura puede ser controlada incorporando intencionadamente en el revestimiento una porción débil relativamente pequeña. Las aberturas de suministro pueden ser formadas también *in situ* por erosión de un tapón de material soluble en agua, o por ruptura de una porción más delgada del revestimiento sobre una indentación del núcleo. Pueden formarse aberturas de suministro revistiendo el núcleo de manera tal que una o más pequeñas regiones queden sin revestir. Además, la abertura de suministro puede estar constituida por un gran número de orificios o poros que pueden haberse formado durante el revestimiento, como en el caso de revestimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las patentes de EE.UU. números 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones quedan incorporadas en la presente memoria por referencia. Cuando las rutas de suministro son poros, puede existir una multitud de dichos poros, que abarcan en tamaño desde 1 μm a más de 100 μm . Durante la operación, uno o más de tales poros puede agrandarse bajo la influencia de la presión hidrostática generada durante la operación. El número de aberturas de suministro puede variar de 1 a 10 o más. En el lado del revestimiento que está adyacente a la composición que contiene fármaco debe formarse al menos una abertura de suministro, de manera tal que la composición que contiene fármaco sea extruida a través de la abertura de suministro por la acción de hinchamiento de la composición hinchable en agua. Se reconoce que algunos procedimientos para formar aberturas de suministro pueden formar también orificios o poros en el revestimiento adyacente a la composición hinchable en agua. En conjunto, la superficie total de núcleo expuesta por aberturas de suministro es inferior a 5%, y más típicamente inferior a 1%.

El revestimiento puede incluir opcionalmente una abertura 30 en comunicación con la composición 16 hinchable en agua. Una abertura de suministro semejante no altera las características de liberación de sertralina de la forma de dosificación, pero puede proporcionar ventajas para la fabricación. Se cree que las composiciones hinchables en agua, por ejemplo las que contienen PEO con un peso molecular entre 3.000.000 y 8.000.000 dalton, son demasiado viscosas para salir apreciablemente por la abertura 30. En formas de dosificación en las cuales las aberturas de suministro han sido perforadas, o bien mecánicamente o bien mediante láser, el comprimido debe ser orientado de manera tal que se forme al menos una abertura de suministro en el revestimiento adyacente a la composición 14 que contiene sertralina. Se utiliza un colorante dentro de la composición hinchable en agua, a fin de orientar el núcleo de la forma de dosificación durante el peso de perforado dentro de la fabricación. Proporcionando una abertura 20 de suministro en ambas caras de la forma de dosificación, tal como está ilustrado en la Figura 7, puede eliminarse la necesidad de orientar la forma de dosificación, y puede omitirse el colorante de la composición 16 hinchable en agua. Esto reduce el tamaño global de la forma de dosificación, y elimina un catalizador potencial (el colorante) de la degradación de la sertralina.

En una realización alternativa, la forma de dosificación 10 puede contener sertralina dentro o en torno al revestimiento 18. Una manera de formar un revestimiento que contenga sertralina consiste en formar una suspensión o solución de sertralina y polímero, y revestir los comprimidos mediante rociadura con esta suspensión. Dicha forma de dosificación proporcionaría una liberación inmediata de sertralina en el entorno de uso. Puede desearse esta liberación inmediata cuando el núcleo que contiene sertralina no suministra sertralina de una manera suficientemente rápida. Para disminuir los efectos secundarios de la liberación inmediata tras la introducción en el entorno de uso, dichas formas de

76

dosificación con revestimiento que contiene sertralina deben suministrar no más de 25% en peso de la cantidad total de sertralina durante las primeras 2 horas. Así, la sertralina dentro o alrededor del revestimiento 18 está presente en

5 bajas cantidades, de manera tal que se obtienen los perfiles de liberación de las formas de dosificación de la presente invención.

Se ha hallado que una vez que la forma de dosificación ha sido revestida, debe ser mantenida en una atmósfera seca.

10 La exposición a altos niveles de humedad conduce a la entremezcladura de la composición que contiene sertralina y la composición hinchable en agua, lo cual puede alterar la velocidad de liberación y el perfil de liberación de la forma de dosificación.

15 Otras características y realizaciones de la invención se harán evidentes a partir de los siguientes ejemplos, que se ofrecen para ilustrar la invención, y no para limitar su alcance pretendido.

Debido a la importancia de la liberación de sertralina

20 en las horas 2 a 12 después de la ingestión, a menos que se especifique otra cosa, todas las referencias en los ejemplos a velocidades de liberación de fármaco se dan en % en peso de sertralina promediada a lo largo del período que comienza al término de la segunda hora y finaliza al término de la

25 duodécima hora. Así, por ejemplo, si se ha liberado 20% en peso de sertralina al término de la hora 2, y se ha liberado 90% en peso al término de la hora 12, entonces la "velocidad de liberación" es $(90-20) \div 10$, es decir 7,0% en peso por hora.

30 EJEMPLO 1

Las formas de dosificación ilustrativas de la presente invención han sido fabricadas con una geometría de núcleo bio-capa del tipo representado en la Figura 1, que consiste en una capa de una composición que contiene sertralina y una

35 capa de una composición hinchable en agua.

La composición que contiene sertralina comprendía los

77

siguientes materiales: 22,8% en peso de sertralina HCl, 71,7% en peso de PEO con un peso molecular medio de 200.000 dalton (Poliox WSR N80), 5,0% en peso de HPMC (METHOCEL K3 LV Prem., un aglutinante para comprimidos), y 0,5% en peso del lubricante estearato de magnesio. Para formar la composición que contiene sertralina se mezclaron durante 20 minutos los ingredientes (sin el estearato de magnesio) en una mezcladora Turbula. Se tamizó esta mezcla a través de un tamiz de tamaño 1,65 mm, y se mezcló de nuevo durante 20 minutos. A continuación se añadió el estearato de magnesio y se mezclaron nuevamente los materiales durante 4 minutos.

La composición hinchable en agua comprendía los siguientes materiales: 65,0% en peso de PEO con un peso molecular medio de 5.000.000 dalton (Polyox WSR Coagulant), 29,3% en peso de cloruro sódico, 5,1% en peso de HPMC (METHOCEL K3 LV Prem.), y 0,6% en peso de estearato de magnesio. Para formar la composición hinchable en agua, se mezclaron durante 20 minutos los ingredientes (sin el estearato de magnesio) en una mezcladora Turbula, y después se mezclaron de nuevo durante 4 minutos con el estearato de magnesio.

La composición que contenía sertralina y la composición hinchable en agua fueron conformadas en un núcleo bi-capa empleando compresión directa. Se dispuso una parte de la composición que contenía sertralina (490 mg) en una prensa f con un troquel cóncavo redondo estándar de 11,9 mm, y después fue nivelada suavemente con el punzón superior. Sobre la parte superior de la composición que contenía sertralina se dispuso una porción de la composición hinchable en agua (245 mg), y se comprimieron. La distancia de compresión entre los punzones superior e inferior de la prensa f fue ajustada hasta que la dureza del núcleo resultante adquirió un valor de 15 kp. El núcleo bi-capa resultante pesaba 735 mg y contenía un total de 15,2% en peso de sertralina HCl, 47,8% en peso de PEO 200.000, 5,0% en peso de HPMC, 0,5% en peso de estearato de magnesio, 21,7% en peso de PEO 5.000.000, y 9,8% en peso de cloruro sódico. Los análisis de estos comprimidos

27
98

confirmaron 112 mg de sertralina HCl, es decir, 100 mgA de sertralina activa.

5 A continuación se revistieron los núcleos con un revestimiento de alta permeabilidad al agua en una revestido-
ra de bombo Vector LDCS-20. La solución para revestimiento
10 contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona, en una relación ponderal de 7/3/5/85. Se ajustó aire de secado caliente a 18,9 litros/segundo, a fin de mantener en 25°C la temperatura de salida de la revestidora de bombo. Se empleó nitrógeno a
15 1,4 bar para atomizar la solución de revestimiento desde la boquilla de rociadura, con una distancia de 5,1 cm desde la boquilla al lecho. El bombo giraba a 30 r.p.m. El peso de revestimiento seco final ascendió a 12,9% en peso del peso del núcleo. Se taladró a mano una abertura de suministro de 900 μ m en la cara que contenía fármaco del comprimido. El peso total del comprimido revestido fue 830 mg.

Se realizó un ensayo residual *in vitro*. Se dispusieron comprimidos en un matraz de disolución "dissoette" de acuerdo con USP, tipo 2, y agitado, que contenía 900 ml de una
20 solución de tampón gástrico simulado (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 2,0, 261 mOsm/kg) durante 2 horas, y después se transfirieron a un matraz "dissoette" de acuerdo con USP, tipo 2, y agitado, que contenía 900 ml de una solución de tampón intestinal simulado (KH₂PO₄ 6mM, KCl 64 mM, NaCl 35 mM, pH
25 7,2, 210 mOsm/kg). En ambos matraces, la forma de dosificación fue colocada en un soporte de alambre para mantener el comprimido separado del fondo del matraz, de manera tal que todas las superficies estuviesen expuestas a la solución, y se agitaron las soluciones empleando palas que rotaban a
30 50 r.p.m. A ciertos intervalos de tiempo, se retiró un único comprimido, y se introdujo en una solución de recuperación (etanol/agua 50/50 peso/peso, pH 3), en un matraz agitado, a temperatura ambiente, para disolver la sertralina que quedase en el comprimido. Se analizó la sertralina residual mediante
35 HPLC empleando una columna Phenomenex Ultracarb 5 ODS 20. La fase móvil se componía de 35% en volumen de tampón de acetato

80
80

el revestimiento fue capaz de soportar el hinchamiento del núcleo basado en PEO, y se mantuvo intacto durante la duración del ensayo.

5

EJEMPLOS 2A - 2D

10

15

20

Estos ejemplos demuestran el suministro de sertralina de la invención a partir de un comprimido de la presente invención, variando el porcentaje de sertralina en la composición que contiene sertralina desde 20% en peso hasta 50% en peso. Se prepararon comprimidos del mismo modo que en el Ejemplo 1, con las excepciones señaladas en las Tablas A, B, y C, y discutidas como sigue: los comprimidos para el Ejemplo 2A fueron revestidos con una relación en peso de CA/PEG en la solución para revestimiento de 8/2 (en lugar de 7/3), y se granuló en húmedo la composición hinchable en agua; los comprimidos para el Ejemplo 2B tenían una abertura de suministro de 900 μm (el mismo tamaño utilizado para el Ejemplo 1), mientras que los de los Ejemplos 2A, 2C y 2D tenían aberturas de suministro de 700 μm . En cada uno de estos Ejemplos se combinaron la composición que contenía sertralina y la composición hinchable en agua, en una proporción de composición que contiene sertralina:composición hinchable en agua 2.1, al igual que en el Ejemplo 1.

25

30

35

Los comprimidos para los Ejemplos 2A y 2D fueron evaluados empleando un ensayo directo. Se dispusieron comprimidos en un matraz de disolución "dissoette" de acuerdo con USP, tipo 2, y agitado, que contenía 900 ml de una solución de receptor. La solución de receptor era tampón de acetato de sodio USP (ácido acético 27 mM y acetato de sodio 36 mM, pH 4,5). Se tomaron muestras a distintos intervalos de tiempo empleando una "dissoette" automuestreadora VanKel VK8000, con reposición automática de solución de receptor. Se dispusieron los comprimidos en un soporte de alambre como antes, se ajustó la altura de la pala, y se agitaron los matraces "dissoette" a 50 r.p.m. y 37°C. Periódicamente, el muestreador automático extrajo una muestra de la solución de

23

-65-

Los datos muestran que a medida que se incrementó el porcentaje de sertralina en la composición que contenía sertralina, el ritmo de liberación de sertralina permaneció elevado. Además, los Ejemplos 2A, 2C y 2D mostraron desfases temporales inferiores a 2 horas, mientras que el Ejemplo 2B mostró un desfase temporal inferior a 1 hora. La cantidad de fármaco que quedaba en los comprimidos al cabo de 24 horas era extraordinaria en los Ejemplos 2A, 2B y 2C, con 5% en peso o menos, y era de 23% en peso en el Ejemplo 2D, un nivel que puede ser aceptable en algunos casos. Estos ejemplos demuestran que se obtuvo un suministro satisfactorio de sertralina a partir de las formas de dosificación de esta invención, incluso para el suministro de elevados porcentajes de la composición global que contiene fármaco.

EJEMPLOS 3A-3C

Para este conjunto de ejemplos, se prepararon comprimidos que contenían PEO de diversos pesos moleculares. Se prepararon los comprimidos del mismo modo que en el Ejemplo 1, con las excepciones señaladas en las Tablas A, B, y C. Las diferencias clave eran las siguientes. La composición que contenía sertralina para los comprimidos del Ejemplo 3A contenía PEO de dos pesos moleculares: 30% en peso de PEO 200.000 y 30% en peso de PEO 300.000. Los comprimidos del ejemplo 3B contenían 29% en peso de PEO 600.000, así como 30% en peso del agente fluidizante xilitol (XYLITAB 200) y 5% en peso de almidón-glicolato de sodio (EXPLOTAB) en la composición que contenía sertralina. Los comprimidos del Ejemplo 3C contenían 54% en peso de PEO 300.000. Para los comprimidos empleados en el ejemplo 3C, la composición que contenía

Los datos demuestran que se obtuvo un suministro satisfactorio de sertralina con cada una de las formas de dosificación de los Ejemplos 3A, 3B y 3C, que contenían pesos moleculares de PEO ampliamente diferentes. Nótese en particular, en el Ejemplo 3B, que se puede reemplazar PEO de bajo peso molecular (200.000 o 300.000) por una mezcla de PEO de alto peso molecular (600.000) y un azúcar no reductor, sin merma en el comportamiento de suministro de fármaco. Se observó que el comprimido del Ejemplo 3B tenía unas propiedades de elaboración superiores en la molienda y en la compresión, comparado con los ejemplos que tenían altos niveles de PEO pero no xilitol. La comparación entre el Ejemplo 3C y el Testigo 3D muestra que en algunos casos el peso molecular del PEO puede ser muy significativo. Para los comprimidos (Testigo 3D) preparados empleando la granulación en húmedo de la composición que contenía sertralina antes de la adición de PEO, el PEO de peso molecular inferior (200.000) no mantuvo una viscosidad suficientemente alta para arrastrar las partículas de sertralina granulada de mayor tamaño para el suministro a través de la abertura. En el Ejemplo 3C, el empleo de un PEO de peso molecular superior (300.000) dio como resultado un porcentaje muy superior de sertralina suministrada, en comparación con el testigo 3D. Estos resultados serán más ampliamente discutidos como parte de la discusión de la granulación en los Ejemplos 4A-4D.

EJEMPLOS 4A-4D

Estos ejemplos demuestran los efectos de las variables de elaboración de la composición que contiene sertralina, sobre el comportamiento de los comprimidos. El testigo 3D y

los Ejemplos 4A y 4B muestran el efecto de la granulación de la composición que contiene sertralina con cantidades variables de PEO incluido en la granulación. El Ejemplo 4C muestra el efecto del tamaño de partícula en la granulación de la sertralina. Los Ejemplos 4B y 4D comparan la granulación acuosa de la composición que contiene sertralina, con bajo esfuerzo de cizalladura, y la granulación con elevado esfuerzo de cizalladura, utilizando una relación en peso 85/15 de alcohol isopropílico (IPA)/agua. Las Tablas A, B, y C resumen las formulaciones empleadas en estos Ejemplos.

Tal como se ha discutido antes, en el Testigo 3D, se prepararon los comprimidos mediante granulación en húmedo (con agua y con bajo esfuerzo de cizalladura) de la composición que contenía sertralina, sin que estuviese presente PEO 200.000 durante el paso de granulación. Después de la granulación del fármaco se añadió el PEO a la composición que contenía sertralina, y se prepararon comprimidos bi-capa del mismo modo que en el Ejemplo 1.

En el Ejemplo 4A, se llevó a cabo la granulación en húmedo (con agua y con bajo esfuerzo de cizalladura), en la cual 10% en peso de la cantidad total de PEO 200.000 empleada en la composición que contenía sertralina (54% en peso total, véase la tabla A) fue incluido durante el paso de granulación. El 90% en peso restante del PEO 200.000 fue añadido a la composición que contenía sertralina después del paso de granulación.

En el Ejemplo 4B, todo el PEO 200.000 utilizado en la composición que contenía sertralina (54% en peso, véase la Tabla A) fue incluido durante el paso de granulación.

Los comprimidos del Ejemplo 4C fueron elaborados del

Estos resultados demuestran que el carecer de PEO 200.000 en la granulación del fármaco (Testigo 3D) limita el arrastre del fármaco y su suministro, dando como resultado una baja velocidad de liberación (5,6% en peso/hora) y sólo una liberación de 42% en peso del fármaco en el transcurso de 8 horas. Sin embargo, la inclusión de 10% en peso del PEO 200.000 (Ejemplo 4A) o bien 100% en peso del PEO 200.000 (Ejemplo 4B) en la granulación dio como resultado velocidades elevadas de liberación (8,9 y 8,5% en peso/hora, respectivamente), y una liberación aceptable de fármaco en el transcurso de 8 horas (74% en peso y 94% en peso, respectivamente). Se postula que el hecho de granular en húmedo una parte del PEO 200.000 junto con el fármaco da como resultado una mejor desintegración de los gránulos y arrastre de las partículas de fármaco durante el suministro, dando como resultado una liberación más rápida y más completa.

El Ejemplo 4C demuestra que se obtuvo un comportamiento aceptable moliendo un granulado preparado sin el PEO 200.000, de manera que el granulado tuviera un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 400 μ m. Esta forma de dosificación dio como resultado una elevada tasa de liberación (9,0% en peso/hora) y una aceptable liberación de fármaco en el espacio de 8 horas (70% en peso).

El Ejemplo 4D demuestra que se obtuvo una excelente liberación de sertralina empleando un procedimiento de granulación en húmedo con elevado esfuerzo de cizalladura, utilizando IPA/agua, cuando se granularon juntos todos los ingredientes de la composición que contenía sertralina, salvo el estearato de magnesio. Además, se observó que este método de granulación producía un material que se molía y se

indica que el hecho de incluir ácidos orgánicos en la forma de dosificación conduce a un pH localmente más bajo. Puesto que un pH más bajo conduce generalmente a una mayor solubilidad de sertralina se anticipa que la inclusión de un ácido solubilizante conducirá a una mayor concentración de sertralina disuelta, y como resultado, a una biodisponibilidad incrementada.

EJEMPLO 6A

El Ejemplo 6A demuestra el efecto del tamaño de partícula sobre el suministro de sertralina. Los comprimidos para este ejemplo fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 2C, salvo que se molió mediante chorro la sertralina HCl, para reducir el tamaño de partícula, y se granuló con agua la composición que contenía sertralina (véanse las tablas A, B, y C para encontrar las formulaciones exactas de los comprimidos). El Testigo 6B fue preparado empleando sertralina HCl molida por chorro, pero la composición que contenía sertralina no fue granulada con agua. Antes de la molienda por chorro, la sertralina HCl tenía un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 μm . Después de la molienda por chorro, el tamaño medio de partícula era aproximadamente 5 μm .

Se sometieron los comprimidos de los Ejemplos 6A y el Testigo 6B al ensayo de disolución empleando el método de ensayo directo en tampón de acetato sódico y en soluciones de NaCl 88 mM, respectivamente. Todas las muestras fueron tomadas directamente de las soluciones de receptor y fueron analizadas mediante HPLC. En la Tabla 6 se muestran los resultados del Ejemplo 6A y el Testigo 6B, que se encuentran

96
46

-78-

la misma forma de dosificación preparada empleando la sertralina sin moler por chorro, y con granulación en húmedo (Ejemplo 4B), y a la misma forma de dosificación preparada empleando la sertralina sin moler por chorro, y una composición que contiene sertralina mezclada en seco (Ejemplo 2C). Los datos muestran también que cuando, para formar la composición que contenía sertralina, se mezcló en seco la sertralina molida por chorro (Testigo 6B), la velocidad de liberación era baja (5,9% en peso/hora), y la cantidad liberada el cabo de 12 horas también era baja (60% en peso).

Se observó que la sertralina HCl molida por chorro se aglomeraba más que la que no había sido molida por chorro. En el caso del Ejemplo 6A, mediante la granulación en húmedo se redujo el tamaño de estas partículas de sertralina aglomerada, mientras que las partículas de sertralina en el Testigo 6B siguieron siendo relativamente grandes. Aparentemente, estas partículas de sertralina de mayor tamaño no eran arrastradas suficientemente dentro de la composición que contenía sertralina por el PEO 200.000, y el suministro de sertralina era incompleto.

EJEMPLOS 7A-7B

Estos ejemplos muestran el suministro de diferentes formas salinas farmacéuticamente aceptables de sertralina desde formas de dosificación de la presente invención. Distintas formas salinas de sertralina (tales como el acetato, lactato o aspartato) pueden ser más biodisponibles que la sertralina HCl gracias a su mayor solubilidad en agua y velocidad de disolución superior. Los comprimidos para el Ejemplo 7A fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo

10A

liberado 98% en peso del fármaco en el transcurso de 12 horas. Probablemente, esta pequeña reducción en la velocidad de liberación de sertralina era debida principalmente al revestimiento ligeramente más grueso de los comprimidos del ejemplo 10A (15,2% en peso) respecto al Ejemplo 2B (13,0% en peso), demostrando que, contrariamente a la práctica convencional, puede obtenerse una liberación aceptable de sertralina sin incluir un osmoagente, siempre que se emplee un revestimiento de alta permeabilidad.

El hecho de reemplazar el PEO por EXPLOTAB y PROSOLV en la composición hinchable en agua (Ejemplo 10B) dio como resultado un comportamiento excelente, a pesar de la ausencia de un osmoagente en la capa hinchable en agua, mostrando una velocidad de liberación de 6,7% en peso/hora y 84% en peso de fármaco liberado en el transcurso de 12 horas.

La velocidad de liberación observada para el Ejemplo 10C (9,4% en peso/hora) era ligeramente superior a la del Ejemplo 2C (8,3% en peso/hora), demostrando que se puede disminuir la cantidad de cloruro sódico en la composición hinchable en agua desde 30% en peso hasta 20% en peso, sin efecto adverso sobre la velocidad de liberación de sertralina.

EJEMPLOS 11A-11B

Estos ejemplos demuestran el efecto de la relación entre masa de la composición que contiene sertralina y la masa de la composición hinchable en agua, sobre el comportamiento de formas de dosificación de la presente invención. Es deseable que esta relación sea lo más alta posible, a fin de minimizar el tamaño del comprimido y/o maximizar la cantidad de sertralina que puede ser suministrada en un único comprimido.

119

dato. Se postula que esto sucede así porque la permeabilidad para el agua del material de revestimiento aumenta a medida que se eleva la proporción de PEG en el mismo revestimiento.

Estos datos demuestran que ajustando el grosor del revestimiento y la composición del mismo se puede obtener el perfil de liberación de sertralina deseado.

EJEMPLOS 15A-15E

Estos ejemplos muestran el efecto de variar el tamaño y número de aberturas de suministro sobre la liberación de sertralina desde formas de dosificación de esta invención.

Los comprimidos para el Ejemplo 15A fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 2C (véanse las tablas A, B y C para lo que se refiere a detalles de la formulación de los comprimidos), con una abertura de suministro de 700 μm perforada en la cara del comprimido correspondiente a la composición que contenía sertralina. Los comprimidos del Ejemplo 15B fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 2C, con una abertura de suministro de 700 μm perforada en cada una de las dos caras del comprimido. Los comprimidos de los Ejemplos 15C, 15D y 15E fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 2C, con una abertura de suministro cada uno, de 700 μm , 900 μm y 2.000 μm respectivamente, perforada en la cara del comprimido correspondiente a la composición que contenía sertralina. Se ensayó la disolución de estos comprimidos en acetato sódico USP empleando el ensayo directo, y se analizaron por HPLC tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. En las Tablas 15.1 y 15.2 se presentan los resultados, que se encuentran resumidos en la Tabla D.

la invención. Se prepararon dispersiones sólidas amorfas de sertralina en polímeros, de acuerdo con los procedimientos descritos en las solicitudes de patente provisionales, comúnmente cedidas, de números de serie 60/119.400 y 5 60/119.406, presentadas ambas el 10 de febrero de 1999, ahora patentes de EE.UU. números _____ y _____, cuyas porciones relevantes quedan incorporadas en la presente por referencia. Estas dispersiones de sertralina/polímero pueden ser incorporadas en la composición que contiene sertralina de 10 las formas de dosificación bi-capa de la presente invención, empleando las técnicas de elaboración que se han descrito en los ejemplos anteriores.

Para los comprimidos empleados en el Ejemplo 16, la dispersión de sertralina fue formada mediante secado por 15 atomización de una solución que contenía 0,65% en peso de sertralina base libre, 0,65% en peso de HPMCP 55, 49,35% en peso de metanol, y 49,35% en peso de acetona. Se disolvió el fármaco en el metanol, y se disolvió el polímero en la acetona, antes de combinar ambas soluciones. Se secó por 20 atomización la solución empleando una boquilla atomizadora para dos fluidos, de mezcla externa, a 1,8 bares y una velocidad de alimentación de 187 a 211 g/minuto, en el interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por atomización Niro, mantenida a una temperatura de 230°C a la 25 entrada y 72°C a la salida.

Para formar la composición que contenía sertralina se mezclaron los siguientes materiales: 41,15% en peso de la anterior dispersión de sertralina (1:1 sertralina base libre:HPMCP), 26,75% en peso de PEO 600.000, 26,75% en peso 30 de XYLITAB 200, 4,33% en peso de EXPLOTAB, y 1,02% en peso de

72
122

Tabla 17.3

Ejemplo	Relación PEG/CA (en peso)	Flujo de agua (40/75) (g/hora·cm ²)
17A	0,45	1,7 x 10 ⁻³
17B	0,25	1,4 x 10 ⁻³
17C	0,11	1,1 x 10 ⁻³

EJEMPLO 18

Este ejemplo muestra la utilidad de incluir un polímero intensificador de la concentración y un solubilizador en la composición que contiene sertralina. La composición que contenía sertralina estaba compuesta por los siguientes materiales: 20% en peso de sertralina HCl, 15% en peso de ácido tartárico (un solubilizador), 20% en peso de HPMCAS-LG (un polímero intensificador de la concentración), 29% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000 dalton (Polyox WSR-205) (un agente arrastrador polímero), 15% en peso de xilitol (XYLITAB 200) (un agente fluidificante), y 1% en peso del lubricante estearato de magnesio.

Para formar la composición que contenía sertralina se mezclaron los ingredientes (sin el estearato de magnesio) durante 10 minutos en una mezcladora Turbula. Esta mezcla fue granulada en húmedo empleando un mortero, con una mezcla de alcohol isopropílico y agua en una relación de 85:15 en volumen. El material granulado en húmedo fue secado durante una noche en una estufa a 40°C. El granulado seco fue hecho pasar a través de un molino de martillos Fitzpatrick, modelo L1A, a 3.000 r.p.m., y fue tamizado a través de un tamiz de

23
123

1,65 mm. Se mezcló de nuevo este material en la mezcladora Turbula durante 10 minutos. Después se añadió el estearato de magnesio y se mezclaron los materiales durante 4 minutos adicionales.

5 La composición hinchable en agua comprendía los siguientes materiales: 64,4% en peso de PEO con un peso molecular medio de 5.000.000 (Polyox WSR Coagulant), 30% en peso de cloruro sódico, 5% en peso de HPMC (METHOCEL E5 LV Prem., un aglutinante para comprimidos), 0,1% en peso de un colorante
10 (Red Lake n° 40), y 0,5% en peso de estearato de magnesio. Para formar la composición hinchable en agua se mezclaron los ingredientes (sin el colorante ni el estearato de magnesio) durante 20 minutos en una mezcladora Twinshell, después se molieron empleando un molino de martillos, y se hicieron
15 pasar a través de un tamiz de 2,5 mm. Se mezcló de nuevo este material durante 20 minutos en la mezcladora Twinshell. Se mezclaron el colorante y el estearato de magnesio durante 1 minuto, y después se añadieron a la mezcla. Se mezclaron los ingredientes durante 4 minutos adicionales.

20 Se comprimieron juntas la composición que contenía sertralina y la composición hinchable en agua, empleando compresión directa, para formar el núcleo. Se dispuso una parte de la composición que contenía sertralina (441,5 mg) en una prensa f con un troquel cóncavo redondo estándar de
25 11,1 mm, y después fue nivelada suavemente con el punzón superior. Sobre la parte superior de la composición que contenía sertralina se dispuso una porción de la composición hinchable en agua (227,5 mg), y se comprimieron. La distancia de compresión entre los punzones superior e inferior de la
30 prensa f fue ajustada hasta que la dureza del núcleo resul-

129

tante adquirió un valor de 11,4 kp. El núcleo bi-capa resultante pesaba 669 mg y contenía un total de 13,2% en peso de sertralina HCl, 9,9% en peso de ácido tartárico, 13,2% en peso de HPMCAS-LG, 19,1% en peso de PEO 600.000, 9,9% en peso de xilitol, 0,9% en peso de estearato de magnesio, 21,9% en peso de PEO 5.000.000, 10,2% en peso de cloruro sódico, 1,7% en peso de HPMC, y 0,3% en peso de colorante. Los análisis de estos núcleos revelaron 82 mg de sertralina HCl, es decir, 73 mgA.

Se revistieron los núcleos de comprimidos con un revestimiento de alta permeabilidad para el agua en una revestidora de bombo Vector LDCS-20. La solución para revestimiento contenía CA 398-10, polietilenglicol (PEG 3350), agua y acetona, en una relación ponderal de 7/3/5/85 (véase la Tabla C). Se ajustó aire de secado caliente a 18,9 litros/segundo, a fin de mantener en 25°C la temperatura de salida de la revestidora de bombo. Se empleó nitrógeno a 1,4 bares para atomizar la solución de revestimiento desde la boquilla de rociadura, con una distancia de 5,1 cm desde la boquilla al lecho. El bombo giraba a 20 r.p.m. El peso de revestimiento seco final ascendió a 20,4% en peso del peso del núcleo del comprimido. Se perforó mediante láser una abertura de suministro de 2 mm en la cara que contenía fármaco del comprimido. El peso total del comprimido revestido fue 805 mg.

Se realizó un ensayo residual de liberación de sertralina *in vitro*. Se dispusieron comprimidos en un matraz de disolución "dissoette" de acuerdo con USP, tipo 2, y agitado, que contenía una solución de tampón gástrico simulado (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 2,0, 261 mOsm/kg) durante 2 horas, y

hidroxipropilcelulosa, calidad NF) en la cuba de 10 litros de una granuladora con elevado esfuerzo de cizalladura Niro SP1. Mézclese durante 5 minutos utilizando una velocidad de hélice de 300 r.p.m. y una velocidad de desmenuzador de 1.000 r.p.m.

5 Continúese la mezcladura durante 6 minutos a la misma velocidad mientras se añaden mediante bombeo 310 g de una mezcla 85/15 (peso/peso) de alcohol isopropílico y agua, a un ritmo de 80 g/minuto, de manera tal que el total de 310 g de la mezcla IPA/agua sea añadido en el espacio de 4 minutos.

10 Después de 6 minutos fíjese la velocidad de la hélice en 500 r.p.m., manteniendo la velocidad del desmenuzador en 1.000 r.p.m., y mézclese durante 30 segundos. Descárguese el granulado húmedo de la cuba. A continuación, hágase pasar el granulado húmedo por un molino Fitzpatrick M5A equipado con

15 una placa de 2,36 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m. Dispóngase el granulado molido húmedo sobre una bandeja de estufa forrada de polietileno, con una profundidad inferior a 2,5 cm, y séquese en una estufa de convección a 40°C durante aproximadamente 16 horas.

20 A continuación hágase pasar el granulado seco por un molino Fitzpatrick M5A equipado con una placa raspante Conidor de 0,76 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m. Basándose en el peso real del material obtenido de la molienda, añádase 1,0% en peso de

25 estearato de magnesio (20 g para 1.980 g de granulado molido) al granulado molido, y mézclese en una mezcladora en V de 15 litros durante 5 minutos.

Para formar la composición hinchable en agua dispónganse 2.578 g de Polyox WSR calidad coagulante (Union Carbide, PEO

30 con un peso molecular de 5.000.000 dalton, calidad NF), 1.200 g de NaCl y 200 g de METHOCEL E5 Premium LV (Union Carbide, hidroxipropilcelulosa, calidad NF), en una mezcladora PK de 15 litros. Mézclese durante 10 minutos. Hágase pasar esta mezcla por un molino Fitzpatrick M5A equipado con un

35 tamiz de 2,0 mm, girando a una velocidad de 300 r.p.m., para eliminar grumos. Mézclense durante 5 minutos en una botella

200 g de esta mezcla con 2,0 g de Red Lake n° 40 que ha sido hecho pasar a través de un tamiz de malla 40. Añádase esto a una mezcladora en V junto con el resto de la mezcla anterior, y mézclese durante 10 minutos. Basándose en el peso real del material obtenido de la molienda, añádase 0,5% en peso de estearato de magnesio a la mezcladora en V, y mézclese durante 5 minutos para conseguir la mezcla final.

Para formar el núcleo, dispóngase una prensa para comprimidos bi-capa con el tamaño de comprimido adecuado para el tamaño deseado de la forma de dosificación. Por ejemplo, para una dosis de 150 mgA se debe emplear la herramienta cóncava redonda estándar (SRC) de 11,1 mm; para una dosis de 75 mgA debe emplearse la herramienta SRC de 8,73 mm, y para una dosis de 25 mgA debe emplearse la herramienta SRC de 5,55 mm. Después de medir la riqueza de la composición que contiene sertralina, determínese la cantidad de composición que contiene sertralina que debe ser empleada para la dosis deseada. A continuación calcúlese la cantidad de composición hinchable en agua requerida, suponiendo los siguientes pesos totales de núcleo: 617 mg para la dosis de 150 mgA, 333 mg para la dosis de 75 mgA, y 111 mg para la dosis de 25 mgA. Confórmense los núcleos en la prensa comprimidora añadiendo en primer lugar la cantidad deseada de composición que contiene sertralina, seguida por la cantidad deseada de composición hinchable en agua. Ajústese el tiempo de permanencia y la fuerza de compresión de manera que los núcleos tengan una dureza de 8 a 10 kp para la dosificación de 150 mgA, 5 a 7 kp para la dosificación de 75 mgA, y 3 a 5 kp para la dosificación de 25 mgA.

Para formar el revestimiento, prepárense en primer lugar aproximadamente 3.000 g de la solución para revestimiento deseada, disolviendo PEG 3350 (75 g para la dosificación de 150 mgA, 60 g para la dosificación de 75 mgA, o 30 g para la dosificación de 25 mgA) en 150 mg de agua purificada, dispuesta en un matraz Erlenmeyer de 4 litros. Añádanse a esta solución 2.550 g de acetona. Colóquese el matraz en un

20
21
22
23
24

-111-

recipiente con agua caliente y comiencese una mezcladura vigorosa empleando un agitador de entrada superior. Durante la mezcladura, añádase lentamente acetato de celulosa tipo 398-10 (225 g para la dosificación de 150 mgA, 240 g para la dosificación de 75 mgA, 270 g para la dosificación de 25 mgA), y mézclese durante 1 a 2 horas, o bien hasta que la solución sea transparente. Podrían emplearse otras composiciones para la solución de revestimiento si se requiriese una permeabilidad al agua superior (mayor contenido de PEG) o inferior (menor contenido de PEG), a fin de obtener el perfil de liberación deseado.

A continuación dispóngase una revestidora de bombo, tal como el modelo Hi-Coater HCT30-EP. Para esta revestidora, empléese un cuerpo de boquilla de acero inoxidable JAC de 3,18 mm, con el tapón para fluido 2850. Añádase el tapón para aire 104228-45 sobre el tapón para fluido. Caliéntese la revestidora a aproximadamente 30°C, fijando la temperatura de entrada en 42°C. Fíjese el aire de atomización a 1,03 bares y la bomba para suministrar aproximadamente 20 g de solución de revestimiento por minuto. Cárguese en el bombo revestido r HCT30-EP con aproximadamente 1 kg de núcleos de comprimido del tamaño apropiado. Los parámetros de proceso, que incluyen el caudal de atomización, la temperatura de entrada, la temperatura de salida, el caudal de aire, y la velocidad de bombeo, deben ser ajustados para optimizar la integridad del producto, al tiempo que se mantiene una temperatura de salida de 28-30°C durante la operación de revestimiento. Continúese el proceso de revestimiento hasta que se haya obtenido el peso de revestimiento deseado, haciendo la corrección de la humedad (17% en peso para 150 mgA, liberación en 10 horas; 17% en peso para 75 mgA, liberación en 10 horas; 10% en peso para 75 mgA, liberación en 6 horas; 18% en peso para 25 mgA, liberación en 10 horas). Séquense los comprimidos durante 16 horas en una estufa de convección ajustada a 40°C. Usese una máquina perforadora láser para perforar una abertura de suministro de 700 μ m en el lado del comprimido correspondien-

130

te a la composición que contiene sertralina. El número de pulsos láser debe ser ajustado para asegurar la penetración a través del revestimiento, con una perforación mínima a través del núcleo.

5

EJEMPLO 20

Este ejemplo describe un método que se podría emplear para preparar una composición que contiene sertralina, empleando sertralina que ha sido molida por chorro para reducir el tamaño de los cristales de sertralina. En primer lugar, dispónganse 800 g de sertralina HCl molida por chorro, 1.080 g de Polyox N80 (Union Carbide, PEO con un peso molecular de 200.000 dalton, calidad NF) y 100 g de Klucel EF (Union Carbide, hidroxipropilcelulosa, calidad NF) en la cuba de 10 litros de una granuladora con elevado esfuerzo de cizalladura Niro SP1. Mézclese durante 5 minutos utilizando una velocidad de hélice de 300 r.p.m. y una velocidad de desmenuzador de 1.000 r.p.m. Continúese la mezcladura durante 6 minutos a la misma velocidad mientras se añaden mediante bombeo 335 g de una mezcla 85/15 (peso/peso) de alcohol isopropílico y agua, a un ritmo de aproximadamente 85 g/minuto, de manera tal que el total de 335 g de la mezcla IPA/agua sea añadido en el espacio de 4 minutos. Después de 6 minutos fíjese la velocidad de la hélice en 500 r.p.m., manteniendo la velocidad del desmenuzador en 1.000 r.p.m., y mézclese durante 30 segundos. Descárguese el granulado húmedo de la cuba. A continuación, hágase pasar el granulado húmedo por un molino Fitzpatrick M5A equipado con una placa de 2,36 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m. Dispóngase el granulado molido húmedo sobre una bandeja de estufa forrada de polietileno, con una profundidad inferior a 2,5 cm, y séquese en una estufa de convección a 40°C durante aproximadamente 16 horas. A continuación hágase pasar el granulado seco por un molino Fitzpatrick M5A equipado con una placa raspante Conidor de 0,76 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una

131

velocidad de 300 r.p.m. Basándose en el peso real del material obtenido de la molienda, añádase 1,0% en peso de estearato de magnesio (20 g para 1.980 g de granulado molido) al granulado molido, y mézclese en una mezcladora en V de 15
5 litros durante 5 minutos. La composición que contiene sertralina, así formada, podría ser utilizada después para formar comprimidos tal como se ha descrito en el Ejemplo 19.

EJEMPLO 21

10 Este ejemplo describe un método que se podría emplear para preparar una composición que contiene sertralina, empleando sertralina que contiene también ácido fumárico. En primer lugar, dispónganse 758 g de sertralina HCl, 142 g de ácido fumárico, 980 g de Polyox N80 (Union Carbide, PEO con
15 un peso molecular de 200.000 dalton, calidad NF) y 100 g de Klucel EF (Union Carbide, hidroxipropilcelulosa, calidad NF) en la cuba de 10 litros de una granuladora con elevado esfuerzo de cizalladura Niro SP1. Mézclese durante 5 minutos utilizando una velocidad de hélice de 300 r.p.m. y una
20 velocidad de desmenuzador de 1.000 r.p.m. Continúese la mezcladura durante 6 minutos a la misma velocidad mientras se añaden mediante bombeo 260 g de una mezcla 85/15 (peso/peso) de alcohol isopropílico y agua, a un ritmo de aproximadamente 65 g/minuto, de manera tal que el total de 260 g de la mezcla
25 IPA/agua sea añadido en el espacio de 4 minutos. Después de 6 minutos fíjese la velocidad de la hélice en 500 r.p.m., manteniendo la velocidad del desmenuzador en 1.000 r.p.m., y mézclese durante 30 segundos. Descárguese el granulado húmedo de la cuba. A continuación, hágase pasar el granulado húmedo
30 por un molino Fitzpatrick M5A equipado con una placa de 2,36 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m. Dispóngase el granulado molido húmedo sobre una bandeja de estufa forrada de polietileno, con una profundidad inferior a 2,5 cm, y séquese en una estufa de
35 convección a 40°C durante aproximadamente 16 horas. A continuación hágase pasar el granulado seco por un molino

132

Fitzpatrick M5A equipado con una placa raspante Conidor de 0,76 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m. Basándose en el peso real del material obtenido de la molienda, añádase 1,0% en peso de
5 estearato de magnesio (20 g para 1.980 g de granulado molido) al granulado molido, y mézclese en una mezcladora en V de 15 litros durante 5 minutos. La composición que contiene sertralina, así formada, podría ser utilizada después para formar comprimidos tal como se ha descrito en el Ejemplo 19.
10 Nótese que el ácido fumárico puede ser reemplazado por otros ácidos orgánicos, tales como el ácido tartárico, para obtener una composición similar.

EJEMPLO 22

15 Este ejemplo describe un método que se podría emplear para preparar una composición que contiene sertralina, empleando lactato de sertralina. En primer lugar, dispónganse 800 g de lactato de sertralina, 1.080 g de Polyox N80 (Union Carbide, PEO con un peso molecular de 200.000 dalton, calidad
20 NF) y 100 g de Klucel EF (Union Carbide, hidroxipropilcelulosa, calidad NF) en la cuba de 10 litros de una granuladora con elevado esfuerzo de cizalladura Niro SP1. Mézclese durante 5 minutos utilizando una velocidad de hélice de 300 r.p.m. y una velocidad de desmenuzador de 1.000 r.p.m.
25 Continúese la mezcladura durante 6 minutos a la misma velocidad mientras se añaden mediante bombeo 320 g de una mezcla 85/15 (peso/peso) de alcohol isopropílico y agua, a un ritmo de aproximadamente 80 g/minuto, de manera tal que el total de 320 g de la mezcla IPA/agua sea añadido en el
30 espacio de 4 minutos. Después de 6 minutos fíjese la velocidad de la hélice en 500 r.p.m., manteniendo la velocidad del desmenuzador en 1.000 r.p.m., y mézclese durante 30 segundos. Descárguese el granulado húmedo de la cuba. A continuación, hágase pasar el granulado húmedo por un molino Fitzpatrick
35 M5A equipado con una placa de 2,36 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m.

Dispóngase el granulado molido húmedo sobre una bandeja de estufa forrada de polietileno, con una profundidad inferior a 2,5 cm, y séquese en una estufa de convección a 40°C durante aproximadamente 16 horas. A continuación hágase pasar el granulado seco por un molino Fitzpatrick M5A equipado con una placa raspante Conidor de 0,76 mm, con las cuchillas hacia adelante, y girando a una velocidad de 300 r.p.m. Basándose en el peso real del material obtenido de la molienda, añádase 1,0% en peso de estearato de magnesio (20 g para 1.980 g de granulado molido) al granulado molido, y mézclese en una mezcladora en V de 15 litros durante 5 minutos. La composición que contiene sertralina, así formada, podría ser utilizada después para formar comprimidos tal como se ha descrito en el Ejemplo 19.

EJEMPLO 23

Este ejemplo demuestra otro procedimiento que se podría emplear para preparar una forma de dosificación de la presente invención. Para formar la composición que contiene sertralina, dispónganse 800 g de sertralina HCl, 1.080 g de Polyox N80 (Union Carbide, PEO con un peso molecular de 200.000 dalton, calidad NF con bajo nivel de BHT) y 100 g de Klucel EF (Union Carbide, hidroxipropilcelulosa, calidad NF) en la cuba de 10 litros de una granuladora con elevado esfuerzo de cizalladura Niro SP1. Mézclese durante 5 minutos utilizando una velocidad de hélice de 300 r.p.m. y una velocidad de desmenuzador de 1.000 r.p.m. Continúese la mezcladura durante 10 minutos a la misma velocidad mientras se añaden mediante bombeo 310 g de una mezcla 85/15 (peso/peso) de alcohol isopropílico y agua, a un ritmo de 80 g/minuto, de manera tal que el total de 310 g de la mezcla IPA/agua sea añadido en el espacio de 4 minutos. Séquese mediante microondas el granulado, cuidando de evitar cualquier fusión de la mezcla (de manera alternativa, séquese en bandejas el granulado a 40°C durante más de 6 horas, empleando una estufa de convección). Una vez seco, muélase el

granulado hasta el tamaño apropiado (por ejemplo con un tamiz de 0,76 mm). Basándose en el peso real del material obtenido de la molienda, añádase 1,0% en peso de estearato de magnesio (20 g para 1.980 g de granulado molido) al granulado molido, y mézclese en una mezcladora en V de 15 litros durante 5 minutos.

Para formar la composición hinchable en agua dispónganse 2.578 g de Polyox WSR calidad coagulante (Union Carbide, PEO con un peso molecular de 5.000.000 dalton, calidad NF), 1.200 g de NaCl (calidad pulverizada; Morton) y 200 g de Methocel E5 Premium LV (Union Carbide, hidroxipropilcelulosa, calidad NF), en una granuladora de elevado esfuerzo de cizalladura. Mézclese durante 5 minutos. Continúese la mezcladura durante 10 minutos a la misma velocidad, mientras se añade mediante bomba etanol suficiente para alcanzar el punto final de la granulación. Séquese el granulado húmedo empleando secado por microondas (de manera alternativa, puede emplearse el secado en bandejas utilizando una estufa de convección), y muélase después con un tamiz de 0,76 mm. Combínese este granulado molido con 0,5% en peso de estearato de magnesio en una mezcladora en V y mézclese durante 5 minutos para conseguir la mezcla final.

Para formar los núcleos, dispóngase una prensa para comprimidos bi-capa con el tamaño de comprimido adecuado para el tamaño deseado de la forma de dosificación. Por ejemplo, para una dosis de 75 mgA debe emplearse la herramienta SRC de 8,73 mm. Después de medir la riqueza de la composición que contiene sertralina, determínese la cantidad de composición que contiene sertralina que debe ser empleada. A continuación calcúlese la cantidad de composición hinchable en agua requerida, suponiendo un peso total del núcleo de 333 mg para la dosis de 75 mgA. Confórmense los núcleos en la prensa comprimidora añadiendo en primer lugar la cantidad deseada de composición que contiene sertralina, seguida por la cantidad deseada de composición hinchable en agua. Ajústese el tiempo de permanencia y la fuerza de compresión de manera que los

154

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

5 (a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;

10 (b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina y poli(óxido de etileno), en donde la sertralina está presente en una cantidad de al menos 20 mgA y constituye al menos aproximadamente 20% en peso de dicha composición que contiene sertralina; y

15 (c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo;

en donde la sertralina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, después de la introducción de dicha forma de dosificación en un entorno de uso, dicha forma
20 de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso con una velocidad media de aproximadamente 6 a 10% en peso por hora desde la segunda hasta la duodécima hora, y libera menos de aproximadamente 25% en peso durante las dos primeras horas, y libera al menos 70% en peso al cabo de la duodécima
25 hora.

2. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

30 (a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;

(b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina, poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de al menos 500.000, y un agente fluidificante; y
35

(c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es

155

permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo; en donde la sertralina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, después de la introducción de dicha forma de dosificación en un entorno de uso, dicha forma de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso con una velocidad media de aproximadamente 6 a 10% en peso por hora desde la segunda hasta la duodécima hora, y libera menos de aproximadamente 25% en peso durante las dos primeras horas, y libera al menos 70% en peso al cabo de la duodécima hora.

3. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

(a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;

(b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina y un agente arrastrador polímero, en donde la sertralina está presente en una cantidad de al menos 20 mgA y constituye al menos aproximadamente 20% en peso de dicha composición que contiene sertralina; y

(c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo;

en donde la sertralina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, después de la introducción de dicha forma de dosificación en un entorno de uso, dicha forma de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso en una cantidad inferior a aproximadamente 25% en peso al cabo de la segunda hora y al menos aproximadamente 40% en peso al cabo de la octava hora, y libera al menos 25% en peso desde la octava hasta la vigesimocuarta hora.

4. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

(a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo y sustancialmente no contiene agentes osmóticamente activos;

(b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina y un agente arrastrador polímero; y

(c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo;

en donde la sertralina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, después de la introducción de dicha forma de dosificación en un entorno de uso, dicha forma de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso con una velocidad media de aproximadamente 6 a 10% en peso por hora desde la segunda hasta la duodécima hora, y libera menos de aproximadamente 25% en peso durante las dos primeras horas, y libera al menos 70% en peso al cabo de la duodécima hora.

5. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

(a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;

(b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina y un agente arrastrador polímero; y

(c) un revestimiento polímero celulósico hidrófilo en torno a dicho núcleo, que es poroso, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo;

en donde la sertralina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, después de la introducción de dicha forma de dosificación en un entorno de uso, dicha forma

157

de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso con una velocidad media de aproximadamente 6 a 10% en peso por hora desde la segunda hasta la duodécima hora, y libera menos de aproximadamente 25% en peso durante las dos primeras horas, y libera al menos 70% en peso al cabo de la duodécima hora.

6. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

(a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;

(b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina y un agente arrastrador polímero; y

(c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo; en donde la sertralina está en forma de una dispersión amorfa.

7. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

(a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde dicha composición hinchable en agua está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;

(b) comprendiendo dicha composición que contiene sertralina, sertralina, poli(óxido de etileno) y un aglutinante; y

(c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo; en donde al menos una porción de dicha composición que contiene sertralina está granulada en húmedo empleando una mezcla de un alcohol inferior y agua.

8. La forma de dosificación según una cualquiera de las

reivindicaciones 3, 4, 5 ó 6, en la cual dicho agente arrastrador polímero está seleccionado de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, y poli(óxido de etileno).

9. La forma de dosificación según la reivindicación 8, en la cual dicho agente arrastrador polímero es poli(óxido de etileno).

10. La forma de dosificación según la reivindicación 2, en la cual dicho agente fluidificante está seleccionado del grupo compuesto por un azúcar no reductor, una sal y un ácido orgánico, y en donde dicho agente fluidificante tiene una solubilidad acuosa de al menos 30 mg/ml.

11. La forma de dosificación según la reivindicación 10, en la cual dicho azúcar está seleccionado del grupo compuesto por xilitol, manitol, sorbitol y maltitol.

12. La forma de dosificación según la reivindicación 11, en la cual dicho azúcar es xilitol.

13. La forma de dosificación según la reivindicación 10, en la cual dicha sal está seleccionada del grupo compuesto por cloruro de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio.

14. La forma de dosificación según la reivindicación 10, en la cual dicho ácido orgánico está seleccionado del grupo compuesto por ácido adípico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, y ácido tartárico.

15. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-7, en la cual dicha composición que contiene sertralina comprende además un agente fluidificante seleccionado del grupo compuesto por un azúcar no reductor, una sal y un ácido orgánico, y en donde dicho agente fluidificante tiene una solubilidad acuosa de al menos 30 mg/ml.

16. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la sertralina está presente en una cantidad de al menos 40 mgA.

17. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la sertralina está presente

en una cantidad de al menos 60 mgA.

18. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-7, en la cual la sertralina constituye al menos aproximadamente 20% en peso de dicha composición que
5 contiene sertralina.

19. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la cual dicho poli(óxido de etileno) de dicha composición que contiene sertralina tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 100.000 e inferior a aproximadamente 400.000.

10 20. La forma de dosificación según la reivindicación 9, en la cual dicho poli(óxido de etileno) de dicha composición que contiene sertralina tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 100.000 e inferior a aproximadamente 400.000.

15 21. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la cual dicha sal de sertralina farmacéuticamente aceptable tiene un tamaño medio de partícula en peso inferior a aproximadamente 10 μ m.

20 22. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la cual al menos una porción de dicha composición que contiene sertralina está granulada.

23. La forma de dosificación según la reivindicación 22, en la cual dicha composición que contiene sertralina tiene un tamaño medio de gránulo inmediatamente después del proceso de granulación inferior a aproximadamente 350 μ m, y dicho
25 poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular medio inferior a 250.000.

30 24. La forma de dosificación según la reivindicación 22, en la cual dicha composición que contiene sertralina, inmediatamente después de la granulación, tiene un tamaño medio de gránulo en peso superior a aproximadamente 400 μ m, y dicho poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 300.000.

35 25. La forma de dosificación según la reivindicación 22, en la cual al menos una porción de dicha composición que contiene sertralina está granulada en húmedo.

26. La forma de dosificación según la reivindicación 25,

160

en la cual la granulaci3n en h3medo tiene lugar con una mezcla de un alcohol inferior y agua.

27. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 26, en la cual la granulaci3n en h3medo se lleva a cabo por medio de un procedimiento de granulaci3n con elevado esfuerzo de cizalladura.

28. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 26, en la cual dicho alcohol inferior es isopropanol.

29. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 28, en la cual el contenido de agua de dicha mezcla de isopropanol y agua asciende a 1% peso/peso hasta 30% peso/peso.

30. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 22, en la cual dicha composici3n que contiene sertralina es adicionalmente molida en h3medo, secada en estufa y molida en seco.

31. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 9, en la cual al menos una porci3n de dicha composici3n que contiene sertralina est3 granulada.

32. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 31, en la cual dicha composici3n que contiene sertralina tiene un tama3o medio de gr3nulo inmediatamente despu3s del proceso de granulaci3n inferior a aproximadamente 350 μm , y dicho poli(3xido de etileno) tiene un peso molecular medio inferior a 250.000.

33. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 31, en la cual dicha composici3n que contiene sertralina, inmediatamente despu3s de la granulaci3n, tiene un tama3o medio de gr3nulo en peso superior a aproximadamente 400 μm , y dicho poli(3xido de etileno) tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 300.000.

34. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 31, en la cual al menos una porci3n de dicha composici3n que contiene sertralina est3 granulada en h3medo.

35. La forma de dosificaci3n seg3n la reivindicaci3n 34, en la cual la granulaci3n en h3medo tiene lugar con una mezcla de un alcohol inferior y agua.

7
161

36. La forma de dosificación según la reivindicación 35, en la cual la granulación en húmedo se lleva a cabo por medio de un procedimiento de granulación con elevado esfuerzo de cizalladura.

5 37. La forma de dosificación según la reivindicación 35, en la cual dicho alcohol inferior es isopropanol.

38. La forma de dosificación según la reivindicación 37, en la cual el contenido de agua de dicha mezcla de isopropanol y agua asciende a 1% peso/peso hasta 30% peso/peso.

10 39. La forma de dosificación según la reivindicación 31, en la cual dicha composición que contiene sertralina es adicionalmente molida en húmedo, secada en estufa y molida en seco.

15 40. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho núcleo incluye un antioxidante.

41. La forma de dosificación según la reivindicación 40, en la cual dicho antioxidante está seleccionado del grupo compuesto por BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo.

20 42. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha composición que contiene sertralina incluye un antioxidante.

25 43. La forma de dosificación según la reivindicación 42, en la cual dicho antioxidante está seleccionado del grupo compuesto por BHT, BHA, vitamina E y palmitato de ascorbilo.

44. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye un antioxidante.

30 45. La forma de dosificación según la reivindicación 44, en la cual dicho antioxidante está seleccionado del grupo compuesto por BHT, BHA, vitamina E y palmitato de ascorbilo.

35 46. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 7, en la cual dicha forma salina farmacéuticamente aceptable de sertralina es sumamente soluble.

47. La forma de dosificación según la reivindicación 46,

162

en la cual dicha forma salina sumamente soluble está seleccionada del grupo compuesto por lactato de sertralina, acetato de sertralina, aspartato de sertralina.

5 48. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho núcleo incluye un solubilizador.

49. La forma de dosificación según la reivindicación 48, en la cual dicho solubilizador es un ácido orgánico.

10 50. La forma de dosificación según la reivindicación 49, en la cual dicho ácido orgánico está seleccionado del grupo compuesto por ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico.

15 51. La forma de dosificación según la reivindicación 50, en la cual el ácido orgánico está seleccionado del grupo compuesto por ácido tartárico y ácido fumárico.

52. La forma de dosificación según la reivindicación 51, en la cual dicho ácido orgánico es ácido tartárico, y está presente en una cantidad igual a al menos 3% en peso de dicho núcleo.

20 53. La forma de dosificación según la reivindicación 51, en la cual dicho ácido orgánico es ácido fumárico, y está presente en una cantidad igual a al menos 3% en peso de dicho núcleo.

25 54. La forma de dosificación según la reivindicación 48, en la cual al menos 20% en peso de dicho solubilizador es suministrado a dicho entorno de uso entre 8 y 24 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

30 55. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha composición que contiene sertralina incluye un solubilizador.

56. La forma de dosificación según la reivindicación 55, en la cual dicho solubilizador es un ácido orgánico.

35 57. La forma de dosificación según la reivindicación 56, en la cual dicho ácido orgánico está seleccionado del grupo compuesto por ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico,

163

ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico.

58. La forma de dosificación según la reivindicación 57, en la cual el ácido orgánico está seleccionado de ácido tartárico y ácido fumárico.

5 59. La forma de dosificación según la reivindicación 58, en la cual dicho ácido orgánico es ácido tartárico, y está presente en una cantidad igual a al menos 3% en peso de dicho núcleo.

10 60. La forma de dosificación según la reivindicación 58, en la cual dicho ácido orgánico es ácido fumárico, y está presente en una cantidad igual a al menos 3% en peso de dicho núcleo.

15 61. La forma de dosificación según la reivindicación 55, en la cual al menos 20% en peso de dicho solubilizador es suministrado a dicho entorno de uso entre 8 y 24 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

20 62. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye un solubilizador.

63. La forma de dosificación según la reivindicación 62, en la cual dicho solubilizador es un ácido orgánico.

25 64. La forma de dosificación según la reivindicación 63, en la cual dicho ácido orgánico está seleccionado del grupo compuesto por ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico.

30 65. La forma de dosificación según la reivindicación 64, en la cual dicho ácido orgánico es ácido cítrico, y está presente en una cantidad igual a al menos 3% en peso de dicha composición hinchable en agua.

35 66. La forma de dosificación según la reivindicación 62, en la cual al menos 20% en peso de dicho solubilizador es suministrado a dicho entorno de uso entre 8 y 24 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

67. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 7, en la cual la sertralina está

164

presente sustancialmente como un único polimorfo.

68. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha composición hinchable en agua comprende un polímero hinchable en agua seleccionado del grupo compuesto por poli(óxido de etileno), almidón-
5 -glicolato de sodio y croscarmelosa sódica.

69. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye un colorante que sustancialmente no contiene
10 hierro(III).

70. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 ó 6, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye un osmoagente.

71. La forma de dosificación según la reivindicación 70,
15 en la cual dicho osmoagente está seleccionado del grupo compuesto por cloruro sódico, lactato sódico, acetato sódico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, xilitol, manitol, maltitol y sorbitol.

72. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 ó 5-6, en la cual dicha composición hinchable en agua sustancialmente no contiene agentes
20 osmóticamente activos.

73. La forma de dosificación según la reivindicación 68,
25 en la cual dicho poli(óxido de etileno) de dicha composición hinchable en agua tiene un peso molecular de entre 3.000.000 y 8.000.000.

74. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual el polímero hinchable en agua de la composición hinchable en agua es exclusivamente
30 PEO y la masa de dicha composición que contiene sertralina dividida por la masa de dicha composición hinchable en agua vale al menos 1,5.

75. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual el polímero hinchable en
35 agua de dicha composición hinchable en agua comprende

165

almidón-glicolato de sodio o croscarmelosa sódica y la masa de dicha composición que contiene sertralina dividida por la masa de dicha composición hinchable en agua vale al menos 3,0.

5 76. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha forma de dosificación es un comprimido con una dureza H en kp dada por la expresión:

$$(35 D^2) - 1 \leq H \leq (35 D^2) + 6$$

10 en donde D es el diámetro en pulgadas (1 pulgada = 25,4 mm) de la herramienta empleada para comprimir dicho núcleo.

77. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 ó 6-7, en la cual dicho revestimiento comprende un polímero celulósico hidrófilo.

15 78. La forma de dosificación según la reivindicación 77, en la cual dicho polímero celulósico hidrófilo está seleccionado del grupo compuesto por acetato de celulosa, y mezclas de acetato de celulosa y un segundo polímero.

20 79. La forma de dosificación según la reivindicación 5, en la cual dicho polímero celulósico hidrófilo está seleccionado del grupo compuesto por acetato de celulosa, y mezclas de acetato de celulosa y un segundo polímero.

25 80. La forma de dosificación según la reivindicación 77, en la cual dicho polímero celulósico hidrófilo es una versión plastificada o sin plastificar de un éster de celulosa, éster de celulosa, o éster-éter de celulosa.

30 81. La forma de dosificación según la reivindicación 5, en la cual dicho polímero celulósico hidrófilo es una versión plastificada o sin plastificar de un éster de celulosa, éster de celulosa, o éster-éter de celulosa.

82. La forma de dosificación según la reivindicación 80, en la cual dicho éster de celulosa, éter de celulosa o éster-éter de celulosa está seleccionado de acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa y etilcelulosa.

35 83. La forma de dosificación según la reivindicación 82, en la cual dicho polímero celulósico hidrófilo tiene un grado

166

de sustitución equivalente a 25 a 42% en peso de grupos acetilo.

84. La forma de dosificación según la reivindicación 83, en la cual dicho polímero celulósico hidrófilo tiene un grado de sustitución equivalente a 39 a 41% en peso de grupos acetilo.

85. La forma de dosificación según la reivindicación 82, en la cual dicho acetato de celulosa tiene un peso molecular de al menos 45.000.

86. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una relación en peso de acetato de celulosa a polietilenglicol de 9:1 a 6,5:3,5.

87. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una concentración de agua superior a 4% en peso.

88. La forma de dosificación según la reivindicación 86, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una concentración de agua superior a 4% en peso.

89. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una concentración de agua superior a 15% en peso.

90. La forma de dosificación según la reivindicación 86, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una concentración de agua superior a 15% en peso.

91. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento en estado seco es poroso, con una densidad inferior a 0,9 veces la del material de revestimiento no poroso.

92. La forma de dosificación según la reivindicación 91, en la cual dicho revestimiento en estado seco tiene una

167

densidad inferior a 0,75 veces la del material de revestimiento no poroso.

5 93. La forma de dosificación según la reivindicación 91, en la cual dicho revestimiento comprende una membrana asimétrica polímera que comprende una región gruesa y porosa y una región delgada densa.

94. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento tiene un flujo de agua (40/75) de al menos $1,0 \times 10^{-3}$ g.hora/cm².

10 95. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento tiene una masa que asciende a 3 a 30% en peso de la de dicho núcleo.

15 96. La forma de dosificación según la reivindicación 95, en la cual dicho revestimiento tiene una masa que asciende a 8 a 25% en peso de la de dicho núcleo.

20 97. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha forma de dosificación tiene al menos una abertura de suministro en comunicación con dicha composición que contiene sertralina y al menos otra abertura de suministro en comunicación con dicha composición hinchable en agua, y dicha composición hinchable en agua sustancialmente no contiene colorante.

25 98. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual al menos 5% en peso de sertralina es liberada en dicho entorno de uso en el transcurso de 1 hora desde que dicha forma de dosificación es introducida en dicho entorno de uso.

30 99. La forma de dosificación según la reivindicación 4, en la cual dicha forma de dosificación libera menos de 10% en peso de sertralina en el transcurso de 2 horas desde la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

35 100. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 ó 4-7, en la cual al menos 80% en peso de sertralina es liberada en dicho entorno de uso en el

8/7
183

transcurso de 12 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

5 101. La forma de dosificación según la reivindicación 100, en la cual al menos 90% en peso de sertralina es liberada en dicho entorno de uso en el transcurso de 12 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

10 102. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha forma de dosificación libera al menos 95% en peso de sertralina en dicho entorno de uso en el transcurso de 24 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

15 103. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicho revestimiento incluye sertralina.

20 104. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual dicha forma de dosificación tiene un revestimiento adicional que contiene sertralina rodeando a dicho revestimiento, que es soluble en agua o erosionable en agua.

25 105. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual al menos una porción de dicha sertralina es liberada de manera tal que se observa absorción mejorada de sertralina por el tracto gastrointestinal en comparación con una forma de dosificación que libera cristales de hidrocloreuro de sertralina de tamaño estándar con sustancialmente el mismo perfil de liberación.

30 106. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en la cual dicha forma de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso con una velocidad media de aproximadamente 7 a aproximadamente 12% en peso por hora desde la segunda hasta la décima hora, y menos de aproximadamente 25% en peso durante las primeras
35 dos horas y al menos 70% en peso al cabo de la décima hora.

169

107. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en la cual dicha forma de dosificación libera sertralina hacia dicho entorno de uso con una velocidad media de aproximadamente 10 a aproximadamente 16% en peso por hora desde la segunda hasta la octava hora, y al menos 70% en peso al cabo de la octava hora.

108. La forma de dosificación según la reivindicación 6, en la cual dicha dispersión amorfa es una dispersión sólida de sertralina en un polímero intensificador de la concentración.

109. La forma de dosificación según la reivindicación 108, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración está seleccionado del grupo compuesto por

- (a) polímeros celulósicos ionizables;
- (b) polímeros celulósicos no ionizables; y
- (c) polímeros y copolímeros vinílicos que tienen sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.

110. La forma de dosificación según la reivindicación 109, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración es un polímero celulósico seleccionado del grupo compuesto por ésteres celulósicos, éteres celulósicos y ésteres/éteres celulósicos.

111. La forma de dosificación según la reivindicación 109, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración está seleccionado del grupo compuesto por polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(acetato de vinilo), y polímeros celulósicos solubles en agua.

112. Una forma de dosificación para la liberación controlada de sertralina, que comprende:

- (a) un núcleo que comprende una composición que contiene sertralina y una composición hinchable en agua, en donde cada una está situada en una región separada dentro de dicho núcleo;
- (b) comprendiendo dicha composición que contiene

1770

sertralina, sertralina, un agente arrastrador, y un polímero intensificador de la concentración; y

(c) un revestimiento en torno a dicho núcleo que es permeable para el agua, insoluble en agua, y tiene al menos una abertura de suministro a través del mismo;

en donde dicha forma de dosificación proporciona una concentración máxima de sertralina en un entorno de uso que es al menos 1,25 veces superior a la concentración de equilibrio de sertralina en dicho entorno de uso proporcionada por una forma de dosificación testigo, y una concentración de sertralina en dicho entorno de uso, que supera dicha concentración de equilibrio durante un período de tiempo mayor que aquél durante el cual la concentración proporcionada por dicha forma de dosificación testigo supera dicha concentración de equilibrio, en donde dicha forma de dosificación testigo está exenta de dicho polímero intensificador de la concentración, y comprende una cantidad equivalente de sertralina.

113. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha composición que contiene sertralina comprende adicionalmente un solubilizador.

114. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha sertralina está presente como una forma salina sumamente soluble.

115. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración está seleccionado del grupo compuesto por

(a) polímeros celulósicos ionizables;

(b) polímeros celulósicos no ionizables; y

(c) polímeros y copolímeros vinílicos que tienen sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.

116. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 113 y 114, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración está seleccionado del grupo compuesto por

1971

- (a) polímeros celulósicos ionizables;
- (b) polímeros celulósicos no ionizables; y
- (c) polímeros y copolímeros vinílicos que tienen sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.

5

117. La forma de dosificación según la reivindicación 116, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración es un polímero celulósico seleccionado del grupo compuesto por ésteres celulósicos, éteres celulósicos y ésteres/éteres celulósicos.

10

118. La forma de dosificación según la reivindicación 116, en la cual dicho polímero intensificador de la concentración está seleccionado del grupo compuesto por polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(acetato de vinilo), y polímeros celulósicos solubles en agua.

15

119. La forma de dosificación según la reivindicación 113, en la cual dicho solubilizador es un ácido orgánico.

120. La forma de dosificación según la reivindicación 119, en la cual dicho ácido orgánico está seleccionado del grupo compuesto por ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico.

20

121. La forma de dosificación según la reivindicación 114, en la cual dicha forma salina sumamente soluble está seleccionada del grupo compuesto por lactato de sertralina, acetato de sertralina, y aspartato de sertralina.

25

122. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho núcleo incluye un antioxidante.

123. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha composición que contiene sertralina incluye un antioxidante.

30

124. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye un antioxidante.

35

125. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye

177

un solubilizador.

126. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha composición hinchable en agua comprende un polímero hinchable en agua seleccionado del grupo compuesto por poli(óxido de etileno), almidón-glicolato de sodio y croscarmelosa sódica.

127. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha composición hinchable en agua incluye un colorante que sustancialmente no contiene hierro(III).

128. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual el polímero hinchable en agua de la composición hinchable en agua es exclusivamente PEO y la masa de dicha composición que contiene sertralina dividida por la masa de dicha composición hinchable en agua vale al menos 1,5.

129. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual el polímero hinchable en agua de la composición hinchable en agua comprende almidón-glicolato de sodio o croscarmelosa sódica y la masa de dicha composición que contiene sertralina dividida por la masa de dicha composición hinchable en agua vale al menos 3,0.

130. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha forma de dosificación es un comprimido con una dureza H en kp dada por la expresión:

$$(35 D^2) - 1 \leq H \leq (35 D^2) + 6$$

en donde D es el diámetro en pulgadas (1 pulgada = 25,4 mm) de la herramienta empleada para comprimir dicho núcleo.

131. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento comprende un polímero celulósico hidrófilo.

132. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una relación en peso de acetato de celulosa a polietilenglicol de 9:1 a 6,5:3,5.

133. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir

7
F
173

de una solución que tiene una concentración de agua superior a 4% en peso.

134. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento ha sido formado a partir de una solución que tiene una concentración de agua superior a 15% en peso.

135. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento en estado seco es poroso, con una densidad inferior a 0,9 veces la del material de revestimiento no poroso.

136. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento tiene un flujo de agua (40/75) de al menos $1,0 \times 10^{-3}$ g·hora/cm².

137. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento tiene una masa que asciende a 3 a 30% en peso de la de dicho núcleo.

138. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha forma de dosificación tiene al menos una abertura de suministro en comunicación con dicha composición que contiene sertralina y al menos otra abertura de suministro en comunicación con dicha composición hinchable en agua, y dicha composición hinchable en agua sustancialmente no contiene colorante.

139. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual al menos 5% en peso de sertralina es liberada en dicho entorno de uso en el transcurso de 1 hora desde que dicha forma de dosificación es introducida en dicho entorno de uso.

140. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual al menos 80% en peso de sertralina es liberada en dicho entorno de uso en el transcurso de 12 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

141. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha forma de dosificación libera al menos 95% en peso de sertralina en dicho entorno de uso en el

transcurso de 24 horas después de la introducción de dicha forma de dosificación en dicho entorno de uso.

142. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicho revestimiento incluye sertralina.

5 143. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual dicha forma de dosificación tiene un revestimiento adicional que contiene sertralina rodeando a dicho revestimiento, que es soluble en agua o erosionable en agua.

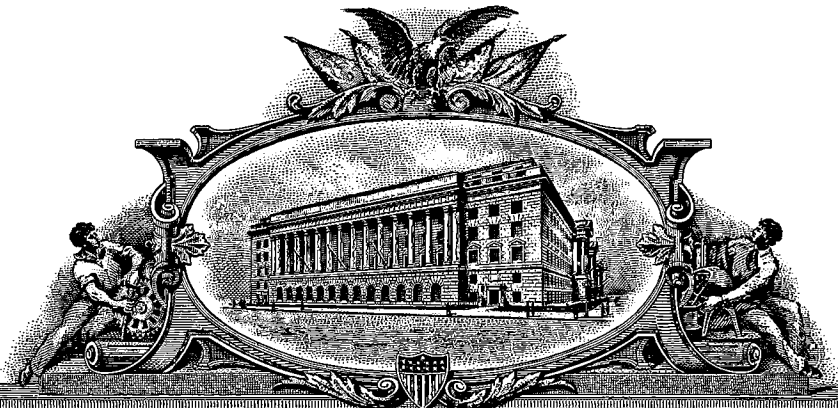
10 144. La forma de dosificación según la reivindicación 112, en la cual al menos una porción de dicha sertralina es liberada de manera tal que se observa absorción mejorada de sertralina por el tracto gastrointestinal en comparación con una forma de dosificación que libera cristales de hidrocloruro de sertralina de tamaño estándar con sustancialmente el mismo perfil de liberación.

15 145. Un método para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento, incluyendo un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de sertralina en una forma de dosificación tal como ha sido definida en la reivindicación 1.

20 146. Un método para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento, incluyendo un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de sertralina en una forma de dosificación tal como ha sido definida en la reivindicación 2.

25 147. Un método para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento, incluyendo un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de sertralina en una forma de dosificación tal como ha sido definida en la reivindicación 3.

30 148. Un método para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento, incluyendo un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de sertralina en una forma de dosificación tal como ha sido definida en la reivindicación 4.



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 28, 2000

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/172,108

FILING DATE: December 23, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**


N. WILLIAMS

Certifying Officer

12-27-99

A/prov

180

Please type a plus sign (+) inside this box → ☒PTO/SB/16 (2-98)
Approved for use through 01/31/2001. OMB 0651-0037
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)					
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)			
William J.	CURATOLO	18 Patrick Place Niantic, CT 06357			
☒ Additional inventors are being named on the <u>1</u> separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)					
HYDROGEL-DRIVEN LAYERED DRUG DOAGE FORM					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
☐ Customer Number		Place Customer Number Bar Code Label here			
OR		Type Customer Number here			
☒ Firm or Individual Name		Bruce W. DeKock/Chernoff Vilhauer McClung & Stenzel			
Address		1600 ODS Tower			
Address		601 S.W. Second Avenue			
City		Portland	State	OR	ZIP 97204-3157
Country		U.S.A.	Telephone	503/227-5631	Fax 503/228-4373
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages		134	☐ Small Entity Statement		
☒ Drawing(s) Number of Sheets		1	☐ Other (specify)		
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☒ A check or money order is enclosed to cover the filing fees		FILING FEE AMOUNT (\$)			
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 03-1550		150.00			
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

Respectfully submitted

SIGNATURE

Bruce W. DeKock

Date

12/23/99

TYPED or PRINTED NAME

(503) 227-5631

REGISTRATION NO.

40,585

(if appropriate)

Docket number:

BWD:7783-012

TELEPHONE

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, D.C., 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

184-184

respond at the 50 mgA dose are given higher doses. Initiation at doses greater than 50 mgA is generally avoided, when possible, because side effects such as dizziness, tremor, sweating, and gastrointestinal upset are generally believed to be more severe at higher doses. If necessary to achieve efficacy, higher doses may be reached by gradual increases in dosage.

Improved sertraline dosage forms which exhibit a lower incidence and/or severity of side effects would be advantageous because patient comfort and thus, compliance, would be improved and dosing could be initiated at doses higher than 50 mgA without the need for gradual increases. Initiation at higher starting doses would, in turn, be useful by potentially effecting a shorter onset of antidepressive action. Thus, such an improved sertraline dosage form which permits oral dosing of high doses of sertraline (e.g., 60 mgA and higher) with relatively reduced side effects would permit wider therapeutic application of sertraline therapy, and would accordingly provide a significant improvement in dosing compliance and convenience. Similarly, a dosage form which lowers the incidence and/or severity of side effects at lower doses would also be of significant value.

While such a once-a-day dosage form with reduced incidence or severity of side effects at a given dose is desirable, there are practical difficulties attendant to the development of such a dosage form. There is an upper limit on the size a dosage form may take. It is desired that a dosage form have a mass of less than 1 g, preferably less than about 800 mg, and more preferably no more than about 600 mg. In some cases, particularly when treating children or elderly patients, even lower mass tablets are desirable. Otherwise, the dosage form becomes so large that it is difficult to swallow.

185

The sertraline dose in an individual dosage form must be about 20 to 200 mgA, and preferably about 40 mgA to 150 mgA. This amount of active sertraline requires that an amount of sertraline salt (e.g., chloride, lactate, acetate, aspartate) be included in the core such that the desired amount of active agent is delivered. Assuming complete release of the drug, this means that to deliver 150 mgA, the core must contain 168 mg sertraline chloride, 194 mg sertraline lactate, 215 mg sertraline aspartate, or 179 mg sertraline acetate. Because sertraline occupies such a large portion of the core, the remaining excipients must be capable of providing the desired release profile using a minimum amount of material. Although this is most true at higher dose levels, it is often desirable to have a range of dosage forms that vary in dose with their size, but have a common composition. Thus, the tablet composition can be limited by the magnitude of the highest dose tablet.

Sertraline also has poor aqueous solubility, particularly at pH values above 6 to 7. This can result in low bioavailability, where bioavailability is the fraction of drug orally dosed that is absorbed into the blood stream. Bioavailability from controlled release sertraline formulations can be significantly less than 100%, particularly at high drug doses and when a significant portion of the drug is delivered in the lower GI tract where the pH is relatively high and drug solubility is relatively low. While the solubility of sertraline is relatively high at low pH, e.g., 6 mgA/mL at pH 2.0, the solubility is much lower at higher pH. Thus, at a pH of 6.5 (generally corresponding to the pH in the duodenum), the solubility of sertraline is only about 1 mgA/mL, while at a pH of about 7.0 (generally corresponding to the pH of the small intestine), the solubility is about 0.2 mgA/mL, while at a pH of about 7.5 (generally corresponding to the pH in the colon), the solubility is about 0.05 mgA/mL. While the lower pH in

50172-18-122399

120 786

the stomach is ideal for solubilizing sertraline, it has been found that the incidence or severity of side effects such as nausea can be minimized by avoiding the release of excessive sertraline within the stomach. Thus, while
5 the solubility of sertraline in the stomach is high, it is desired to limit the amount of sertraline released into the stomach to an acceptable level. However, the steadily decreasing solubility of sertraline as it proceeds down the GI tract (as pH increases) can result
10 in low bioavailability if release is delayed too long.

As a result, to achieve the combined goals of (1) reduced incidence or severity of side effects (e.g., nausea), (2) high bioavailability, and (3) therapeutic blood levels over as long a time period as possible, a
15 narrow range of drug release profiles is desired, which not only limits the amount of sertraline released into the stomach to an acceptable level, but also provides good absorption of sertraline either by (1) insuring that most of the sertraline is delivered prior to reaching the colon, or (2) delivering sertraline to the colon in such
20 a manner that it is substantially absorbed. In addition, because the dose of sertraline may be high (e.g., 100 mgA to 200 mgA) and it is ideal to deliver a single tablet each day, it is desired that the dosage form deliver a
25 substantial amount of the drug, leaving relatively low residual drug and that the amount of drug be a high fraction of the overall weight of the dosage form.

Under certain conditions, sertraline is also a reactive drug, causing it to decompose or alter its
30 bioavailability within a relatively short time, thus giving it a poor shelf life. Commercially acceptable controlled release dosage forms must provide patients with all of the desired attributes mentioned above while providing patients with a supply of sertraline that may
35 be stored for relatively long periods of time and over a reasonably wide range of temperature and humidity conditions and still remain stable.

50172-13-122399

187

It is known that osmotic and hydrogel delivery devices of a bi-layer design, having a drug-containing composition and a water-swellaable composition, may be used to provide controlled release of drugs through a surrounding coating having one or more delivery ports in the coating. However, a common problem encountered by such osmotic and hydrogel dosage forms is that residual drug remains within the coating after the dosage form exits that portion of the GI tract where drug adsorption occurs. Such residual drug is not available for absorption and, accordingly, such dosage forms require increased amounts of drug to compensate for the failure of the delivery system to extrude all of the drug into the environment of use. In addition, the amount of such residual drug can be variable and may lead to variability of sertraline blood levels from patient to patient and from day to day.

Such bi-layer osmotic and hydrogel devices by definition contain water-swellaable materials that occupy significant space within the core that otherwise would be available for sertraline. The water-swellaable materials that provide delivery of the drug must be capable of providing a highly efficient delivery of sertraline, since very little of the mass of the dosage form may be available for the water-swellaable material.

In addition, to maximize the bioavailability of the drug it is often desirable to have the dosage form begin delivery of sertraline immediately upon entering an aqueous environment of use. However, many bi-layer delivery systems exhibit a time lag before the onset of drug delivery. Several techniques have been proposed to overcome the time lag, but each has its own drawback. One technique has been to provide thin coatings around the dosage form. While this technique provides a quicker uptake of aqueous fluid, the thin coating often provides insufficient protection to the dosage form which becomes susceptible to damage during handling. Such thin

60172-18-122399

coatings are also inherently weak and upon ingestion can rupture, causing uncontrolled release of drug. Yet another technique for eliminating the delivery time lag has involved providing holes or channels that allow communication of the water-swellable composition with the exterior fluid, but this often leads to unacceptable amounts of residual drug. Another technique involves coating the core with an immediate release drug formulation, but this requires additional processing steps, and is problematic in that the drug is often not stable in such coatings.

Yet another problem encountered with conventional bi-layer osmotically-driven and hydrogel-driven drug delivery systems is that conventionally such dosage forms require the presence of osmagents. These osmagents are often necessary, particularly when low water permeability coatings are used, to increase the drug release rate, but have the drawback of increasing the weight of the dosage form, thus further limiting the amount of sertraline which may be contained in the dosage form. Another drawback of inclusion of an osmagent is that it can potentially interact adversely with sertraline, thereby accelerating its degradation (in the case of certain sugars) or reducing its dissolution (in the case of salts such as chlorides). In addition, the presence of such osmagents increases the costs of manufacture due to the need to insure uniform concentrations of such ingredients throughout the composition.

Sustained and delayed release dosage forms of sertraline as well as a variety of sertraline compositions have been disclosed in commonly assigned U.S. provisional patent application Serial Nos. 60/051,498 (PCT Publication No. WO 99/01121), 60/051,420 (PCT Publication No. WO 99/01122), 60/051,414 (PCT Publication No. WO 99/01120), and 60/051,402 (PCT Publication No. WO 99/01113), all filed July 1, 1997.

However, none of these disclose a dosage form where the drug is in the form of an amorphous dispersion or a bi-layer osmotic dosage form that permits high drug loading, stability and optimum drug release profiles, and high bioavailability, all of which are possible with the present invention.

In addition, a variety of bi-layer osmotic and hydrogel-driven devices for many different drugs have been disclosed. See, e.g. Wong et al., U.S. Patent No. 5,082,668; Eckenhoff, U.S. Patent No. 4,865,598; Courtese et al., U.S. Patent No. 4,327,725; and Ayer et al., U.S. Patent No. 5,126,142. Nonetheless, the prior art bi-layer dosage forms do not disclose the means by which sertraline, a poorly soluble, hydrophobic, and reactive drug, may be optimally delivered to a use environment in a controlled release fashion.

Accordingly, there is still a need in the art for a controlled release dosage form of sertraline that results in a highly efficient delivery of sertraline to an environment of use with very little residual drug, that allows high drug loading so as to decrease the dosage form size, that begins delivering drug soon after entering a desired environment of use, that limits the number of other components in the dosage form, that reduces negative side effects by limiting the release of sertraline to the stomach to an acceptable level, and that simultaneously achieves high bioavailability. Obtaining such high bioavailability may require that either the sertraline release profile be carefully controlled so that substantially complete release is achieved prior to entering the colon or, when delivery is continued in the colon, modifying the material released such that the absorption of sertraline in the colon is enhanced. These needs and others which will become apparent to one skilled in the art are met by the present invention, which is summarized and described in detail below.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

140

The present invention overcomes the drawbacks of the prior art by providing a dosage form for the controlled release of sertraline. The basic dosage form common to all aspects of the present invention has a core comprising a sertraline-containing composition and a water-swellable composition wherein the water-swellable composition is in a separate region within the core. A coating around the core is water-permeable, water-insoluble and has at least one delivery port therethrough.

In referring to the percentage of the core, or composition that the sertraline comprises, percentages given in wt% refer to the mass of sertraline form present divided by the total mass of the core or composition multiplied by 100. Release rates, given in wt%, refer to the mass of sertraline released divided by the total mass of sertraline multiplied by 100. As used here and in the claims, the average rate of sertraline release per hour for a time period is defined as the wt% sertraline released during the time period divided by the duration (in hours) of the time period.

In a first aspect of the invention, the sertraline-containing composition contains sertraline and an entraining polymer. The dosage form has a high drug loading, with sertraline being present in an amount of at least 20 mgA and making up at least about 20 wt%, preferably 30 wt%, more preferably 40 wt% or higher of the sertraline-containing composition. Sertraline is present in the form of a pharmaceutically acceptable salt, and following introduction of the dosage form to a use environment, the dosage form releases sertraline to the use environment at an average rate of from about 4.5 to 10 wt% per hour from the second to the twelfth hour and less than about 25 wt% for the first two hours and at least 70 wt% by the twelfth hour.

f
191

In a second aspect of the invention, the sertraline-containing composition also comprises polyethylene oxide (PEO) having a molecular weight of at least 500,000, and a fluidizing agent. The dosage form has the same sertraline release profile as the first aspect of the invention.

In a third aspect of the invention, the water-swallowable composition contains substantially no osmotically effective agent. The sertraline-containing composition comprises sertraline and a polymeric entraining agent. The dosage form has the same sertraline release profile as the first aspect of the invention.

In a fourth aspect of the invention, the sertraline-containing composition comprises sertraline and a polymeric entraining agent. The coating is a hydrophilic cellulosic polymeric coating that is porous. The dosage form has the same sertraline release profile as the first aspect of the invention.

In a fifth aspect of the invention, the dosage form has an extended sertraline release profile. The dosage form is like that of the first aspect of the invention mentioned above, except that the dosage form delivers less than about 25 wt% of sertraline to the use environment by the second hour after introduction of the dosage form to the use environment, and delivers at least about 40 wt% by the eighth hour and delivers at least about 25 wt% from the eighth to the twenty-fourth hour. Thus, the dosage form releases sertraline to the use environment at an average rate of from about 3 to about 13 wt% per hour from the second to the eighth hour. At least a portion of the sertraline is delivered such that improved absorption in the lower GI tract is observed.

In a sixth aspect of the invention, sertraline is present in the form of an amorphous dispersion.

In a seventh aspect of the invention, the sertraline-containing composition contains sertraline,

051720-1225

197

PEO, and a binder. The sertraline-containing composition is wet-granulated using a mixture of a lower alcohol and water.

5 In an eighth aspect of the invention, the sertraline-containing composition comprises sertraline, an entraining polymer, and a concentrationenhancing polymer. The dosage form provides a maximum concentration of sertraline in a use environment that is at least 1.25-fold higher than the equilibrium
10 concentration of sertraline in the use environment provided by a control dosage form, and a concentration of sertraline in the use environment that exceeds the equilibrium concentration for a longer time than a concentration provided by the control dosage form exceeds
15 said equilibrium concentration, where the control dosage form is free from the concentration-enhancing polymer and comprises an equivalent quantity of sertraline. The dosage form provides an elevated sertraline concentration above the equilibrium concentration relative to the
20 control dosage form for at least 15 minutes, and more preferably for longer than 30 minutes.

A ninth aspect of the invention comprises a method of treating a disorder in a patient that is susceptible to treatment by administering a therapeutic
25 amount of sertraline, comprising introducing a sertraline-containing dosage form of the invention to an environment of use in the patient.

The various aspects of the present invention have one or more of the following advantages. The dosage
30 forms of the present invention release sertraline at certain rates and amounts so as to reduce the incidence or severity of side effects resulting from the delivery of excessive sertraline to the stomach. In addition, the dosage forms either deliver a large fraction of the total
35 sertraline dose prior to entry of the dosage form into the colon, or enhance the absorption of sertraline from the large intestine or colon by increasing the

50173-00-122399

193 F

concentration of dissolved sertraline. The dosage forms are also capable of delivering relatively high doses of sertraline while minimizing the amounts of other materials needed for controlled release, thus minimizing tablet size and weight. The dosage forms are also capable of delivering greater amounts of drug to the desired environment of use, resulting in less residual drug than is the case with conventional dosage forms. In addition, the dosage forms are capable of higher drug loadings compared to conventional compositions of poorly soluble, hydrophobic drugs.

The present invention also allows for the control of the time lag in the delivery of sertraline. Thus, where sertraline is desired to be almost completely released prior to entering the colon, the dosage forms may begin releasing sertraline to the use environment soon after introduction to the use environment. This allows the achievement of high bioavailability while still keeping the amount of sertraline released to the stomach sufficiently low that adverse GI side effects are generally avoided. Alternatively, where the concentration of dissolved sertraline is improved at high pH, the dosage forms are capable of delaying release of sertraline so as to minimize the amount of sertraline released into the stomach and also extend the absorption time to achieve more constant sertraline blood levels.

In addition, the present invention prevents or retards the decomposition of sertraline during storage of the sertraline controlled-release dosage form.

The foregoing and other objectives, features, and advantages of the invention will be more readily understood upon consideration of the following detailed description of the invention, taken in conjunction with the accompanying drawings.

6017208-122399

194 ~~E~~

BRIEF DESCRIPTION OF THE SEVERAL VIEWS OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a schematic cross section of an exemplary dosage form of the present invention.

FIG. 2 is a schematic cross section of an exemplary dosage form illustrating the phenomenon designated as "crowning."

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a controlled release dosage form that is specifically designed to provide controlled release by a mechanism not dependent primarily on the drug diffusion rate. Referring now to the drawings wherein like numerals refer to the same elements, FIG. 1 shows a dosage form 10 having a core 12 comprised of a sertraline-containing composition 14 and a water-swellaable composition 16. The drug-containing composition and the water-swellaable composition occupy separate regions in the core 12. By "separate regions" is meant that the two compositions occupy separate volumes, such that the two are not substantially mixed together. Of course, a small amount of intermixing of the compositions may occur where the compositions come in contact with each other, for example, at the interface between the two layers. A coating 18 surrounds the core 12 and is water-permeable, water-insoluble and has one or more delivery ports 20 therethrough. In use, the core 12 imbibes water through the coating 18 from the environment of use such as the gastrointestinal tract. The imbibed water causes the water-swellaable composition 16 to swell, thereby increasing the pressure within the core 12. The imbibed water also causes the sertraline-containing composition to increase its fluidity. The pressure difference between the core 12 and the environment of use drives the delivery of the fluidized sertraline-containing composition 14. Because the coating 18 remains intact, the sertraline-containing composition 14 is extruded out of the core 12 through the delivery

50172-08-122399

195

port(s) 20 into the environment of use. Because the water-swellable composition 16 contains no sertraline, almost all of the sertraline is extruded through the delivery port(s) 20, as the water-swellable composition swells, leaving very little residual drug.

The dosage form of the present invention delivers the sertraline to an environment of use primarily by "extrusion" rather than primarily by diffusion of drug out of the dosage form. The term "extrusion" as used herein is intended to convey an expulsion or forcing out of some or all of the drug through the coating by hydrostatic forces, to be distinguished from delivery by a diffusion mechanism or by erosion of the mass of the device. The sertraline may be delivered by extrusion either in the form of a suspension of solids in aqueous solution or the sertraline may be in solution, to the extent dissolution has taken place in the core 12. Sertraline is released to the environment of use as a result of the influx of water into the core and the resulting extrusion of sertraline entrained within an entraining polymer through one or more delivery ports or pores in the coating.

Reference to the "release" of sertraline as used herein means (1) transport of sertraline from the interior of the dosage form to its exterior such that it contacts the fluid within a mammal's gastrointestinal (GI) tract following ingestion or (2) transport of sertraline from the interior of the dosage form to its exterior such that it contacts an *in vitro* test medium for evaluation of the dosage form by an *in vitro* test as described below. Reference to a "use environment" or "environment of use" can thus be either to *in vivo* GI fluids or to *in vitro* test medium. "Introduction" to a use environment includes either by ingestion or swallowing, where the use environment is *in vivo*, or

6017200-122300

being placed in a test medium where the use environment is *in vitro*.

RELEASE CHARACTERISTICS

5 The key to the present invention is the delivery of sertraline to a use environment at specific amounts and times to minimize side effects and maximize absorption within the body. The dosage forms provide sertraline release profiles that meet the following
10 criteria.

 First, the dosage forms reduce side effects from sertraline released into the stomach by releasing relatively small amounts of sertraline into the stomach. At the same time, to maximize bioavailability and
15 maintain sertraline blood levels within the desired range, it is often desirable to release a portion of the sertraline in the stomach.

 Second, the dosage forms release sertraline so that a sufficient amount may be absorbed. Because the
20 solubility of sertraline steadily decreases as it proceeds down the GI tract toward the colon due to the gradual increase in pH from a value of near 6 to 6.5 in the duodenum to a value of 7.5 or more in the colon, when sertraline is released as relatively large crystals of
25 its relatively low solubility hydrochloride salt, the release is substantially complete by the time the dosage form reaches the lower portion of the colon; this typically occurs 6 to 12 hours after ingestion. Alternatively, at least a portion of the sertraline is
30 delivered such that improved absorption is observed in the lower GI tract by increasing the concentration of dissolved sertraline in the colon. This increased dissolved sertraline concentration is achieved by
(1) increasing the local solubility of sertraline by
35 co-delivery of solubilizers, such as an organic acid,
(2) increasing the dissolution rate, such as by delivery of sertraline salts with a reduced particle size, (3) use

SECRET - 12339

195/96

of a high-solubility salt form, (4) delivery of the sertraline as a solid amorphous dispersion, (5) by co-delivery of a concentration-enhancing polymer, or (6) combinations thereof.

5 Third, sertraline is released at a substantially constant rate.

Finally, the dosage forms deliver a substantial amount of the sertraline incorporated into the dosage form, leaving a relatively small residual amount of the
10 drug within the core after 24 hours.

The dosage forms of the present invention provide one of two drug release profiles.

In a first profile, sertraline is released to a use environment at an average rate of from 4.5 to 10 wt%
15 per hour from the second to the twelfth hour, less than about 25 wt% of sertraline during the first 2 hours and at least 70 wt%, preferably 80 wt%, more preferably 90 wt%, most preferably 95 wt%, by the twelfth hour. Thus, most of the sertraline is released prior to
20 reaching the colon, yet only a relatively small portion is released into the stomach. To minimize side effects at high sertraline doses, it may be preferable in some cases for the dosage form to release less than 15 wt% of sertraline during the first 2 hours after introduction to
25 the use environment.

In one embodiment, a dosage form having the first release profile releases sertraline relatively quickly into the use environment, such that the dosage form exhibits little or no lag time. Preferably, the
30 dosage form releases at least 5 wt%, preferably 10 wt%, more preferably 15 wt% of sertraline within the first two hours after introduction of the dosage form to the use environment. When the use environment is the human GI tract, by quickly beginning the release of sertraline,
35 the dosage form increases the total amount of time that sertraline is present in the portion of the GI tract where absorption of sertraline is most rapid, with the

SECRET - BOSTON

1992

1198

results of increased absorption and greater bioavailability. This may be accomplished, for example, by placing a sertraline-containing, immediate release coating over the water-permeable, water-insoluble coating.

In a second release profile, referred to as an "extended release profile," delivery of sertraline is sustained over a longer time period in order to maintain sertraline blood levels at a desired level for a longer time period. In this extended release profile, the dosage form releases less than about 25 wt% during the first 2 hours after introduction of the dosage form to the use environment and at least about 40 wt% by the eighth hour and at least about 25 wt% from the eighth to the twenty-fourth hour. However, because a significant fraction of the sertraline is released within the colon where sertraline solubility and therefore absorption rate is relatively low, the concentration of dissolved sertraline may be temporarily improved sufficiently to improve absorption through one or more of the following methods: (1) delivery of solubilizers such as organic acids, (2) increasing dissolution rate by utilizing sertraline salts that have a reduced particle size, (3) the use of highly soluble salt forms of sertraline, (4) delivery of sertraline in the form of an amorphous dispersion containing sertraline, (5) by co-delivery of a concentration-enhancing polymer, or (6) combinations thereof. In some cases it may be preferable for such extended release profile dosage forms to release less than 15 wt% of sertraline during the first 2 hours after introduction into the use environment.

For both of these release profiles, it is important that the dosage form release a substantial portion of sertraline originally present in the tablet core to the use environment with minimal residual drug remaining in the dosage form after 24 hours. The dosage forms of the present invention following the first

release profile release at least 80 wt% of sertraline, preferably at least 90 wt%, and more preferably at least 95 wt% of sertraline to the use environment within 12 hours after introduction of the dosage form to the use environment. The dosage forms of the present invention following the extended release profile release at least 80 wt%, preferably at least 90 wt%, and more preferably at least 95 wt% of sertraline to the use environment within 24 hours after introduction of the dosage form to the use environment.

An *in vitro* test may be used to determine whether a dosage form provides a release profile within the scope of the present invention. Two types of *in vitro* tests may be used, a residual test and a direct test, although other conventional tests known in the art used to measure drug release may also be used.

In the residual test, the dosage form is first placed into a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 mL of a buffer solution simulating gastric fluid (10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 2.0, 261 mOsm/kg) for 2 hours, then removed, rinsed with deionized water, and transferred to a stirred flask containing 900 mL of a buffer solution simulating the contents of the small intestine (6 mM KH_2PO_4 , 64 mM KCl, 35 mM NaCl, pH 7.2, 210 mOsm/kg). In both flasks the dosage form is placed in a wire support to keep the tablet off of the bottom of the flask, so that all surfaces are exposed to the solution and the solutions are stirred using paddles that rotate at 50 revolutions per minute. At each time interval, a single tablet is removed from the solution and placed in 100 mLs of a recovery solution (50/50 wt/wt ethanol/water, pH 3), and stirred vigorously at ambient temperature overnight in a flask, stirring to dissolve the drug remaining in the tablet. Samples of the recovery solution containing the dissolved drug are filtered using a Gelman nylon Acrodisc® 13, 0.45 μm pore size, and placed in an HPLC vial and capped. Residual

60172218 122399

199

drug is analyzed by HPLC using a Phenomenex Ultracarb 5 ODS 20 column. The mobile phase consists of 35 vol.% TEA-acetate buffer (3.48 mL triethanolamine and 2.86 mL glacial acetic acid in 1 L HPLC-grade H₂O) in acetonitrile. Drug concentration is calculated by comparing UV absorbance at 230 nm to the absorbance of sertraline controls. The amount remaining in the tablets is subtracted from the total drug originally in the tablet to obtain the amount released at each time interval.

In the direct test, samples of the dosage form are placed into a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 mL of a receptor solution. The receptor solution is either USP sodium acetate buffer (27 mM acetic acid and 36 mM sodium acetate, pH 4.5) or 88 mM NaCl. Samples are taken at periodic intervals using a VanKel VK8000 autosampling dissoette with automatic receptor solution replacement. Tablets are placed in a wire support as above, paddle height is adjusted, and the dissoette flasks stirred at 50 rpm at 37°C. Periodically, the autosampler removes a sample of the receptor solution, and the concentration of sertraline in the receptor solution is analyzed directly by HPLC using the procedure outlined above. Since the drug is usually extruded from the dosage form as a suspension in an entraining polymer, there is often a time lag between when the drug is released and when it is dissolved in the test media, and thus, measured in the direct test. This time lag depends on the solubility of the drug, the test media, and the ingredients of the drug-containing composition, but typically is on the order of 30 to 90 minutes. Accordingly, results of the direct test tend to underestimate the amount of sertraline actually released.

Alternatively, an *in vivo* test may be used to determine whether a dosage form provides a release profile within the scope of the present invention.

SECRET - 80224709

101

Dosage forms are dosed to a group of humans, dogs or other suitable mammals and dosage form release and drug absorption is monitored either by (1) periodically withdrawing blood and measuring the serum or plasma concentration of drug or (2) measuring the amount of drug remaining in the dosage form (residual drug) following its exit from the anus or (3) both (1) and (2). In the second method, residual drug is measured by recovering the tablet upon exit from the anus of the test subject and measuring the amount of sertraline remaining in the dosage form using the same procedure described above for the *in vitro* residual test. The difference between the amount of sertraline in the original dosage form and the amount of residual sertraline is a measure of the amount of sertraline released during the mouth-to-anus transit time. This test has limited utility since it provides only a single sertraline release time point but is useful in demonstrating the correlation between *in vitro* and *in vivo* release.

In the first *in vivo* method, the serum or plasma drug concentration is plotted along the ordinate (y-axis) against the blood sample time along the abscissa (x-axis). It is assumed that the sertraline absorption rate is proportional to the concentration of unabsorbed sertraline multiplied by its absorption rate constant (K_a) and that sertraline is removed or "cleared" from the blood stream at a rate proportional to its clearance rate constant (K_c). Treatment of the data in this manner yields an apparent sertraline release profile. This procedure is described in Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics," ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc. (1986). It should be noted that such a procedure tends to underestimate the amount of sertraline released, particularly at later time points because much of the sertraline released from the dosage form may remain undissolved in the lower GI tract where the pH is high

6017200-122309

and the sertraline solubility is low. Therefore, the *in vitro* tests previously described are preferred for determining whether the release profile of a dosage form is within the scope of the present invention.

5 However, in the case of dosage forms with an extended sertraline release profile, an *in vivo* test is desirable to demonstrate that at least a portion of the sertraline is delivered such that improved absorption in the lower GI tract is observed.

10 An *in vivo* test, such as a crossover study, may be used to determine whether a dosage form provides improved absorption in the lower GI tract. In an *in vivo* crossover study a "test dosage form" that displays in an *in vitro* test an extended release profile is dosed to
15 half a group of 12 or more humans and, after an appropriate washout period (e.g., one week) the same subjects are dosed with a "control dosage form" that displays a similar *in vitro* sertraline release profile as the "test dosage form." The sertraline-containing
20 composition in the control dosage form consists of crystalline sertraline hydrochloride of a standard 10 μ m average particle size having substantially no solubilizer such as organic acid present in the control dosage form. The other half of the group is dosed with the control
25 dosage form first, followed by the test dosage form. The bioavailability is measured as the area under the curve (AUC) determined for each group. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the serum or plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against
30 time along the abscissa (x-axis). Generally, the values for AUC represent a number of values taken from all of the subjects in a patient test population and are, therefore, mean values averaged over the entire test population. By measuring the AUC for a population to
35 which the test composition has been administered and comparing it with the AUC for the same population to

50172-13-12239

202

which the control has been administered, the test composition can be evaluated. The determination of AUCs is a well-known procedure and is described, for example, in the same Welling ACS Monograph mentioned above. A test dosage form is considered to provide improved absorption in the GI tract if the average AUC for the time period from about the fifth hour to about the twenty-fourth hour following ingestion of the dosage form is at least 20% higher than the same average AUC value for the control dosage form.

SERTRALINE-CONTAINING COMPOSITION

With reference to FIG. 1, the sertraline-containing composition 14 of the drug dosage form 10 includes at least sertraline, and includes at least an entraining water-swellable polymer and preferably additional excipients. In one aspect of the present invention, sertraline is employed in the form of its pharmaceutically acceptable crystalline salts, and may be in anhydrous or hydrated form. For convenience and consistency, reference herein to "sertraline" in terms of either therapeutic amounts or in release rates is to active sertraline, abbreviated as "mgA," i.e., the non-salt, non-hydrated free base having a molecular weight of 306.2 g/mol. Amounts in mgA can conveniently be converted to equivalent weights for whatever salt form is desired, as previously described. Preferably, the dosage form contains at least 20 mgA of sertraline. Because the desired dose may be higher, the sertraline-containing composition may contain as much as 200 mgA of sertraline. Generally, sertraline will make up at least 20 wt%, preferably 30 wt%, and more preferably 40 wt% of the sertraline-containing composition.

In one preferred embodiment, sertraline is present as a crystalline salt of the drug. It has been found that the neutral or free base form of sertraline is more reactive, being particularly prone to oxidation

204

relative to its protonated salt form. To maintain the drug as completely as possible in its protonated form, it has been found that it is preferable, when using a pure drug form, that it be kept in its crystalline state
5 rather than in its non-crystalline or amorphous state. It has also been found that of the various pharmaceutically acceptable salts of sertraline, the hydrochloride salt is the most stable. However, other salt forms may be used as long as care is taken in
10 choosing other excipients and in choosing processing conditions.

Some salt forms of sertraline are capable of forming more than one crystal structure, known as polymorphs. See, for example, U.S. Patent No. 5,248,699,
15 the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference. It has been found that different polymorphs may have different aqueous solubilities, and thus may provide different degrees of bioavailability. Different polymorphs may also have different optimum
20 humidity and storage conditions. In order to maintain consistent dosing, it is preferred that the dosage form comprise a single polymorph, so that the bioavailability from dosage form to dosage form remains essentially constant. While a single polymorph is desired,
25 nevertheless as a practical matter, other polymorphs are often present in small amounts. Accordingly, it is preferred that at least 95 wt% of sertraline is present as a single polymorph. To obtain maximum chemical stability, it has been found that the crystalline HCl
30 salt of sertraline is preferred. However, in some cases, to improve sertraline dissolution and absorption to obtain high bioavailability, particularly in the colon, other higher-solubility crystalline salt forms may be preferred. Acceptable alternative salt forms include
35 sertraline lactate, sertraline acetate and sertraline aspartate.

SECRET - 122399

205

In an alternative embodiment, sertraline is present in the form of an amorphous solid dispersion, meaning that sertraline is dispersed in a polymer so that a major portion of sertraline is in a substantially amorphous or non-crystalline state, and its non-crystalline nature is demonstrable by X-ray diffraction analysis or by differential scanning calorimetry. The dispersion may contain from about 5 to 90 wt% sertraline, preferably 20 to 70 wt%, most preferably 25 to 55 wt%. The polymer is aqueous-soluble and inert, and is preferably concentration-enhancing. Suitable polymers and methods of making solid amorphous dispersions are disclosed in commonly assigned provisional patent application Serial Nos. 60/119,406 and 60/119,400, both filed February 10, 1999, now U.S. Patent Nos. _____ and _____, respectively, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference. The concentration-enhancing polymer used to form the dispersion may be selected from the group consisting of ionizable and non-ionizable cellulosics, and vinyl polymers and copolymers having substituents selected from the group consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido. Due to the need to keep the sertraline in its protonated form to retain good stability, preferred polymers are those that are acidic in nature.

In particular, polymers that have carboxylic acid functionality in their protonated forms are preferred. Specific preferred polymers are hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP) and cellulose acetate trimellitate (CAT). In addition, to keep the chemical environment of the sertraline highly acidic, it may be desirable to include an acidic excipient such as citric acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, phosphoric acid, or hydrochloric acid in the sertraline amorphous solid dispersion.

5017200-122395

206

When present in crystalline form, sertraline may be present in average particle sizes up to about 50 μm . Preferably, sertraline is micronized using a jet mill or other device known in the art, to have smaller average particle sizes on the order of less than about 5 μm . In addition, surfactants, polymers or other substances known in the art may be added during the milling process to aid in reducing the particle size of sertraline and, in particular, preventing aggregation of sertraline particles. It is believed that such small average particle sizes may enhance the bioavailability of sertraline by improving its dissolution rate. This is particularly useful in enhancing drug absorption in the colon where a release profile is used in which a substantial amount of drug (typically 20 to 50 wt%) is released 5 hours or more following ingestion.

In a preferred embodiment, sertraline is present in a highly soluble salt form. As used herein, a "highly soluble salt form" of sertraline shows improved aqueous solubility relative to sertraline HCl. Because these salt forms provide greater aqueous solubility of sertraline compared with the HCl salt form, such salt forms may show improved *in vitro* dissolution, and are also expected to show improved *in vivo* dissolution. Although the high pH and high chloride content of GI fluids may result in such sertraline salts converting *in vivo* to the free-base or HCl salt forms of sertraline, use of high-solubility salts are expected to maintain, at least temporarily, a somewhat higher average drug concentration and therefore should show improved bioavailability relative to sertraline HCl. Highly soluble salt forms of sertraline include acetate, lactate and aspartate salts.

The sertraline-containing composition must contain various other excipients that are required in order to obtain a dosage form that meets all of the

50172-8-122399

107

requirements set out herein. In particular, due to the low solubility, high hydrophobicity, and high reactivity of sertraline relative to most drugs, the type and amount of such excipients must be chosen carefully.

5 The sertraline-containing composition must include an entraining agent in the form of a water-swallowable polymer. Such water-swallowable polymers are often referred to in the pharmaceutical arts as an "osmopolymer" or a "hydrogel." The entraining agent
10 suspends or entrains the drug so as to aid in the delivery of the drug through the delivery port(s) 20 to the environment of use. While not wishing to be bound by any particular theory, it is believed that upon the imbibition of water into the dosage form, the entraining agent has enough viscosity to allow it to suspend or
15 entrain the drug, while at the same time remaining sufficiently fluid to allow the entraining agent to pass through the delivery port(s) 20 along with the drug. The amount of the entraining agent present in the sertraline-containing composition may range from about 20 wt% to
20 about 80 wt% of the sertraline-containing composition. The entraining agent may be a single material or a mixture of materials. Non-crosslinked PEO may be used as the entraining agent. Other suitable entraining agents
25 include hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methylcellulose (MC), hydroxyethyl cellulose (HEC) and polyvinyl pyrrolidone (PVP), as well as mixtures of these polymers with PEO.

30 The choice of the molecular weight for the PEO depends in part on whether the PEO makes up the bulk of the non-sertraline portion of the sertraline-containing composition, or whether significant amounts of other low-molecular weight water-soluble excipients are
35 included; that is, the PEO molecular weight choice depends on the fraction of the sertraline-containing composition that is PEO. This is critical in order for

50172 122399

the sertraline-containing composition, upon delivery to the use environment, to rapidly imbibe water and become sufficiently fluid that it may be delivered to the use environment. Should the sertraline-containing composition not become fluid rapidly, the dosage form can swell and rupture the coating that surrounds the core, potentially causing failure of the dosage form. This is particularly a problem with sertraline because high-permeability coatings are desired which are often thin and weak relative to low-permeability coatings. Because sertraline is poorly aqueous-soluble and hydrophobic, it tends to remain in the crystalline form while water is imbibed into the dosage form. Accordingly, the remaining materials in the sertraline-containing composition must become sufficiently fluid to allow the sertraline-containing composition to exit the port 20 before the coating 18 bursts. Where the excipients of the sertraline-containing composition are primarily PEO (e.g., PEO makes up about 60 wt% or more of the non-sertraline components of the sertraline-containing composition), it is generally preferred that the PEO have an average molecular weight of from about 100,000 to 300,000 daltons. (As used herein and in the claims, reference to molecular weights of polymers should be taken to mean average molecular weights.) In general, when the particle size of the granules that make up the sertraline-containing layer are small, typically less than about 300 μm , a PEO molecular weight of about 200,000 daltons yields excellent results. However, when a significant fraction of the granules exceeds a diameter of about 425 μm , it has been found that use of a higher molecular weight is preferred, preferably 300,000; this molecular weight PEO is fluid enough to allow the sertraline-containing composition to exit the port 20 and release it to the environment of use, but has a high enough viscosity to entrain the sertraline.

209

Alternatively, another embodiment of the present invention uses a higher molecular weight of PEO from about 500,000 to 800,000 daltons at a lower fraction of the non-sertraline excipients, a portion of the PEO being replaced with a fluidizing agent. Ordinarily, when PEO makes up about 60 wt% or more of the non-sertraline components of the sertraline-containing composition, PEO having a molecular weight of 500,000 daltons or more makes the sertraline-containing layer too viscous, and can result in a rupture of the coating or at least in a delay of the release of sertraline. However, it has been found that such higher molecular weight PEO is preferred when the non-sertraline components of the sertraline-containing composition comprise less than about 60 wt% PEO and also contain a fluidizing agent. When using a higher molecular weight PEO, the amount of fluidizing agent present in the sertraline-containing composition may range from about 5 to about 50 wt%, preferably 10 to 30 wt% of the sertraline-containing composition.

Preferred fluidizing agents are low molecular weight, water-soluble solutes such as non-reducing sugars and organic acids with aqueous solubilities of 30 mg/mL or greater. Where the fluidizing agent is a sugar, the sugar must be non-reducing due to the high reactivity of sertraline, which has been found to degrade by reacting with reducing sugars such as fructose or glucose. Thus, in order to prevent such degradation, non-reducing sugars should be chosen. Suitable non-reducing sugars include xylitol, mannitol, sorbitol, and maltitol. Exemplary salts useful as a fluidizing agent include sodium chloride, sodium lactate and sodium acetate; however, non-chloride salts are preferred. Exemplary organic acids useful as a fluidizing agent include adipic acid, citric acid, malic acid, succinic acid and tartaric acid.

The presence of the fluidizing agent, along with a relatively low level of higher molecular weight PEO (e.g., about 500,000 to about 800,000 daltons) allows

50172-122399

the sertraline-containing composition to rapidly reach a low viscosity upon imbibition of water in the use environment. Surprisingly, this combination of higher molecular weight PEO and a fluidizing agent has numerous advantages: (1) delivery of sertraline begins quickly, i.e., the time lag is short, (2) the build-up of pressure in the tablet is reduced, allowing thinner, more permeable coatings to be reliably used, and (3) inclusion of a non-reducing sugar and PEO yields a sertraline-containing layer with improved tableting and flow properties. In particular such compositions tend to diminish "crowning," a problem discussed below. In addition, it has been found that such an embodiment is capable of delivering relatively high amounts of sertraline to a use environment. For example, it has been shown that for such dosage forms, sertraline salts may make up about 28 wt% of the tablet core and still deliver more than about 88 wt% of the sertraline within 12 hours.

The PEO may be screened in order to provide a more uniform range of particle sizes. Generally, a narrower particle size distribution will lead to better flow characteristics for the material. This is important when manufacturing mass quantities of tablets, since better flow characteristics will allow for higher rates of production and higher manufacturing yield.

The sertraline-containing composition may also contain other water-swellaable polymers. For example, the sertraline-containing composition may contain relatively small amounts of water-swellaable polymers that greatly expand in the presence of water. Such water-swellaable polymers include sodium starch glycolate, sold under the trade name EXPLOTAB, and croscarmellose sodium, sold under the trade name AC-DI-SOL. Such polymers may be present in amounts ranging from 0 wt% to 10 wt% of the sertraline-containing composition.

60172-18-122399

211 7

The sertraline-containing composition may optionally include osmotically effective solutes, often referred to as "osmogens" or "osmagents." The amount of osmagent present in the drug-containing composition may range from about 0 wt% to about 50 wt%, preferably 10 wt% to 30 wt% of the sertraline-containing composition. Typical classes of suitable osmagents are water-soluble salts, sugars, organic acids, and other low-molecular-weight organic compounds that are capable of imbibing water to thereby create an osmotic pressure gradient across the barrier of the surrounding coating. Typical useful salts include magnesium sulfate, magnesium chloride, calcium chloride, sodium chloride, lithium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, sodium sulfite, lithium sulfate, potassium chloride, and sodium sulfate. Conventionally, chloride salts such as sodium chloride are utilized as osmagents. However, it is preferred to avoid the use of chloride salts, because chloride depresses the solubility of sertraline. As discussed above, the choice of suitable sugars is restricted due to the reactivity of sertraline.

5017003 "122399

The sertraline-containing composition 14 may further include solubility-enhancing agents or solubilizers that promote the aqueous solubility of the drug, present in an amount ranging from about 0 to about 30 wt% of the sertraline-containing composition. Solubilizers useful with sertraline include organic acids and organic acid salts, partial glycerides, i.e., less than fully esterified derivatives of glycerin, including glycerides, monoglycerides, diglycerides, glyceride derivatives, polyethylene glycol esters, polypropylene glycol esters, polyhydric alcohol esters, polyoxyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene sorbitan esters, and carbonate salts. Such solubilizers are disclosed more fully in commonly assigned pending patent application PCT Publication No. 99/01120, U.S. patent application No. 60/051,414, now U.S. Patent No. _____,

2127

the disclosure of which is incorporated herein by reference.

5 A preferred class of solubilizers is organic acids. Since sertraline is a base which is solubilized by protonation, and since its solubility in an aqueous environment of pH 5 or higher is reduced, and reaches an extremely low value by pH 7.5 (as in the colon), it is believed that addition of an organic acid to the dosage form for delivery to the use environment with sertraline
10 assists in solubilization and hence absorption of sertraline. Even a slight decrease in the pH of the aqueous solution at high pH results in dramatic increases in the solubility of sertraline. In addition to simply lowering the pH, the presence of organic acids and their
15 conjugate bases also raises the solubility at a given pH if the conjugate base salt of sertraline has a higher solubility than sertraline chloride. Organic acids can also promote stability during storage prior to introduction to a use environment due to their tendency
20 to maintain sertraline in a protonated state.

There are a variety of factors to consider when choosing an appropriate organic acid for use as a solubilizer with sertraline in a bi-layer dosage form. The acid should not interact adversely with sertraline,
25 should have high water solubility, should provide good manufacturing properties to aid tableting, and should form a sertraline salt that has a high solubility relative to sertraline chloride. In addition, in order to lower the pH of the use environment, it is desired
30 that the acid have a high number of equivalents of acid per gram. This is especially important in the dosage forms of the present invention where the mass of each excipient must be kept at a minimum.

Accordingly, it has been found that a preferred
35 subset of organic acids meeting such criteria consists of citric, succinic, fumaric, adipic, malic and tartaric acids. The table below gives properties of these organic

50172-13-122399

213 23

acids. Of these, fumaric and succinic are especially preferred when a high ratio of equivalents of acid per gram is desired. In addition, citric, malic, and tartaric acid have the advantage of extremely high water solubility and high osmotic pressure. Succinic acid offers a combination of both moderate solubility and a high acid equivalent per gram value.

Thus, the use of a highly soluble organic acid as solubilizer serves multiple purposes: it improves the solubility of sertraline, particularly when the use environment is at a pH above about 5 to 6; it provides an osmotic pressure differential; it makes the sertraline-containing composition more hydrophilic so that it readily wets; and it acts as a fluidizing agent, lowering the viscosity of the sertraline-containing composition rapidly. Since multiple functions are achievable with this single component, additional space is available for sertraline within the sertraline-containing composition.

Properties of Organic Acid Solubilizing Agents

Organic Acid	Acid Equivalents (mEq/g)	Water Solubility (mg/mL)
Fumaric	17.2	11
Succinic	16.9	110
Citric	15.6	>2000
Malic	14.9	1750
Adipic	13.7	45
Tartaric	13.3	1560

In a preferred embodiment, when sertraline is present as a highly soluble salt form or when a solubilizer is included in the sertraline-containing composition, the sertraline-containing composition also includes a concentration-enhancing polymer. The inventors have found that the initially enhanced

SECRET 122399

219 #

concentration of sertraline in solution provided by the highly soluble salt form or by the use of a solubilizer can be maintained by retarding precipitation or conversion of sertraline to a lower solubility form through the use of a concentration-enhancing polymer. This effect may be obtained by simply mixing the concentration-enhanced polymer with the drug. The concentration-enhancing polymer may be present in the sertraline-containing composition in an amount such that the maximum concentration of sertraline in a use environment is at least 1.25-fold higher than the equilibrium concentration of sertraline in the use environment provided by a control dosage form that is free from the concentration-enhancing polymer and comprises an equivalent quantity of sertraline. Thus, for example, where the control provides an equilibrium concentration of 1 mg/mL, the dosage form which includes a concentration-enhancing polymer provides a maximum concentration of at least 1.25 mg/mL. In addition, the concentration-enhancing polymer maintains the concentration of sertraline in the use environment above the equilibrium concentration for a longer period of time than a control dosage form comprising an equivalent quantity of sertraline but that is free from concentration enhancing polymer. In most cases, it is preferred that the weight ratio of sertraline to concentration-enhancing polymer be greater than 0.05 and less than 2.5.

The concentration-enhancing polymer should be inert in the sense that it does not chemically react with sertraline in an adverse manner, and should have at least some solubility in aqueous solution at the physiologically relevant pHs of 1 to 8. Almost any neutral or ionizable polymer that has an aqueous solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range 1-8 is suitable. Suitable concentration-enhancing polymers include ionizable and non-ionizable

501708-1229

2157

cellulosic polymers, such as cellulose esters, cellulose
ethers, and cellulose esters/ethers; and vinyl polymers
and copolymers having substituents selected from the
group consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and
5 cyclicamido, such as polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl
alcohol, copolymers of polyvinyl pyrrolidone and
polyvinyl acetate. Particularly preferred polymers
include HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP, CAT, and PVP.
Concentration-enhancing polymers are discussed in
10 commonly assigned pending U.S. provisional patent
application No. _____, titled "Pharmaceutical
Compositions Providing Enhanced Drug Concentrations" filed
concurrently herewith, the relevant portions of which are
herein incorporated by reference.

15 The sertraline-containing composition may also
include an antioxidant in an amount ranging from 0 to
1 wt% of the sertraline-containing composition.
Surprisingly, it has been found that sertraline in the
presence of PEO reacts and decomposes over time. The
20 mechanism has been determined to involve the oxidation of
PEO. As PEO is oxidized, peroxides are formed that react
with sertraline. Indeed, many PEO products, such as
those manufactured by Union Carbide Corporation, contain
antioxidants to improve stability. However, the
25 antioxidants included in these products are often
volatile and are removed or deactivated while
manufacturing the dosage form so that peroxides still
build up to an unacceptable level. Accordingly, an
antioxidant in addition to any that may be present in the
30 PEO is preferably included within the sertraline-
containing composition to prevent the oxidation of PEO,
which in turn prevents the chemical breakdown of
sertraline by minimizing peroxide reactions therewith.
Suitable antioxidants include butylated hydroxy toluene
35 (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), vitamin E and
ascorbyl palmitate. Note that in some formulations,
antioxidants such as BHT can lead to discoloration of the

SECRET - 122399

216

dosage form. In these cases, the amount of antioxidant used should be minimized so as to prevent discoloration.

Finally, the sertraline-containing composition may also include other conventional excipients known to be useful in the pharmaceutical arts, such as those that promote stability, tableting or processing of the dosage form. Such excipients may include fillers, binders, tableting aids and lubricants. Exemplary binders include HPC, HPMC, MC, HEC and PVP. Exemplary tableting aids include microcrystalline cellulose. Exemplary lubricants include metallic salts of acids such as aluminum stearate, calcium stearate, magnesium stearate, sodium stearate, and zinc stearate.

The amounts of the various excipients are chosen as required to allow satisfactory release of sertraline from the dosage form. Sertraline may comprise from about 20 to about 80 wt% of the sertraline-containing composition, but preferably comprises between about 30 and about 70 wt%, and most preferably comprises from about 40 to about 60 wt%. Because a small dosage form is desired, particularly when the sertraline dose is high, higher amounts of sertraline are preferred. However, above about 55 wt% sertraline the drug release profile of the dosage form may be compromised. The water-swellaable polymer(s) may take up nearly the remainder of the sertraline-containing composition, and may comprise from about 25 to about 99 wt% of the non-sertraline material in the sertraline-containing layer. However, when other water-soluble components such as fluidizing agents, solubilizers, and/or concentration-enhancing polymers are present the water-swellaable polymer(s) may comprise only about 25 to about 60 wt% of the non-sertraline components of the sertraline-containing layer. Amounts of the various excipients are as discussed above.

The sertraline, water-swellaable polymer(s), and other excipients are mixed together to form a homogeneous

66224-08-122399

2197

mixture. It has been found that direct blending of ingredients, that is, without prior granulation, yields a mixture with poor flow and poor uniformity. Such properties make mass production of tablets difficult.

5 Thus, granulation of at least a portion of the drug layer materials is preferred. In addition, it has been determined that dry granulation via roller compaction followed by milling yields a product that has poor flow and compression properties. Accordingly, wet-granulation
10 is preferably used to prepare at least a portion of the sertraline-containing composition prior to compression. Such granulating processes preferably incorporate a binder such as HPC, HPMC, MC, HEC or PVP.

The solvent used in connection with wet
15 granulation must be chosen with care. Because neutral, (e.g., the free-base form of sertraline) or amorphous sertraline is very reactive, it is desired to maintain sertraline in the crystalline salt form. Accordingly, a solvent must be chosen which minimizes dissolution of
20 sertraline to prevent it from dissolving and then precipitating as reactive forms of sertraline. Another reason for maintaining the crystalline form of sertraline during granulation is to prevent the formation of multiple polymorphs. Nevertheless, the solvent must be
25 capable of dissolving, or at least swelling, at least a portion of the other excipients, particularly the binder, such as HPC or HPMC. It has been found that the preferred solvent choice for wet granulation is water or a mixture of alcohols and water. The lower alcohol may
30 be any C₁ to C₄ alcohol, such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, or butanol in its various isomers. Preferably, the solvent is a mixture of isopropanol and water. Particularly good results have been obtained by using a mixture of 85 wt% isopropanol and 15 wt% water.

35 Wet-granulation is preferably followed by wet-milling to eliminate lumps or aggregated granules. The granulated particles are then preferably oven-dried

6017608-122390

218

(e.g., in a tray drier) and dry-milled. Alternatively, the granulation particles are dried using fluidized bed or microwave dryers. Granulated materials are generally milled so that greater than 98% of the material passes a 850- μm size screen. As discussed above, the size of the granules obtained dictates the preferred molecular weight of PEO used in the sertraline-containing composition. In general, smaller granules are more easily entrained so that 200,000 molecular weight PEO performs well. These granule size requirements are necessitated by the low water solubility and hydrophobicity of sertraline, as well as the poor flow and compressibility of sertraline. The smaller granules also lead to improved content uniformity and a composition that does not separate. In some cases, particularly when PEO is added to the sertraline following granulation and where following milling a significant fraction of sertraline-containing granules exceeds 425 μm , it has been found that it is desirable to use PEO with a molecular weight of about 300,000 daltons or greater.

In order to provide satisfactory tableting, the sertraline-containing composition should be milled to achieve good compression and flow. Generally, flow improves with increasing size of the granules and tablet hardness generally improves with decreasing granule size. It has been found that for sertraline combined with the excipients described above that a granule size between about 150 and about 450 μm yield the best compromise in these properties.

WATER-SWELLABLE COMPOSITION

Referring again to FIG. 1, the dosage form further comprises a water-swellaable composition 16. The water-swellaable composition 16 comprises a water-swellaable polymer that expands in response to the imbibition of water into the core 12 so as to cause extrusion of the sertraline-containing composition out of

5017108-122399

219

the port(s) 20. A suitable water-swella-
ble polymer is PEO having a molecular weight of from 3,000,000 to
8,000,000 daltons. Other water-swella-
ble polymers may be used, such as sodium starch glycolate and sodium
5 croscarmellose and mixtures of each of these with PEO.

Because of the desire to maximize the amount of
sertraline relative to other excipients within the dosage
form, the amount of water-swella-
ble composition should be decreased relative to the amount of sertraline-containing
10 composition. To do so, the water-swella-
ble polymer in the water-swella-
ble composition must be capable of
providing sufficient expansion even when present in only
small amounts. Accordingly, a preferred subset of water-
swella-
ble polymers includes sodium starch glycolate sold
15 under the trade name EXPLOTAB, and sodium croscarmellose
sold under the trade name AC-DI-SOL. These water-
swella-
ble polymers may be used alone or as mixtures with
PEO. One advantage is that they have a high degree of
swelling even in the absence of an osmagent and they
20 allow reduction in the mass of the water-swella-
ble composition.

When the water-swella-
ble polymer is only PEO,
the water-swella-
ble composition may also comprise an
osmagent. The osmagent may be present in an amount from
25 0 to 40 wt% of the water-swella-
ble composition. Typical
classes of suitable osmagents are water-soluble salts,
sugars, organic acids, and other low-molecular-weight
organic compounds that are capable of imbibing water to
thereby effect an osmotic pressure gradient across the
30 barrier of the surrounding coating. Typical useful salts
include magnesium sulfate, magnesium chloride, calcium
chloride, sodium chloride, lithium chloride, potassium
sulfate, sodium carbonate, sodium sulfite, lithium
sulfate, potassium chloride, and sodium sulfate.
35 Conventionally, chloride salts such as sodium chloride
are utilized as osmagents. However, it is preferred to
avoid the use of such chloride salts, because chloride

6017208.122399

220

depresses the solubility of sertraline. As discussed above in connection with the sertraline-containing composition, the choice of suitable sugars is restricted due to the reactivity of sertraline.

- 5 In one preferred embodiment, the water-swella-
ble composition is substantially free from an
osmotically effective agent, meaning that there is either
an insufficient amount of osmagent present or that any
osmagent present has insufficient solubility so that the
10 osmotic pressure of the water-swella-ble layer does not
exceed that of the use environment, a condition necessary
for the osmotically driven delivery mechanism. By
osmotic pressure is meant the pressure calculated from
thermodynamic principles using the van't Hoff equation.
15 In order for the dosage form to provide satisfactory
release of sertraline in the absence of an osmagent in
the water-swella-ble composition, and when the water-
swella-ble polymer is only PEO, the dosage form should
have a high water permeability coating, described below.
20 Particularly when the water-swella-ble composition is
substantially free of an osmotically effective agent the
water swella-ble composition should preferably contain a
substantial quantity, typically at least 10 wt% and
preferably at least 50 wt%, of a highly swelling polymer
25 such as sodium starch glycolate or sodium croscarmellose.

- The ability to release sertraline relatively
quickly using a bi-layer dosage form without the
inclusion of an osmagent in the water-swella-ble
composition is a surprising result, since conventional
30 wisdom in the art has held that osmagents should be
included in the swelling layer to achieve good
performance. This provides several advantages. One
advantage is that the space and weight otherwise occupied
by osmagent may be devoted to sertraline, thus increasing
35 the amount of sertraline within the dosage form.
Alternatively, the overall size of the dosage form may be
decreased. In addition, eliminating the osmagent further

6017E08.122399

24

allows for a more simply manufactured dosage form, since the water-swellable composition may omit the step of including an osmagent.

The water-swellable composition may also optionally include solubilizers such as those discussed above in connection with the sertraline-containing layer. Solubilizers may be present in an amount of 0 to 40 wt% of the water-swellable composition. In a preferred embodiment, the osmagent is an organic acid with a high solubility in water. Examples include citric, malic, succinic, and tartaric acids. In a more preferred embodiment, the dosage form delivers at least a portion of the organic acid 5 hours after ingestion of the dosage form, roughly equating to arrival in the lower portion of the GI tract. Preferably, the dosage form delivers at least 5 wt% of the solubilizer, and preferably at least 20 wt%, and more preferably at least 30 wt%, to the use environment from 8 to 24 hours after introduction of the dosage form to the use environment. Inclusion of the organic acid in the water-swellable composition rather than in the sertraline-containing composition delays the delivery of the organic acid to the use environment. The organic acid may be included in both layers as well. Such delayed delivery of the organic acid tends to enhance the concentration of organic acid in the GI fluid in the vicinity of the tablet, which in turn can lead to enhanced sertraline concentrations. This is particularly important when a substantial amount of sertraline is to be delivered to the colon.

Another restriction on the type and amount of acid used in the dosage form is the need to prevent acid induced damage or irritation to the GI tract. An *in vitro* test for whether the dosage form will likely cause GI irritation involves measuring the pH of the plume of entrained drug and acid extruded from the delivery port when the dosage form is placed in an unbuffered saline solution. The pH can be measured using

6017708-122399

pH paper or a pH meter. The pH is measured at several times during the course of the drug delivery. The pH that does not induce irritation depends on the rate at which acid is delivered and the solubility of the acid.

- 5 To assure that this dosage form will not result in GI irritation, the pH of the plume must always be above about 3.0, and it is particularly preferred (especially for high doses) to be above a pH of about 3.5-4.0.

- The water-swellable composition may also
- 10 optionally contain a colorant. The purpose of the colorant is to allow identification of the drug-containing side of the core face for purposes of providing the delivery port 20, such as by drilling through the coating. However, because sertraline is a
- 15 base, the colorant should be selected so as not to promote its oxidation. Accordingly, colorants containing iron (III), such as ferric oxide, should be avoided. Acceptable colorants include, but are not limited to, Red Lake No. 40, FD & C Blue 2 and FD & C Yellow 6.
- 20 Preferred colorants are FD & C Blue 2 and Yellow 6.

- For those embodiments containing PEO as the water-swellable polymer in the water-swellable composition, the water-swellable composition may also contain an antioxidant like that discussed above in
- 25 connection with the discussion of the sertraline-containing composition, such as BHT, vitamin E, BHA, or ascorbyl palmitate. The antioxidant may be present in an amount ranging from 0 to 1 wt% of the water-swellable composition.

- 30 Water-swellable composition 16 may also include other conventional pharmaceutically useful excipients such as a binder, including HPC, HPMC, HEC, MC, and PVP, a tableting aid, such as microcrystalline cellulose, and a lubricant such as magnesium stearate. However, it is
- 35 preferred that such other excipients comprise a minor portion of the water-swellable composition, and most

223

preferred that the water-swellable composition contain as few excipients as possible in the least amount possible.

The water-swellable composition is prepared by mixing the water-swellable polymer and the other
5 excipients to form a uniform blend. To obtain a uniform blend, it is desirable to either wet granulate or dry blend ingredients that have similar particle sizes using the same types of processes listed above for the sertraline-containing composition. For example, blending
10 of powdered sodium chloride with PEO yields a more homogeneous blend than use of granular sodium chloride. When the water-swellable polymer is PEO, it is desirable to use a wet granulation process, wherein the solvent is an alcohol with 1 to 4 carbon atoms, preferably ethanol.
15 When other water-swellable polymers are used, dry granulation may be employed or wet granulation where water has been found to be a suitable solvent. After granulation, the material is typically dried using processes known in the art, examples of which are tray
20 dryers, fluid-bed dryers, and microwave dryers. Following drying, the granules are typically milled to a size of about 150 to about 425 μm .

TABLETING

25 The core 12 is prepared by first placing a mixture of the sertraline-containing composition 14 into a tablet press and then leveling the mixture by gentle compression. The water-swellable composition 16 is then placed on top of the sertraline-containing composition 14
30 and compressed in order to complete formation of the core 12. Alternatively, the water-swellable composition can be placed into the tablet press first, followed by the sertraline-containing composition.

The respective amounts of sertraline-containing
35 composition 14 and water-swellable composition 16 are chosen to provide satisfactory sertraline release. When it is desired to provide a large sertraline dose in a

6017200-122399

224

relatively small dosage size, i.e., less than 1 g, and preferably less than 800 mg and more preferably even smaller, it is desired to maximize the amount of sertraline-containing composition and minimize the amount of water-swella-
5 ble composition, while still obtaining good release performance. Surprisingly, the dosage forms of the present invention allow extremely large amounts of the sertraline-containing composition relative to the water-swella-
10 ble composition. Conventionally, with low-solubility, hydrophobic drugs such as sertraline it is thought that large amounts of water-swella-
ble polymer and high levels of osmagent in the water-swella-
15 ble composition are required to achieve acceptable release rates and low residual. In the dosage forms of the present invention, when the water-swella-
ble polymer in the water-swella-
20 ble composition is only PEO, the sertraline-containing composition may comprise from about 50 to about 85 wt% of the core, and preferably from about 60 to about 70 wt%. These values correspond to a weight ratio of the sertraline-containing composition to water-swella-
25 ble composition of from 1 to about 5.7, and preferably from about 1.5 to about 2.3. When all or part of the water-swella-
ble polymer in the water-swella-
30 ble composition comprises sodium starch glycolate or croscarmellose sodium, the sertraline-containing composition may comprise from 50 to 90 wt% of the core, and preferably from about 75 to about 85 wt%. Those values correspond to the weight ratio of the sertraline-containing composition to water-swella-
35 ble composition of from 1 to 9, and preferably from 3 to 5.7.

Preferably, the particle size of the materials used in the water-swella-
ble composition are relatively small in order to facilitate core compression. It has been found that the core must be compressed under a
35 relatively narrow range of pressures and compression times in order to avoid "crowning." Crowning occurs during compression of the sertraline-containing

66227-802409

225

composition and water-swellable composition when material from the water-swellable composition flows between the spaces in various die surfaces. The result, as illustrated in FIG. 2, is a core that has circumferential ridges 22 around the faces 24. Ridges 22 tend to create stresses in coating 18 (not shown in FIG. 2), and may even cause the coating to fail as pressure increases inside the core as the core imbibes water through the coating.

The amount of pressure that can be used to adequately compress the core while avoiding crowning will depend on the diameter and weight of the core, as well as the type of press used to form the core. It has been found that for 7/32-inch tooling and a core weight of about 100 to about 150 mg, compression that results in a tablet hardness of 1 to 7 Kiloponds (Kp), more preferably 3 to 5 Kp should be used to avoid crowning. Likewise, for 11/32-inch tooling and a core weight of about 350 to about 450 mg, compression that results in a tablet hardness of 3 to 10, more preferably 5 to 7 Kp, should be used, while for 7/16-inch tooling and a core weight of about 650 mg to 750 mg, compression that results in a tablet hardness of 6 to 12, more preferably 8 to 10 Kp, should be used. Thus, in general, the pressure used to adequately compress the core while avoiding crowning should be selected so that the hardness (H measured in Kp) of the core falls in the range described by the following expression:

$$35D^2 - 1 \leq H \leq 35D^2 + 6,$$

where D is the diameter in inches of the tooling used for making the core. It should be noted that when the faces of the tablet are not circular the maximum cross-sectional surface area of the tablet face in square inches multiplied by (4/π) can be substituted for D in this expression.

226 22

Because this hardness is relatively low, small particle sizes are preferred for the various ingredients of the water-swellable composition to facilitate proper compression. Otherwise, given the relatively low

5 hardness values, the core 12 may disintegrate prior to or during coating. Thus, where NaCl is included as an osmagent, the NaCl may be micronized, such as in a jet mill or by spray-drying, to reduce particle size.

10 Preferably, when NaCl is used as an osmagent it has a size distribution such that less than 10 wt% of the NaCl has a particle size greater than about 425 μm .

15 Similarly, the PEO in the water-swellable composition may be screened so that the particle size distribution is such that less than 10 wt% has a particle size greater than about 425 μm .

The absolute value of the diameter and height of the tablets of the present invention can vary over a wide range. However, the aspect ratio, defined as the tablet diameter divided by the tablet height, must be

20 closely controlled. Specifically the aspect ratio should not exceed a value of about 1.5, and preferably not in excess of 1.4. Larger aspect ratios lead to incomplete release of sertraline from the tablet during the time the tablet is in the use environment.

25

THE COATING

Following formation of the core 12, coating 18 is applied. The coating should have high water permeability and a high strength, while at the same time

30 be easily fabricated and applied. High water permeability is required to permit water to enter the core in sufficient volume. In the case of sertraline, when it is desirable to deliver a high dose, sertraline's low solubility makes it necessary to use a high

35 permeability coating to achieve the desired sertraline release profile while keeping the tablet acceptably small. High strength is required to ensure the coating

228 L

does not burst when the core swells as it imbibes water, leading to an uncontrolled delivery of the core contents to the use environment. Finally, the coating must have high reproducibility and yield.

5 It is essential that the coating 18 have at least one delivery port 20 in communication with the interior and exterior of the coating for delivery of the sertraline-containing composition. Furthermore, the coating must be non-dissolving and non-eroding during
10 release of the sertraline-containing composition, generally meaning that it be water-insoluble, such that sertraline is substantially entirely delivered through the delivery port(s) 20, in contrast to delivery via permeation through the coating.

15 As mentioned, the coating 18 is highly water permeable to allow rapid imbibition of water into core 12 to cause a rapid release of the sertraline-containing composition 14. By "rapid release" is meant both the time prior to the onset of release and the time required for
20 release of a majority of the sertraline is relatively short. A measure of the water permeability of the coating can be made by conducting the following experiment. Finished tablets are placed in an open container which is in turn placed in an environmental
25 chamber held at a constant temperature of 40°C and a constant relative humidity of 75%. The initial rate of weight gain of the dry tablets, determined by plotting the weight of the tablets versus time, divided by the surface area of the tablets yield a value termed "water
30 flux (40/75)." The "water flux (40/75)" value for a tablet has been found to be a useful relative measure of the water permeabilities of tablet coatings. The inventors have found that for the sertraline tablets of the present invention the coating 18 should preferably
35 have a "water flux (40/75)" value of at least 1.0×10^{-3} gm/hr•cm², and preferably at least 1.1×10^{-3} gm/hr•cm², more preferably at least 1.3×10^{-3} gm/hr•cm².

60172238-122399

228 72

5 The inventors have further found that coatings
with these characteristics can be obtained using
hydrophilic polymers such as plasticized and
unplasticized cellulose esters, ethers, and ester-ethers.
10 Particularly suitable polymers include cellulose acetate
(CA), cellulose acetate butyrate (CAB), and ethyl
cellulose (EC). A preferred set of polymers are
cellulose acetates having acetyl contents of 25 to 42%.
A particularly preferred polymer is CA having an acetyl
15 content of 39.8%, and specifically, CA 398-10 (Eastman
Fine Chemicals, Kingsport, Tennessee). CA 398-10 is
reported to have an average molecular weight of about
40,000 daltons. Another preferred CA having an acetyl
content of 39.8% is high molecular weight CA having an
20 average molecular weight greater than about 45,000, and
specifically, CA 398-30 (Eastman Fine Chemical) which is
reported to have an average molecular weight of 50,000
daltons. The high molecular weight CA provides superior
coating strength, which allows thinner coatings and thus
higher permeability.

Coating is conducted in conventional fashion by
first forming a coating solution and then coating by
dipping, fluidized bed coating, or preferably by pan
coating. To accomplish this, a coating solution is
25 formed comprising the polymer and a solvent. Typical
solvents useful with the cellulosic polymers above
include acetone, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl
acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, methyl
propyl ketone, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene
30 glycol monoethyl acetate, methylene dichloride, ethylene
dichloride, propylene dichloride, nitroethane,
nitropropane, tetrachloroethane, 1,4-dioxane,
tetrahydrofuran, diglyme, and mixtures thereof. A
particularly preferred solvent is acetone. The coating
35 solution typically contains 3 to 15 wt% of the polymer,
preferably 5 to 10 wt%, most preferably 7 to
10 wt%.

66221-804108

229 227

SECRET - 122239

The coating solution may also include pore-formers or non-solvents in any amount as long as the polymer remains soluble at the conditions used to form the coating and as long as the coating remains water permeable and has sufficient strength. Pore-formers and their use in fabricating coatings are described in U.S. Patent Nos. 5,698,220 and 5,612,059, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference. The term "pore former," as used herein, refers to a material added to the coating solution that has low or no volatility relative to the solvent such that it remains as part of the coating following the coating process but that is sufficiently water swellable or water soluble such that, in the aqueous use environment it provides a water-filled or water-swollen channel or "pore" to allow the passage of water, thereby enhancing the water permeability of the coating. Suitable pore formers include polyethylene glycol ("PEG"), PVP, and PEO. Particularly preferred pore formers are PEG having a molecular weight from 1000 to 8000 daltons and water. A particularly preferred PEG is PEG having a molecular weight of 3350 daltons. The inventors have found that to obtain a combination of high water permeability and high strength when PEG is used as a pore former, the weight ratio of CA:PEG should range from about 6.5:3.5 to about 9:1.

The addition of a non-solvent such as water to the coating solution results in exceptional performance. By "non-solvent" is meant any material added to the coating solution that substantially dissolves in the coating solution and reduces the solubility of the coating polymer or polymers in the solvent. In general, the function of the non-solvent is to impart porosity to the resulting coating. As described below, porous coatings have higher water permeability than an equivalent weight of a coating of the same composition that is not porous and this porosity, when the pores are

230
232

gas filled, as is typical when the non-solvent is volatile, is indicated by a reduction in the density of the coating (mass/volume). Although not wishing to be bound by any particular mechanism of pore formation, it is generally believed that addition of a non-solvent imparts porosity to the coating during evaporation of solvent by causing the coating solution to undergo liquid-liquid phase separation prior to solidification. The suitability and amount of a particular candidate material can be evaluated for use as a non-solvent by progressively adding the candidate non-solvent to the coating solution until it becomes cloudy. If this does not occur at any addition level up to about 50 wt% of the coating solution, it generally is not appropriate for use as a non-solvent. When clouding is observed, termed the "cloud point," an appropriate level of non-solvent for maximum porosity is the amount just below the cloud point. For acetone solutions comprising 7 wt% CA and 3 wt% PEG, the cloud point is at about 23 wt% water. When lower porosities are desired, the amount of non-solvent can be reduced as low as desired.

Suitable non-solvents are any materials that have appreciable solubility in the solvent and that lower the coating polymer solubility in the solvent. The preferred non-solvent depends on the solvent and the coating polymer chosen. In the case of using a volatile polar coating solvent such as acetone, suitable non-solvents include water, glycerol, and C₁ to C₄ alcohols such as methanol or ethanol.

When using CA 398-10, exemplary coating solution weight ratios of CA:PEG 3350:water are 7:3:5, 8:2:5, and 9:1:5, with the remainder of the solution comprising a solvent such as acetone. Thus, for example, in a solution having a weight ratio of CA:PEG 3350:water of 7:3:5, CA comprises 7 wt% of the solution, PEG 3350 comprises 3 wt% of the solution, water comprises 5 wt% of the solution, and acetone comprises the remaining 85 wt%.

60172008-122399

231

Coatings formed from these preferred coating solutions are generally porous. By "porous" is meant that the coating in the dry state has a density less than the density of the same material in a nonporous form. By "nonporous form" is meant a coating material formed by using a coating solution containing no non-solvent, or the minimal amount of non-solvent required to produce a homogeneous coating solution. Preferably, the coating has a dry-state density that is less than 0.9 times, and more preferably less than 0.75 times, the density of the same material in a nonporous form. The dry-state density of the coating can be calculated by dividing the coating weight (determined from the weight gain of the tablets before and after coating) by the coating volume (calculated by multiplying the coating thickness, as determined by optical or scanning electron microscopy, by the tablet surface area). The porosity of the coating is one of the factors that leads to the combination of high water permeability and high strength of the coating.

The weight of the coating around the core depends on the composition and porosity of the coating, but generally should be present in an amount ranging from 3 to 30 wt%, preferably 8 to 25 wt%, based on the weight of the uncoated core. However, a coating weight of at least about 8 wt%, and preferably at least 12 wt%, is preferred for sufficient strength for reliable performance.

While porous coatings based on CA, PEG, and water described above result in excellent results, other pharmaceutically acceptable materials could be used in the coating so long as the coating has the requisite combination of high water permeability, high strength, and ease of fabrication and application. Further, such coatings may be dense, porous, or "asymmetric," having one or more dense layers and one or more porous layers such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and

60172108-122399

232

5,698,220, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference.

SECRET - 80-22299

The coating 18 must also contain at least one delivery port 20 in communication with the interior and exterior of the coating to allow for release of the drug-containing composition to the exterior of the dosage form. The delivery port can range in size from about the size of the drug particles, and thus could be as small as 1 to 100 microns in diameter and may be termed pores, up to about 5000 microns in diameter. The shape of the port may be substantially circular, in the form of a slit, or other convenient shape to ease manufacturing and processing. The port(s) may be formed by post-coating mechanical or thermal means or with a beam of light (e.g., a laser), a beam of particles, or other high-energy source, or may be formed *in situ* by rupture of a small portion of the coating. Such rupture may be controlled by intentionally incorporating a relatively small weak portion into the coating. Delivery ports may also be formed *in situ* by erosion of a plug of water-soluble material or by rupture of a thinner portion of the coating over an indentation in the core. Delivery ports may be formed by coating the core such that one or more small regions remains uncoated. In addition, the delivery port can be a large number of holes or pores that may be formed during coating, as in the case of asymmetric membrane coatings of the type disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220, the disclosures of which are incorporated by reference. When the delivery pathways are pores there can be a multitude of such pores that range in size from 1 μm to greater than 100 μm . During operation, one or more of such pores may enlarge under the influence of the hydrostatic pressure generated during operation. The number of delivery ports 20 may vary from 1 to 10 or more. At least one delivery port should be formed on the side of coating that is adjacent to the drug-containing composition, so that the

233 23

drug-containing composition will be extruded out of the delivery port by the swelling action of the water-swellable composition. It is recognized that some processes for forming delivery ports may also form holes or pores in the coating adjacent to the water-swellable composition. In aggregate, the total surface area of core exposed by delivery ports is less than 5%, and more typically less than 1%.

The coating may optionally include a port 30 in communication with the water-swellable composition 16. Such a delivery port does not alter the sertraline release characteristics of the dosage form, but may provide manufacturing advantages. It is believed that the water-swellable compositions, such as those containing PEO with a molecular weight between 3,000,000 and 8,000,000 daltons, are too viscous to appreciably exit the port 30. In dosage forms wherein the delivery ports are drilled either mechanically or by laser, the tablet must be oriented so that at least one delivery port is formed in the coating adjacent to the sertraline-containing composition 14. A colorant within the water-swellable composition is used to orient the core dosage form during the drilling step in manufacture. By providing a delivery port 20 on both faces of the dosage form, as illustrated in FIG. 7, the need to orient the dosage form may be eliminated and the colorant may be removed from the water-swellable composition 16. This reduces the overall size of the dosage form, and eliminates a potential catalyst (the colorant) of the degradation of sertraline.

In an alternative embodiment, the dosage form 10 may contain sertraline within or around the coating 18. One way to form a sertraline-containing coating is to form a slurry or solution of sertraline and polymer and spray-coat the tablets with this slurry. Such a dosage form would provide an immediate release of sertraline into the use environment. Such an immediate

60172108-122399

234
224

release may be desired where the sertraline-containing core does not deliver sertraline sufficiently rapidly. To reduce side effects from the immediate release, following introduction into the environment of use, such
5 sertraline-containing coating dosage forms should deliver no more than 25 wt% of the total amount of sertraline within the first 2 hours. Thus, the sertraline in or around the coating 18 is present in low amounts so the release profiles of the dosage forms of the present
10 invention are obtained.

It has been found that once the dosage form has been coated, it should be kept in a dry atmosphere. Exposure to high humidity levels leads to intermingling of the sertraline-containing composition and the water-
15 swellable composition, which can alter the release rate and release profile of the dosage form.

Other features and embodiments of the invention will become apparent from the following examples which are given for illustration of the invention rather than
20 for limiting its intended scope.

Because of the importance of the release of sertraline in the hours 2 through 12 following ingestion, unless otherwise specified, all references in the examples to release rates of drug are to wt% of
25 sertraline averaged over the period beginning at the end of the second hour and ending at the end of the twelfth hour. Thus, for example, if 20 wt% sertraline is released by the end of hour 2 and 90 wt% is released by the end of hour 12, then the "release rate" is $(90-20) \div 10$
30 or 7.0 wt%/hour.

EXAMPLE 1

Exemplary dosage forms of the present invention were made with a bi-layer core geometry of the type
35 depicted in FIG. 1, consisting of a layer of a sertraline-containing composition and a layer of a water-swellable composition.

5017208-122399

235 135

The sertraline-containing composition comprised the following materials: 22.8 wt% sertraline HCl, 71.7 wt% PEO with an average molecular weight of 200,000 daltons (Polyox WSR N80), 5.0 wt% HPMC (METHOCEL K3 LV Prem, a tablet binder), and 0.5 wt% of the lubricant, magnesium stearate. To form the sertraline-containing composition, the ingredients (without the magnesium stearate) were blended for 20 minutes in a Turbula mixer. This blend was screened through a 0.065-inch size screen, then blended again for 20 minutes. Next, magnesium stearate was added and the materials were blended again for 4 minutes.

The water-swellable composition comprised the following materials: 65.0 wt% PEO with an average molecular weight of 5,000,000 daltons (Polyox WSR Coagulant), 29.3 wt% sodium chloride, 5.1 wt% HPMC (METHOCEL K3 LV Prem.), and 0.6 wt% magnesium stearate. To form the water-swellable composition, the ingredients (without the magnesium stearate) were blended 20 minutes in a Turbula mixer, then blended again for 4 minutes with the magnesium stearate.

The sertraline-containing composition and the water-swellable composition were formed into a bi-layer core using direct compression. A portion of the sertraline-containing composition (490 mg) was placed in an f-press with a standard round concave 15/32-inch die, then gently leveled with the upper punch. A portion of the water-swellable composition (245 mg) was placed on top of the layer of sertraline-containing composition and compressed. The compression distance between the upper and lower punches on the f-press was adjusted until the hardness of the resulting core measured 15 Kp. The resulting bi-layer core weighed 735 mg and contained a total of 15.2 wt% sertraline HCl, 47.8 wt% PEO 200,000, 5.0 wt% HPMC, 0.5 wt% magnesium stearate, 21.7 wt% PEO 5,000,000, and 9.8 wt% sodium chloride. Assays of these

6017208-122399

256 236

tablets confirmed 112 mg of sertraline HCl, or 100 mgA of (active sertraline).

The cores were then coated with a high water permeability coating in a Vector LDCS-20 pan coater. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 7/3/5/85. Heated drying air at 40 cfm was adjusted to maintain the pan coater outlet temperature at 25°C. Nitrogen at 20 psi was used to atomize the coating solution from the spray nozzle, with a nozzle-to-bed distance of 2 inches. The pan tumbled at 30 rpm. The final dry coating weight amounted to 12.9 wt% of the weight of the core. One 900- μ m delivery port was hand-drilled on the drug-containing face of the tablet. The total weight of the coated tablet was 830 mg.

An *in vitro* residual test was performed.

Tablets were placed in a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 ml of a solution of simulated gastric buffer (10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 2.0, 261 mOsm/kg) for 2 hours, and then transferred to a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 ml of a solution of simulated intestinal buffer (6 mM KH_2PO_4 , 64 mM KCl, 35 mM NaCl, pH 7.2, 210 mOsm/kg). In both flasks, the dosage form was placed in a wire support to keep the tablet off the bottom of the flask so that all surfaces were exposed to the solution, and the solutions were stirred using paddles rotating at 50 rpm. At certain time intervals, a single tablet was removed and placed in a recovery solution (50/50 wt/wt% ethanol/water, pH 3) in a stirred flask at ambient temperature to dissolve the sertraline remaining in the tablet. Residual sertraline was analyzed by HPLC using a Phenomenex Ultracarb 5 ODS 20 column. The mobile phase consisted of 35 vol.% TEA-acetate buffer (3.48 mL triethanolamine and 2.86 mL glacial acetic acid in 1 L HPLC-grade H_2O) in acetonitrile. Sertraline concentration was calculated by comparing UV absorbance at 230 nm to

6017200-122399