

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA  
MIEMBROS DE LA FIRMA  
**BAKER & MCKENZIE**

204

AVENIDA 82 N° 10 - 82, Piso 8

TÉLEFONO 224.1.400

BOGOTÁ

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

www Radicación : 00097652 00000003

OFFICE IN Fecha (USD): 2003-04-22 18:03:51

Folios: 3

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 53a FOLICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 00.097.652.

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

“FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS  
ACCIONADA POR UN HIDROGEL”.

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA  
DECISION 486, GACETA No. 525**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79'782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 335.000 pesos  
FTT/ P2000/000201 210400.DOC



205

**Industria y Comercio**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 63097652 00000003

Folios: 3

N C I A

Fecha (AMD): 2003-04-22 10:03:51

Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,108  
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE          | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| JULIAN ANDRES VARGAS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3135146  | 23/09/2002 | 38,825,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. REGISTRO            | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | B5 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 318,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 318,000.00  |

SOM: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

REC E CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 8,351  
FECHA : FEBRERO 7 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00377632 00663054 Folios: 3  
Fecha (hmb): 2003-04-22 16:03:51  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION  
Dependencia: 2026 SUBCOMISION DE METODOS REGISTRADOS

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| ALVARO CORREA ORDOÑEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 9010333  | 07/02/2003 | 40,214,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

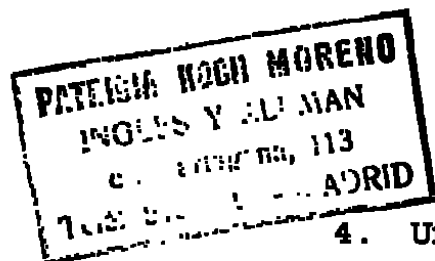
| CANT. RENTISTICO | CONCEPTO                                                             | TOTAL CONCEPTO |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1 50003-01-09    | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ANO ANTR | 17,000.00      |
|                  | TOTAL :                                                              | \$ 17,000.00   |

SON: DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



23  
325 - 460  
450 - 451 207 1/2

146

4. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

5 (a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

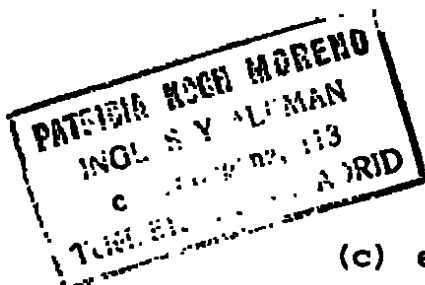
(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco y un agente que retiene el fármaco y

10 (c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble al agua, tiene por lo menos un orificio de salida, es poroso y se forma a partir de una solución sustancialmente homogénea que comprende un disolvente, un polímero celulósico y un no disolvente.

15 5. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

20 (b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco, un agente que retiene el fármaco y un agente fluidizante, teniendo el citado agente fluidizante una solubilidad de por lo menos 30 mg/ml y constituyendo por lo menos 10% en peso de la citada composición que  
25 contiene el fármaco y



208

167

147

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble al agua y tiene por lo menos un orificio de salida,

5 en la que por lo menos aproximadamente 70% en peso del citado fármaco de baja solubilidad se libera a un entorno de uso aproximadamente en el transcurso de 12 horas después de su introducción en el citado entorno de uso.

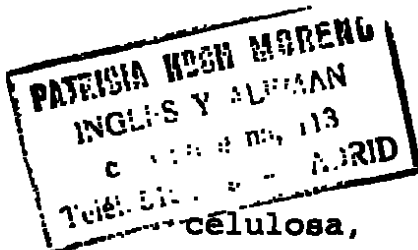
6. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un  
10 recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco  
15 comprende un fármaco, un solubilizante y un agente que retiene el fármaco y

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble al agua y tiene por lo menos un orificio de salida.

20 7. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado agente que retiene el fármaco se selecciona del grupo formado por polioles, oligómeros de poliéteres, mezclas de ácidos orgánicos polifuncionales, materiales catiónicos,  
25 poli(óxido de etileno), hidroxietilcelulosa, hidroxipropil-



célulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboxietilcelulosa, gelatina y goma de xantano.

8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el citado agente que retiene el fármaco se selecciona del grupo formado por poli(óxido de etileno), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboxietilcelulosa, gelatina y goma de xantano.

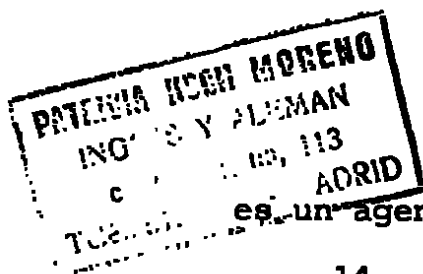
9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el citado agente que retiene el fármaco es poli(óxido de etileno).

10. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el citado agente de hinchamiento es un agente iónico de hinchamiento.

11. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el citado agente de hinchamiento se selecciona del grupo formado por croscarmelosa sódica y glicolato de almidón sódico.

12. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en la que la citada composición que contiene el fármaco comprende además un agente de hinchamiento.

13. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición que contiene el fármaco

210  
767

es un agente iónico de hinchamiento.

14. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición que contiene el fármaco se  
5 selecciona del grupo formado por croscarmelosa sódica y glicolato de almidón sódico.

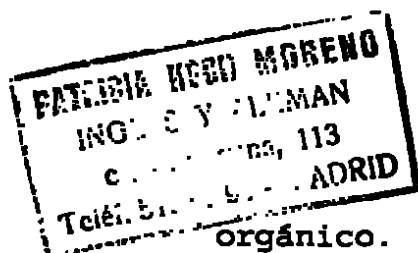
15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición que contiene el fármaco  
10 comprende croscarmelosa sódica.

16. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición que contiene el fármaco comprende glicolato de almidón sódico.

15 17. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el citado núcleo incluye un solubilizante.

18. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la citada composición que  
20 contiene el fármaco incluye además un polímero que aumenta la concentración.

19. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el citado solubilizante es un ácido orgánico y el citado fármaco de solubilidad baja  
25 tiene mayor solubilidad en presencia del citado ácido



20. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la citada composición que contiene el fármaco comprende además un  
5 solubilizante.

21. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el citado solubilizante es un ácido orgánico y el citado fármaco de solubilidad baja tiene mayor solubilidad en presencia del citado ácido  
10 orgánico.

22. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la citada composición hinchable en agua incluye un solubilizante.

23. La forma de dosificación de acuerdo con la  
15 reivindicación 22, en la que el citado solubilizante es un ácido orgánico y el citado fármaco de solubilidad baja tiene mayor solubilidad en presencia del citado ácido orgánico.

24. La forma de dosificación de acuerdo con la  
20 reivindicación 23, en la que la citada composición que contiene el fármaco comprende además un polímero que aumenta la concentración.

25. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en la que la  
25 citada composición que contiene el fármaco comprende además

un agente fluidizante que tiene una solubilidad de por lo menos 30 mg/ml y el citado agente fluidizante constituye por lo menos 10% en peso de la citada composición que contiene el fármaco.

5           26. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el citado agente fluidizante se selecciona del grupo formado por un ácido orgánico, una sal, un azúcar, un aminoácido, un poliol y un oligómero de peso molecular bajo de un polímero soluble en agua.

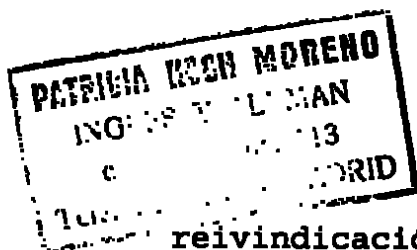
10           27. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el citado agente fluidizante se selecciona del grupo formado por un azúcar y un ácido orgánico.

15           28. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el citado azúcar se selecciona del grupo formado por glucosa, sacarosa, xilitol, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa y maltitol.

          29. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el citado azúcar es xilitol.

20           30. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el citado ácido orgánico se selecciona del grupo formado por ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico y ácido succínico.

25           31. La forma de dosificación de acuerdo con la



213

7/6/71

152

reivindicación 30, en la que el citado ácido orgánico es ácido cítrico.

32. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 31, en la que el citado ácido orgánico es  
5 ácido tartárico.

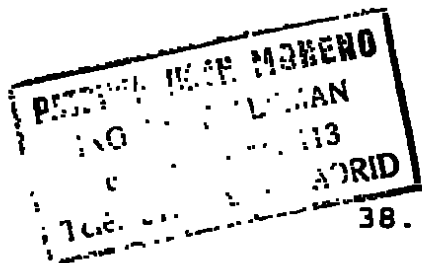
33. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el citado agente fluidizante se selecciona del grupo formado por un ácido orgánico, una sal, un azúcar, un aminoácido, un poliol y un oligómero de  
10 peso molecular bajo de un polímero soluble en agua.

34. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el citado agente fluidizante se elige del grupo formado por un azúcar y un ácido orgánico.

15 35. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 34, en la que el citado azúcar se selecciona del grupo formado por glucosa, sacarosa, xilitol, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa y maltitol.

20 36. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 34, en la que el citado azúcar es xilitol.

37. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 34, en la que el citado ácido orgánico se selecciona del grupo formado por ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico y  
25 ácido succínico.



214  
770

38. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 37, en la que el citado ácido orgánico es ácido cítrico.

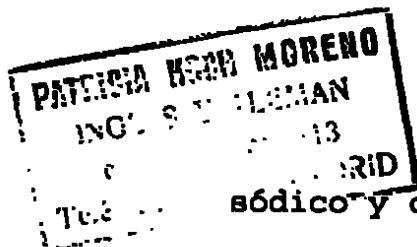
5 39. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 37, en la que el citado ácido orgánico es ácido tartárico.

10 40. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, en la que la citada composición hinchable en agua comprende un agente de hinchamiento.

15 41. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua se selecciona del grupo formado por poli(óxido de etileno), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboxietilcelulosa, gelatina y goma de xantano.

20 42. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua es un agente iónico de hinchamiento.

25 43. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua se selecciona del grupo formado por glicolato de almidón



215  
187

sódico y croscarmelosa sódica.

44. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua es un agente iónico de hinchamiento.

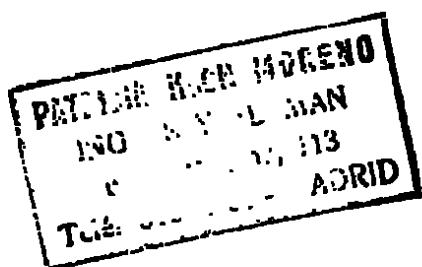
45. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua se selecciona del grupo formado por glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica.

46. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, en la que la citada composición hinchable en agua tiene un índice de hinchamiento de por lo menos 3,5.

47. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 46, en la que el citado índice de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua es por lo menos 5.

48. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 46, en la que el citado índice de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua es por lo menos 7.

49. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado índice de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua es por



216

177

lo menos 5.

50. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado índice de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua es por lo menos 7.

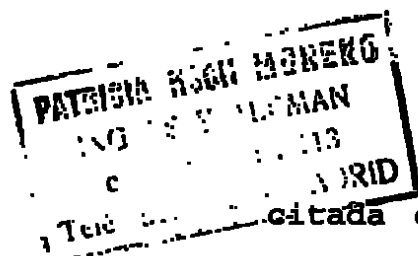
51. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado adyuvante de prensado se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

52. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 40, en la que la citada composición hinchable en agua incluye además un adyuvante de prensado.

53. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 52, en la que el citado adyuvante de prensado se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

54. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, en la que la relación ponderal de la citada composición que contiene el fármaco a la citada composición hinchable en agua es por lo menos 1,5.

55. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 54, en la que la relación ponderal de la



217  
177

citada composición que contiene el fármaco a la citada  
composición hinchable en agua es por lo menos 3,5.

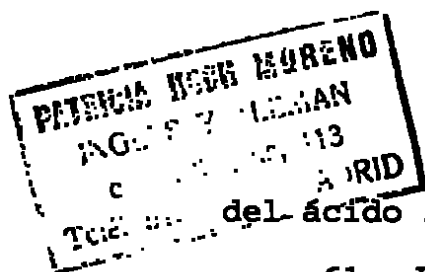
56. La forma de dosificación de acuerdo con la  
reivindicación 2, en la que la relación ponderal de la  
5 citada composición que contiene el fármaco a la citada  
composición hinchable en agua es por lo menos 3,5.

57. La forma de dosificación de acuerdo con una  
cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado  
fármaco de solubilidad baja se selecciona del grupo formado  
10 por sildenafil y sales farmacéuticamente aceptables de  
sildenafil.

58. La forma de dosificación de acuerdo con una  
cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado  
fármaco de solubilidad baja se selecciona del grupo formado  
15 por sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de  
sertralina.

59. La forma de dosificación de acuerdo con una  
cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado  
fármaco de solubilidad baja es la sal mesilato del fármaco  
20 hemifumarato de 4-{3-[4-(2-metilimidazol-1-il)feniltio]fe-  
nil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.

60. La forma de dosificación de acuerdo con una  
cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado  
fármaco de solubilidad baja es [(1S)-bencil-3-[(3R,4S)-  
25 dihidroxipirrolidin-1-il]-(2R)-hidroxi-3-oxipropil]amida



del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

61. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco de solubilidad baja es 5-{2-[4-(3-benzoisotiazolil)piperazinil]etil-6-clorooxindol.

62. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco de solubilidad baja es carprofeno.

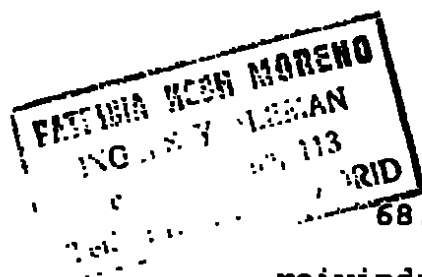
63. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco de solubilidad baja es tenidap.

64. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco tiene una solubilidad máxima de 20 mg/ml en una solución acuosa que tiene un pH entre 1 y 8.

65. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco es sustancialmente insoluble en agua.

66. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco es débilmente soluble en agua.

67. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 ó 6, en la que el citado recubrimiento tiene un flujo de agua (40/75) de por lo menos  $1,0 \times 10^{-3}$  g/cm<sup>2</sup>.h.



219

68. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 67, en la que el citado recubrimiento tiene una durabilidad de por lo menos 1 kp/cm<sup>2</sup>.

5 69. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento comprende un polímero celulósico hidrófilo.

10 70. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 69, en la que el citado polímero celulósico se selecciona de ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres/éteres de celulosa.

15 71. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 69, en la que el citado polímero celulósico hidrófilo se selecciona del grupo formado por acetato de celulosa y mezclas de acetato de celulosa y un segundo polímero.

72. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 71, en la que el citado polímero celulósico hidrófilo tiene un grado de sustitución equivalente a un porcentaje de 25 a 42% en peso de grupos acetilo.

20 73. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 71, en la que el citado acetato de celulosa tiene un peso molecular medio de por lo menos 45.000.

25 74. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento se forma a partir de una solución que tiene

FRANCISCO MORENO  
C. G. DE S. L. MAN  
1980  
una relación ponderal de acetato de celulosa a polietilenglicol de 9:1 a 6,5:3,5.

159

5 75. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento se forma a partir de una solución que tiene una concentración en agua mayor de 4% en peso.

76. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 74, en la que la citada solución tiene una concentración en agua mayor de 4% en peso.

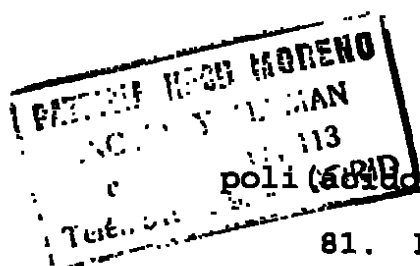
10 77. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento se forma a partir de una solución que tiene una concentración en agua mayor de 15% en peso.

15 78. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 74, en la que la citada solución tiene una concentración en agua mayor de 15% en peso.

79. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento incluye por lo menos un formador de poros.

20 80. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 79, en la que el citado formador de poros se selecciona del grupo formado por polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ésteres acrilatos  
25 solubles en agua, ésteres metacrilatos solubles en agua y

221  
129



poli(acrílicos).

81. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 79, en la que el citado formador de poros es polietilenglicol.

5 82. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado no disolvente se selecciona del grupo formado por agua, glicerol, alcoholes  $C_1$  a  $C_4$ , etilenglicol y sus oligómeros y propilenglicol y sus oligómeros.

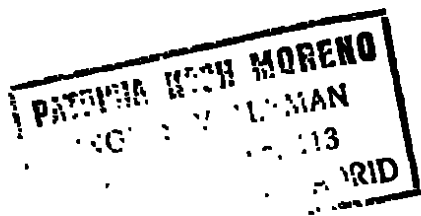
10 83. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado disolvente es acetona.

15 84. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado polímero celulósico es acetato de celulosa.

85. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado disolvente es acetona, el citado formador de poros es polietilenglicol y el citado no disolvente es agua.

20 86. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 82 y 84, en la que la citada solución tiene una concentración en agua mayor de 4% en peso.

25 87. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 86, en la que la citada solución tiene una



222

concentración en agua mayor de 15% en peso.

5 88. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-6, en la que el citado recubrimiento es poroso y se forma a partir de una solución homogénea que comprende un disolvente, un polímero celulósico hidrófilo y un no disolvente.

89. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 88, en la que la citada solución comprende además un formador de poros.

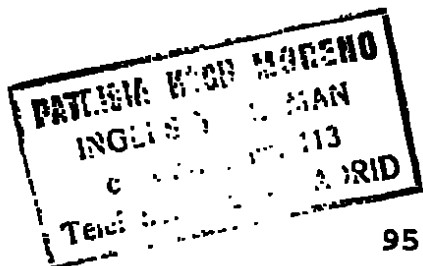
10 90. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 89, en la que el citado formador de poros es polietilenglicol.

15 91. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 88, en la que el citado no disolvente es agua.

92. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 88, en la que el citado disolvente es acetona.

20 93. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 88, en la que el citado polímero celulósico hidrófilo es acetato de celulosa.

25 94. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 93, en la que el citado disolvente es acetona, el citado formador de poros es polietilenglicol y el citado no disolvente es agua.



223  
174

95. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 ó 6, en la que el citado recubrimiento es poroso con un densidad en estado seco menor de 0,9 veces la del mismo material de recubrimiento en forma no porosa.

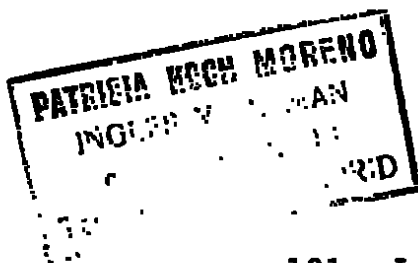
96. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 95, en la que el citado recubrimiento tiene una densidad en estado seco menor de 0,75 veces la del mismo material de recubrimiento en forma no porosa.

97. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 95, en la que el citado recubrimiento comprende una membrana polimérica asimétrica que comprende una región porosa gruesa y una región densa fina.

98. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado recubrimiento es poroso con una densidad en estado seco menor de 0,9 veces la del mismo recubrimiento no poroso en forma no porosa.

99. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 98, en la que el citado recubrimiento tiene una densidad en estado seco menor de 0,75 veces la del mismo material de recubrimiento en forma no porosa.

100. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 98, en la que el citado recubrimiento comprende una membrana polimérica asimétrica que comprende una región porosa gruesa y una región densa fina.



224

①

163

101. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento tiene una masa de 3 a 30% en peso del citado núcleo.

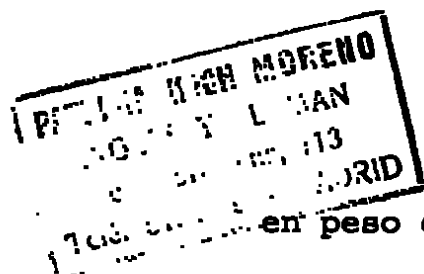
5           102. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 99, en la que el citado recubrimiento tiene una masa de 8 a 25% en peso del citado núcleo.

10           103. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, en 2 horas se libera al citado entorno de uso no más del 50% en peso de la citada forma de dosificación y en 12 horas se libera al citado entorno de uso por lo menos el 60% en peso.

15           104. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, en 12 horas se libera al citado entorno de uso por lo menos el 60% en peso de la citada forma de dosificación.

20           105. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, en aproximadamente 12 horas se libera al citado entorno de uso por lo menos aproximadamente 70%

25



225  
#

en peso del citado fármaco.

5 106. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, en 24 horas se libera al citado entorno de uso por lo menos el 80% en peso del citado fármaco.

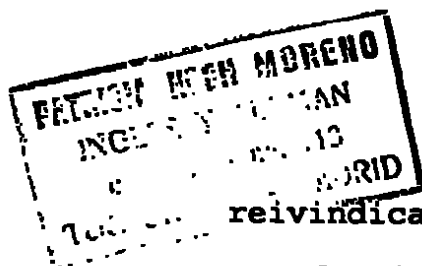
10 107. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, en 24 horas se libera al citado entorno de uso por lo menos el 90% en peso del citado fármaco.

15 108. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, en 24 horas se libera al citado entorno de uso por lo menos el 95% en peso del citado fármaco.

109. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la citada solución sustancialmente homogénea comprende además un formador de poros.

20 110. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado no disolvente está presente en la citada solución sustancialmente homogénea en una cantidad mayor del 20% de su concentración en el punto de enturbiamiento.

25 111. La forma de dosificación de acuerdo con la



226  
7-11

reivindicación 4, en la que el citado recubrimiento tiene una densidad en estado seco menor del 90% de la densidad de un recubrimiento no poroso de la misma composición.

5 112. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el citado por lo menos un orificio de salida se forma, al menos en parte, en el entorno de uso.

10 113. Una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

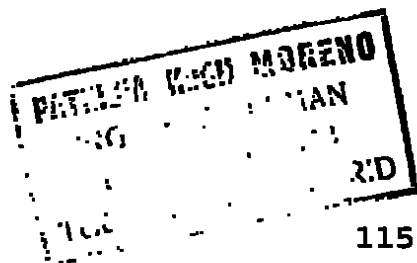
15 (b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero que retiene el fármaco,

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un orificio de salida y

20 (d) el citado fármaco de baja solubilidad está en forma de dispersión amorfa.

114. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 113, en la que la citada dispersión amorfa es una dispersión sólida de un fármaco de solubilidad baja en un polímero que aumenta la concentración.

25



115. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 114, en la que el citado polímero que aumenta la concentración se selecciona del grupo formado por:

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

10           116. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 115, en la que el citado polímero que aumenta la concentración es un polímero celulósico seleccionado del grupo formado por ésteres celulósicos, éteres celulósicos y ésteres/éteres celulósicos.

15           117. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 115, en la que el citado polímero que aumenta la concentración se selecciona del grupo formado por polivinilpirrolidon, poli(alcohol vinílico), copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(acetato de vinilo) y  
20           polímeros celulósicos solubles en agua.

          118. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el citado fármaco de solubilidad baja está en forma de dispersión amorfa.

25           119. La forma de dosificación de acuerdo con la

reivindicación 118, en la que la citada dispersión amorfa es una dispersión sólida de un fármaco de solubilidad baja en un polímero que aumenta la concentración.

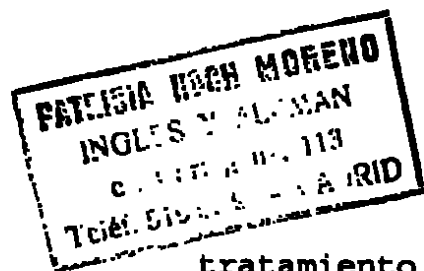
5 120. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 119, en la que el citado polímero que aumenta la concentración se selecciona del grupo formado por:

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

121. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 120, en la que el citado polímero que  
15 aumenta la concentración es un polímero celulósico seleccionado del grupo formado por ésteres celulósicos, éteres celulósicos y ésteres/éteres celulósicos.

122. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 120, en la que el citado polímero que  
20 aumenta la concentración se selecciona del grupo formado por polivinilpirrolidon, poli(alcohol vinílico), copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(acetato de vinilo) y polímeros celulósicos solubles en agua.

123. Un procedimiento para tratar un trastorno, que  
25 comprende administrar a un mamífero que necesite dicho



229  
187

tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1.

5 124. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2.

10 125. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3.

15 126. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4.

20 127. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5.

25 128. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho

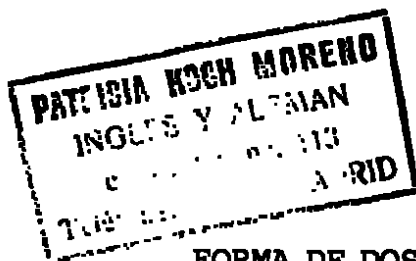
tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6.

5 129. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 113.

10 130. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la citada composición que contiene el fármaco incluye además un polímero que aumenta la concentración.

15 131. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 130, en la que el citado polímero que aumenta la concentración se selecciona del grupo formado por:

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



231  
187

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL

RESUMEN

Una forma de dosificación de liberación controlada  
5 tiene un núcleo recubierto, comprendiendo el núcleo una  
composición que contiene a un fármaco y una composición  
hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en  
el núcleo. La composición que contiene el fármaco comprende  
un fármaco de solubilidad baja y un agente que retiene el  
10 fármaco. El recubrimiento alrededor del núcleo es permeable  
al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un  
orificio de salida. Se describen diversas formulaciones que  
tienen perfiles específicos de liberación del fármaco.

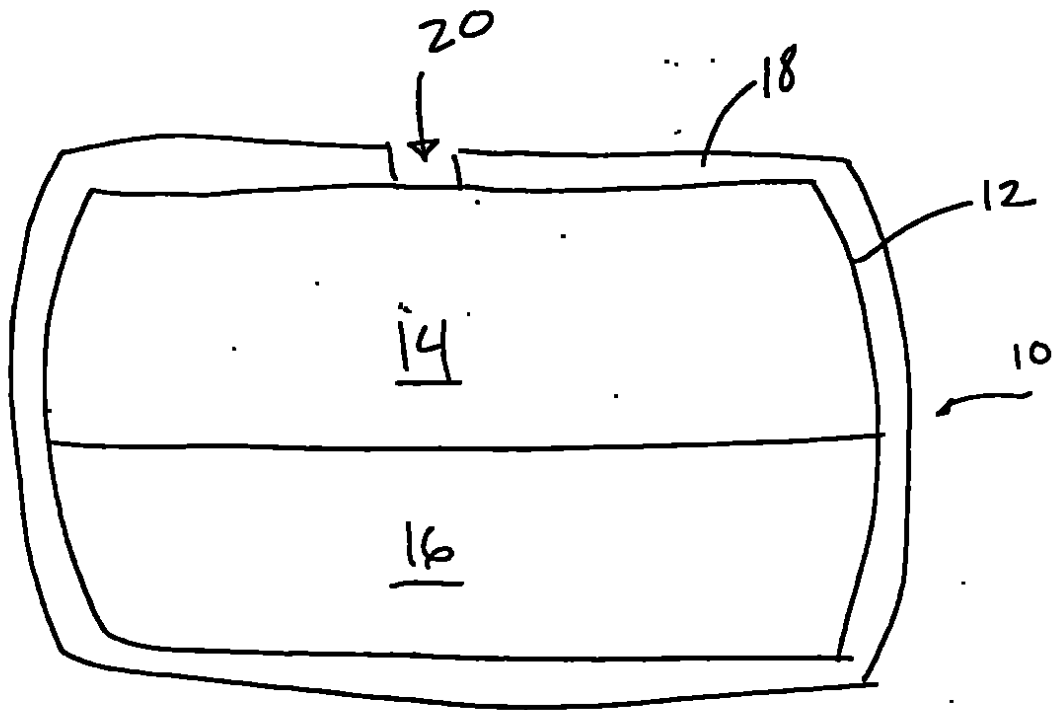


FIG. 1

233  
19/12/00

**PATRICIA KOCH MORENO**  
**INGLES Y ALEMAN**  
**c/ Cartagena, 113**  
**Tel. 519559 - MADRID**

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés

En Madrid, a 12 DIC 2000

**PATRICIA KOCH MORENO**  
**INGLES Y ALEMAN**  
**c/ Cartagena, 113**  
**Tel. 519559 - MADRID**

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten mark]*



# THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 18, 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: 60/171,968

FILING DATE: December 23, 1999



By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. LAWRENCE  
Certifying Officer

12-27-99

A1810U

235

147

Please type a plus sign (+) inside this box → ☒Approved for use through 01/31/2001. OMB 0851-0032  
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 (last and middle if any)                                                                                                                 | Family Name or Surname                               | Residence<br>(City and either State or Foreign Country) |                      |                                              |              |
| William J.                                                                                                                                          | CORATOLO                                             | 18 Patrick Place<br>Miantic, CT 06357                   |                      |                                              |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Additional inventors are being named on the <u>1</u> separately numbered sheets attached hereto                 |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)                                                                                                         |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| HYDROGEL-DRIVEN DRUG DOSAGE FORM                                                                                                                    |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS                                                                                                |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| <input type="checkbox"/> Customer Number                                                                                                            |                                                      | <input type="text"/>                                    |                      | Place Customer Number<br>Bar Code Label here |              |
| OR<br>Type Customer Number here                                                                                                                     |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Firm or<br>Individual Name                                                                                      | Bruce W. DeKock/Chernoff Villhauer McClung & Stensel |                                                         |                      |                                              |              |
| 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)                                                                                                   |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Specification Number of Pages                                                                                   | 108                                                  | <input type="checkbox"/> Small Entity Statement         |                      |                                              |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Drawing(s) Number of Sheets                                                                                     | 1                                                    | <input type="checkbox"/> Other (specify)                | <input type="text"/> |                                              |              |
| METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)                                                            |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the filing fees                                                     |                                                      |                                                         |                      | FILING FEE<br>AMOUNT \$                      |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number |                                                      |                                                         |                      | 150.00                                       |              |
|                                                                                                                                                     |                                                      |                                                         |                      | 03-1550                                      |              |
| The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.             |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| <input checked="" type="checkbox"/> No.                                                                                                             |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |
| <input type="checkbox"/> Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:                                        |                                                      |                                                         |                      |                                              |              |

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Bruce W. DeKock

Date

12/27/99

TYPED or PRINTED NAME

(503) 227-5631

REGISTRATION NO.

40,585

(if appropriate)

DocId Number

BRD:7783-004

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 1 hour 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: Bar Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

JAN 11 2000 U.S. PTO

68/11968

12/27/99

JAN 11 2000 U.S. PTO  
12/23/99

50171739-122377

236  
6/9

**PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET**  
**Additional Page**

+

Approved for use through 6/1/2001. CDS 0651-0657  
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  
valid CDS control number.

| Docket Number                        |                   | BPD:7783.004                                           | Type a plus sign (+)<br>into this box → | + |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---|
| INVENTOR(S)/APPLICANT(S)             |                   |                                                        |                                         |   |
| Given Name (Last and middle initial) | Family or Surname | Residence<br>(City and other State or Foreign Country) |                                         |   |
| Avinash Govind                       | THOMRE            | 15 Mackinnon Place<br>East Lyme, CT 06333              |                                         |   |
| Lesh E.                              | APPEAL            | 4051 Northcliff Drive<br>Bend, OR 97701                |                                         |   |
| Dwayne T.                            | FRIESEN           | 60779 Current Way<br>Bend, OR 97702                    |                                         |   |
| Mark B.                              | CHIDLAW           | 63274 Cherokee Lane<br>Bend, OR 97701                  |                                         |   |
| Ronald A.                            | MEYERINCK         | 1620 NW Hartford<br>Bend, OR 97701                     |                                         |   |
| Kelly L.                             | SMITH             | 63570 Johnson Road<br>Bend, OR 97701                   |                                         |   |

Number 1 of 1

+

SECRET-122377

237  
101

**CERTIFICATE OF MAILING**

**BY "EXPRESS MAIL"**

**Express Mail No. EL39960747708**

**Date of Deposit: December 23, 1999**

I hereby certify that the provisional patent application attached hereto entitled HYDROGEL-DRIVEN DRUG DOSAGE FORM (108 pages), together with 1 sheet of drawings, Provisional Application cover sheet (in duplicate), Fee Transmittal cover sheet (in duplicate), a check for \$150.00, this Certificate of Mailing by Express Mail, and a return, acknowledgment postcard is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail to Addressee" service on the date indicated above and is addressed to Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

  
DWAYNE BERGQUIST-NOODY

0171753-122379

238  
1/16

HYDROGEL-DRIVEN DRUG DOSAGE FORM

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a dosage form that provides a controlled release of a low-solubility beneficial agent, or drug, to an environment of use.

10 Osmotic and hydrogel-driven drug delivery devices for the release of a drug have been known in the art for some time. Exemplary dosage forms have included a tablet comprising a semipermeable wall surrounding a compartment containing the drug and a layer of swellable hydrogel, with the drug being delivered through a passageway in the semipermeable wall by swelling of the hydrogel, as described in U.S. Patent No. 4,327,725; 15 another tablet comprising a wall permeable to an exterior fluid but impermeable to the drug, the wall surrounding a compartment containing two osmotic agents, two expandable polymers and the drug, as described in U.S. Patent No. 4,612,008; drug dispersed in a swellable hydrogel matrix core that releases the drug by diffusion into the 20 environment of use, as described in U.S. Patent No. 4,624,848; a hydrogel reservoir containing a multiplicity of tiny pills wherein each tiny pill consists of a wall surrounding a drug core, as described in U.S. Patent No. 4,851,232; and a two-layered tablet wherein one layer is drug mixed with a hydrogel and the other layer is a hydrogel, as described in U.S. Patent No. 5,516,527.

25 While the conventional dosage forms described above are functional, nonetheless such dosage forms suffer from a variety of drawbacks. A controlled release dosage form should ideally deliver substantially all of the drug from the dosage form to the environment of use. However, a common problem encountered by osmotic and hydrogel-driven dosage forms, particularly when the drug 30 has low aqueous solubility, is that residual drug is left in the tablet interior after the hydrogel or other swellable material has completely swelled. This residual

50171768-122377

139 196

drug is not available for absorption and, accordingly, such dosage forms require increased amounts of drug to compensate for the failure of the system to release all of the drug into the environment of use.

5           In addition, the controlled release dosage form must operate within certain size constraints, and yet be capable of delivering most or all of the drug to the environment of use. Dosage forms, particularly for humans, are limited in size, and are usually less than 1  
10 gram, more preferably less than 700 mg in weight. However, for some types of drugs, the dose amount may make up to half or even more of the weight of the dosage form. The water-swella-  
15 ble materials that provide the delivery of the drug must in instances where the dose is high be capable of providing a highly efficient delivery of the drug, since very little of the dosage form may be available for the swella-  
20 ble material or other excipients.

          In addition, it is often desired that the dosage form begin extruding drug relatively quickly upon  
20 entering the use environment. However, many delivery systems exhibit a time lag before extruding drug. This is particularly a problem when the drug has low aqueous solubility or is hydrophobic. Several techniques have been proposed to reduce the time lag, but each has its  
25 own drawback. One technique has been to provide high-permeability coatings by utilizing thin coatings around the dosage form. While this technique provides a quicker uptake of fluid, the thin coating lacks strength and often bursts in use or provides insufficient protection  
30 to the dosage form which becomes susceptible to damage during handling. Yet another technique has involved providing pores or one or more passageways that communicate with the water-swella-  
35 ble materials, but this often leads to unacceptable amounts of residual drug. Another technique involves coating the dosage form with an immediate release drug formulation, but this requires additional processing steps and provides a dosage form

2017-11-23 14:23:37

240 ~~241~~

with two different release rates, which may be undesirable.

Yet another problem encountered with conventional osmotic and hydrogel-driven drug delivery systems is that such dosage forms often require the presence of osmagents. Osmagents are selected such that they generate an osmotic pressure gradient across the barrier of the surrounding coating. The osmotic pressure gradient drives the permeation of water into the tablet and the resulting buildup of sufficient hydrostatic pressure, which forces the drug through the delivery port. These osmagents increase the weight of the dosage form, thus limiting the amount of drug which may be contained in the dosage form. In addition, the presence of additional ingredients in the dosage form, such as osmagents, increases the costs of manufacture due to the need to insure uniform concentrations of the ingredients throughout the dosage form, and may have other drawbacks such as adverse effects on compression properties and on drug stability.

Accordingly, there is still a need in the art for a controlled release dosage form that results in a highly efficient delivery of drug to an environment of use with very little residual drug, that allows large drug loading so as to minimize the dosage size, that begins releasing drug soon after entering the environment of use, and that limits the number of necessary ingredients. 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

The various aspects of the invention each provide a controlled release drug dosage form having a core comprising a drug-containing composition and a water-swellable composition. The drug-containing

50174753-122377

241 ~~241~~

composition and the water-swella-  
ble composition occupy  
separate regions within the core. The drug-containing  
composition comprises a low-solubility drug and a drug-  
entraining agent. A coating around the core is water-  
5 permeable, water-insoluble and has at least one delivery  
port therethrough.

In a first aspect of the invention, the drug-  
containing composition further includes a swelling agent  
having a swelling ratio of at least 3.5, and the drug-  
10 entraining agent comprises at least 15 wt% of the drug-  
containing composition.

In a second aspect of the invention, the mass  
ratio of the drug-containing composition to the water-  
swella-  
ble composition has a value of at least 1.5, and  
15 the water-swella-  
ble composition comprises a water-  
swella-  
ble agent and a tableting aid, the water-swella-  
ble composition having a swelling ratio of at least 3.5, and  
a strength of at least 3 Kp/cm<sup>2</sup> (where Kp is Kiloponds).

In a third aspect of the invention, the water-  
20 swella-  
ble composition comprises a swelling agent. The  
coating around the core has a minimum durability of  
1 Kp/cm<sup>2</sup>, and a minimum water flux (40/75) of at least  
1.0 x 10<sup>-3</sup> gm/cm<sup>2</sup>-hr.

In a fourth aspect of the invention, the  
25 coating is porous and is formed from a substantially  
homogeneous solution comprising a solvent, a hydrophilic  
cellulosic polymer, and a non-solvent.

In a fifth aspect of the invention, the drug-  
containing composition further comprises a fluidizing  
30 agent. Following introduction into an environment of  
use, the dosage form releases at least about 70 wt% of  
the low-solubility drug to the use environment within  
about 12 hours.

In a sixth aspect of the invention, the drug-  
35 containing composition further comprises a solubilizer.  
When the drug is a basic drug, the solubilizer may be an  
organic acid.

SECRET - 14-00000

242

In a seventh aspect of the invention, the low-solubility drug is in the form of an amorphous dispersion.

5 In an eighth aspect of the invention, a method is provided for treating a patient in need of a drug by administering a therapeutically effective amount of the drug in a dosage form of the invention.

In one embodiment, the dosage form includes a concentration-enhancing polymer.

10 The various aspects of the present invention have one or more of the following advantages. The dosage forms of the present invention are capable of delivering greater amounts of drug to the desired environment of use with greater efficiency using smaller amounts of swelling  
15 materials, and also result in lower amounts of residual drug than do conventional compositions. The compositions are also capable of higher drug loading compared with conventional compositions. In addition, the compositions begin delivering drug to the environment of use more  
20 quickly than do conventional dosage forms. The dosage forms are capable of rapidly delivering a low-solubility drug without the coating failing due to rupture as a result of excessive pressure within the core when the dosage form is introduced into an environment of use.  
25 The dosage forms are also capable of delivering a low-solubility drug in a solubilized form.

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

**BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING**

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

50171388-122277

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a controlled release dosage form that is specifically designed to provide controlled release of a low-solubility drug primarily by imbibition of water and extrusion of drug from the dosage form as opposed to primarily by diffusion. FIG. 1 shows an exemplary dosage form 10 having a core 12 comprising a drug-containing composition 14 and a water-swellaable composition 16. The drug-containing composition and the water-swellaable composition occupy separate regions in the core. 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 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 ("GI") tract. The imbibed water causes the water-swellaable composition 16 to swell, thereby increasing the pressure within the core 12. The imbibed water also increases the fluidity of the drug-containing composition. The pressure difference between the core 12 and the environment of use drives the release of the fluidized drug-containing composition 14. Because the coating 18 remains intact, the drug-containing composition 14 is extruded out of the core 12 through the delivery port(s) 20 into the environment of use. Because the water-swellaable composition 16 contains no drug, almost all of the drug is extruded through the delivery port(s) 20, leaving very little residual drug.

The dosage form of the present invention releases the drug to an environment of use primarily by "extrusion" rather than by diffusion. The term

RECEIVED - 1987-11-17

244 1/2

"extrusion" as used herein is intended to convey an expulsion or forcing out of some or all of the drug through one or more delivery ports or pores in the coating to the exterior of the dosage form by hydrostatic forces, to be distinguished from delivery by a diffusion mechanism or by erosion of the mass of the device. The drug may be released primarily by extrusion either in the form of a suspension of solids in aqueous solution or the drug may be in solution, to the extent dissolution has taken place in the core 12.

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

25

#### RELEASE CHARACTERISTICS

An important attribute of the dosage forms of the present invention is the delivery of drug to a use environment in a controlled manner. The dosage forms provide drug concentration release profiles that meet the following criteria.

First, in some aspects of the present invention, the dosage forms start releasing drug soon after introduction to the use environment. When a rapid onset of delivery is desired, preferably the dosage forms release at least 5 wt% of the drug, and more preferably

ENCLOSURE - 14 PAGES

245 707

at least 10 wt% of the drug within 2 hours after introduction to the use environment, where these percentages correspond to the mass of drug released from the core relative to the total mass of drug originally present in the core. By quickly beginning the release of the drug, the dosage form shortens the time required to achieve a maximum drug concentration in a use environment and increases the total amount of time during which the drug is in a use environment, resulting in increased absorption and greater bioavailability.

Second, the dosage forms release the drug in a controlled manner, preferably at a substantially constant rate. Thus, the dosage forms release no more than about 60 wt% of the drug, and preferably no more than about 50 wt% of the drug, into the use environment within 2 hours after introduction to the use environment.

Third, the rate of release of drug from the dosage form should be sufficiently high to allow release of the drug within a time frame that allows a substantial fraction of the drug delivered to be absorbed into the blood stream. Specifically, the dosage forms release at least 60 wt% of the drug, and preferably at least 70 wt% of the drug to the use environment within 16 hours after introduction to the use environment. The inclusion of a fluidizing agent in the drug-containing composition is particularly useful when more rapid delivery of drug to the use environment is desired. In particular, when it is desirable to deliver at least 70 wt% of the drug to the use environment within 12 hours after introduction thereto, the invention allows rapid drug release without rupture or otherwise failure of the dosage form coating during operation.

Fourth, the dosage forms release a substantial amount of the drug contained within the dosage form, leaving a relatively small residual amount of drug after 24 hours. Obtaining low residual amounts of drug is particularly difficult when it is desired to deliver high

50171068-1223777

doses of low-solubility drug. The dosage forms of the present invention release at least 80 wt% of drug, preferably at least 90 wt%, and more preferably at least 95 wt% of drug 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. *In vitro* tests are well known in the art. An example is a "residual test," which is described below for sertraline HCl. The dosage form is first placed into a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 mL of a buffer solution simulating gastric environment (10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 2.0, 261 mOsm/kg) at 37° for 2 hours, then removed, rinsed with deionized water, and transferred to a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 mL of a buffer solution simulating the contents of the small intestine (6 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 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 dosage form off of the bottom of the flask, so that all surfaces are exposed to the moving release solution and the solutions are stirred using paddles that rotate at a rate of 50 rpm. At each time interval, a single dosage form is removed from the solution, released material is removed from the surface, and the dosage form cut in half and placed in 100 mL of a recovery solution (1:1 wt/wt ethanol:water, pH adjusted to 3 with 0.1 N HCl), and vigorously stirred overnight at ambient temperature to dissolve the drug remaining in the dosage form. Samples of the recovery solution containing the dissolved drug are filtered using a Gelman Nylon® Acrodisc® 13, 0.45 µm pore size filter, and placed in a vial and capped. Residual drug is analyzed by HPLC. Drug concentration is calculated by comparing UV absorbance of samples to the absorbance of drug standards. The amount remaining in the tablets is

247  
707

subtracted from the total drug to obtain the amount released at each time interval.

5 An alternative *in vitro* test is a direct test, in which samples of the dosage form are placed into a stirred USP type 2 dissoette flask containing 900 mL of a receptor solution such as 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  
10 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. The autosampler dissoette device is programmed to periodically remove a sample of the receptor solution,  
15 and the drug concentration is analyzed 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  
20 test medium, and thus, measured in the direct test. This time lag depends on the solubility of the drug, the test medium, and the ingredients of the drug-containing composition, but typically is on the order of 30 to 90 minutes.

25 Alternatively, an *in vivo* test may be used to determine whether a dosage form provides a drug release profile within the scope of the present invention. However, due to the inherent difficulties and complexity of the *in vivo* procedure, it is preferred that *in vitro*  
30 procedures be used to evaluate dosage forms even though the ultimate use environment is often the human GI tract. Drug dosage forms are dosed to a group of humans or dogs and drug release and drug absorption is monitored either by (1) periodically withdrawing blood and measuring the  
35 serum or plasma concentration of drug or (2) measuring the amount of drug remaining in the dosage form following its exit from the anus (residual drug) or (3) both (1)

5017-1768-122377

248  
\$

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 drug remaining in the dosage form using the same procedure described above for the *in vitro* residual test. The difference between the amount of drug in the original dosage form and the amount of residual drug is a measure of the amount of drug released during the mouth-to-anus transit time. This test has limited utility since it provides only a single drug release time point but is useful in demonstrating the correlation between *in vitro* and *in vivo* release.

In the first *in vivo* method of monitoring drug release and absorption, 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 generally assumed that the drug absorption rate is proportional to the concentration of unabsorbed drug multiplied by its absorption rate constant ( $K_a$ ) and that drug is removed or "cleared" from the blood stream at a rate proportional to its clearance rate constant ( $K_e$ ). See Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., 1986). Treatment of the data in this manner yields an apparent *in vivo* drug release profile, but one which tends to underestimate the amount of drug released, particularly when the drug has low aqueous solubility. This is true because drug released from the dosage form may remain undissolved in the GI tract where the drug solubility is low. This is an additional reason for preferring the *in vitro* test previously described to determine whether the drug release profile of a dosage form is within the scope of the present invention.

2017-10-23 14:22:27

החברות המצטרפות הן:

The drug may be virtually any beneficial therapeutic agent and may comprise from 0.1 to 65 wt% of the drug-containing composition 14. In cases where the dose to be delivered is high, it is preferred that the drug comprise at least 35 wt% of the drug-containing composition 14. The drug may be in any form, either crystalline or amorphous. The drug may also be in the form of a solid dispersion. The invention finds particular utility when the drug is a "low-solubility drug," meaning that the drug is either "substantially water-insoluble" (which means that the drug has a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH (e.g., pH 1-8) of less than 0.01 mg/mL), or "sparingly water soluble," that is, has a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH up to about 1 to 2 mg/mL, or has even low to moderate aqueous solubility, having a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH as high as about 20 to 40 mg/mL. In general, it may be said that the drug has a dose-to-aqueous solubility ratio greater than 10 mL, and more typically greater than 100 mL, where the drug solubility is the minimum value in mg/mL observed in any physiologically relevant aqueous solution (e.g., those with pH values between 1 and 8) including USP simulated gastric and intestinal buffers and the dose is in mg. The drug may be employed in its

The drug may be virtually any beneficial therapeutic agent and may comprise from 0.1 to 65 wt% of the drug-containing composition 14. In cases where the dose to be delivered is high, it is preferred that the drug comprise at least 35 wt% of the drug-containing composition 14. The drug may be in any form, either crystalline or amorphous. The drug may also be in the form of a solid dispersion. The invention finds particular utility when the drug is a "low-solubility drug," meaning that the drug is either "substantially water-insoluble" (which means that the drug has a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH (e.g., pH 1-8) of less than 0.01 mg/mL), or "sparingly water soluble," that is, has a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH up to about 1 to 2 mg/mL, or has even low to moderate aqueous solubility, having a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH as high as about 20 to 40 mg/mL. In general, it may be said that the drug has a dose-to-aqueous solubility ratio greater than 10 mL, and more typically greater than 100 mL, where the drug solubility is the minimum value in mg/mL observed in any physiologically relevant aqueous solution (e.g., those with pH values between 1 and 8) including USP simulated gastric and intestinal buffers and the dose is in mg. The drug may be employed in its

250  
707

neutral (e.g., free acid or free base) form, or in the form of its pharmaceutically acceptable salts as well as in anhydrous, hydrated, or solvated forms, and pro drugs.

Preferred classes of drugs include, but are not limited to, antihypertensives, antidepressants, antianxiety agents, ant clotting agents, anticonvulsants, blood glucose-lowering agents, decongestants, antihistamines, antitussives, anti-inflammatorys, antipsychotic agents, cognitive enhancers, cholesterol-reducing agents, antiobesity agents, autoimmune disorders agents, anti-impotence agents, antibacterial and antifungal agents, hypnotic agents, anti-Parkinsonism agents, antibiotics, antiviral agents, anti-neoplastics, barbituates, sedatives, nutritional agents, beta blockers, emetics, anti-emetics, diuretics, anticoagulants, cardiotonics, androgens, corticoids, anabolic agents, growth hormone secretagogues, anti-infective agents, coronary vasodilators, carbonic anhydrase inhibitors, antiprotozoals, gastrointestinal agents, serotonin antagonists, anesthetics, hypoglycemic agents, dopaminergic agents, anti-Alzheimer's Disease agents, anti-ulcer agents, platelet inhibitors and glycogen phosphorylase inhibitors.

Specific examples of the above and other classes of drugs and therapeutic agents deliverable by the invention are set forth below, by way of example only. Specific examples of antihypertensives include prazosin, nifedipine, trimazosin, amlodipine, and doxazosin mesylate; a specific example of an antianxiety agent is hydroxyzine; a specific example of a blood glucose lowering agent is glipizide; a specific example of an anti-impotence agent is sildenafil citrate; specific examples of anti-neoplastics include chlorambucil, lomistine and echinomycin; specific examples of anti-

SECRET - 123377

inflammatory agents include betamethasone, prednisolone, piroxicam, aspirin, flurbiprofen and (+)-N-{4-[3-(4-fluorophenoxy)phenoxy]-2-cyclopenten-1-yl}-N-hydroxyurea; a specific example of a barbituate is phenobarbital;

5 specific examples of antivirals include acyclovir, nelfinavir, and virazole; specific examples of vitamins/nutritional agents include retinol and vitamin E; specific examples of a  $\beta$ -blocker include timolol and nadolol; a specific example of an emetic is apomorphine;

10 specific examples of a diuretic include chlorthalidone and spironolactone; a specific example of an anticoagulant is dicumarol; specific examples of cardiotonic include digoxin and digitoxin; specific examples of an androgen include 17-methyltestosterone and

15 testosterone; a specific example of a mineral corticoid is desoxycorticosterone; a specific example of a steroidal hypnotic/anesthetic is alfaxalone; specific examples of an anabolic agent include fluoxymesterone and methanstenolone; specific examples of antidepressant agents include fluoxetine, pyroxidine, venlafaxine,

20 sertraline, paroxetine, sulpiride, [3,6dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1ethylpropyl)-amine and 3,5-dimethyl-4-(3'-pentoxy)-2-(2',4',6'-trimethylphenoxy)pyridine; specific examples of an

25 antibiotic include ampicillin and penicillin G; specific examples of an anti-infective include benzalkonium chloride and chlorhexidine; specific examples of a coronary vasodilator include nitroglycerin and miflazine; a specific example of a hypnotic is

30 etomidate; specific examples of a carbonic anhydrase inhibitor include acetazolamide and chlorzalamide; specific examples of an antifungal include econazole, terconazole, fluconazole voriconazole and griseofulvin; a specific example of an antiprotozoal is metronidazole; a

35 specific example of an imidazole-type anti-neoplastic is tubulazole; specific examples of an anthelmintic agent include thiabendazole and oxfendazole; specific examples

SECRET - 1222377

251  
KAT

252  
2/27

of an antihistaminic include astemizole, levocabastine, cetirizine, and cinnarizine; specific examples of antipsychotics include fluspirilene, penfluridole, risperidone and ziprasidone; specific examples of a  
5 gastrointestinal agent include loperamide and cisapride; specific examples of a serotonin antagonist include ketanserin and mianserin; a specific example of an anesthetic is lidocaine; a specific example of a hypoglycemic agent is acetohexamide; a specific example  
10 of an anti-emetic is dimenhydrinate; a specific example of an antibacterial is cotrimoxazole; a specific example of a dopaminergic agent is L-DOPA; specific examples of anti-Alzheimer agents are THA and donepezil; a specific example of an anti-ulcer agent/H<sub>2</sub> antagonist is  
15 famotidine; specific examples of a sedative/hypnotic include chlordiazepoxide and triazolam; a specific example of a vasodilator is alprostadil; a specific example of a platelet inhibitor is prostacyclin; specific examples of an ACE inhibitor/antihypertensive include  
20 enalaprilic acid and lisinopril; specific examples of a tetracycline antibiotic include oxytetracycline and minocycline; specific examples of a macrolide antibiotic include azithromycin, clarithromycin, erythromycin and spiramycin; specific examples of glycogen phosphorylase  
25 inhibitors include [R-(R\*S\*)]-5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-[methoxymethylamino]-3-oxo-1-(phenylmethyl)-propyl]propyl]-1H-indole-2-carboxamide and 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3((3R,4S)-  
30 dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxypropyl]amide.

Further examples of drugs deliverable by the invention are the glucose-lowering drug chlorpropamide, the anti-fungal fluconazole, the anti-hypercholesterodemic atorvastatin calcium, the  
35 antipsychotic thiothixene hydrochloride, the anxiolytics hydroxyzine hydrochloride and doxepin hydrochloride, the anti-hypertensive amlodipine besylate, the

50171758-122379

antiinflammatories piroxicam and celicoxib and valdicoxib, and the antibiotics carbenicillin indanyl sodium, bacampicillin hydrochloride, troleandomycin, and doxycycline hyclate.

5 In an alternative embodiment, the drug is present in the form of a solid, amorphous dispersion. By solid, amorphous dispersion is meant that the drug is dispersed in a polymer so that a major portion of the drug is in a substantially amorphous or non-crystalline  
10 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% drug, preferably 10 to 70 wt%. The polymer is aqueous-soluble and inert, and is preferably  
15 concentration-enhancing. Suitable polymers and methods for making solid amorphous dispersions are disclosed in commonly assigned provisional patent applications Serial Nos. 60/119,406 and 60/119,400, the relevant disclosures of which are incorporated by reference. Suitable  
20 dispersion polymers include ionizable and non-ionizable 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  
25 cyclicamido, such as polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, copolymers of polyvinyl pyrrolidone and polyvinyl acetate. Particularly preferred polymers include hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC),  
30 hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), and polyvinyl pyrrolidone (PVP). Most preferred are HPMCAS, HPMCP, CAP and CAT.

35 The drug-containing composition 14 must include an entraining agent. The use of an entraining agent is necessitated by the low-solubility drug, which due to its low-solubility does not dissolve sufficiently within the

US 4713253 B1

254

core 12 to be extruded in the absence of an entraining agent. The entraining agent 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 imbibing water into the dosage form, the entraining agent imparts sufficient viscosity to the drug-containing composition to allow it to suspend or 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. It has been found that there is a good correlation between the usefulness of a material as an entraining agent and the viscosity of an aqueous solution of the material. The entraining agent generally is a material that has high water solubility and in operation forms aqueous solutions with viscosities of at least 50 centipoise (cp) and preferably aqueous solutions with viscosities of 200 cp or greater.

The amount of the entraining agent present in the drug-containing composition may range from about 20 wt% to about 98 wt% of the drug-containing composition. The entraining agent may be a single material or a mixture of materials. Examples of such materials include polyols, and oligomers of polyethers, such as ethylene glycol oligomers or propylene glycol oligomers. In addition, mixtures of polyfunctional organic acids and cationic materials such as amino acids or multivalent salts, such as calcium salts may be used. Of particular utility are polymers such as polyethylene oxide (PEO), polyvinyl alcohol, PVP, cellulosics such as hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxypropylcellulose (HPC), HPMC, methyl cellulose (MC), carboxy methyl cellulose (CMC), carboxyethylcellulose (CEC), gelatin, xanthan gum or any other water-soluble polymer that forms an aqueous solution with a viscosity similar to that of the polymers listed above. An especially preferred entraining agent

255  
7/7

is non-crosslinked PEO or mixtures of PEO with the other materials listed above.

When the low-solubility drug and a polymeric entraining agent make up about 80 wt% or more of the drug-containing composition, then the entraining agent, should have a sufficiently low molecular weight that it becomes sufficiently fluid so that both the drug and entraining agent can be rapidly extruded from the dosage form, instead of swelling and rupturing the water-permeable coating that surrounds the dosage form. Thus, for example, when PEO is the drug-entraining agent, it is generally preferred that it have a molecular weight of from about 100,000 to about 300,000 daltons. (References to molecular weights of polymers herein and in the claims are to average molecular weights.)

When the low-solubility drug and the entraining agent make up less than about 80 wt% of the drug-containing composition, a smaller portion of a more viscous entraining agent is preferred. For example, when the entraining agent is PEO, a lower fraction of a higher molecular weight of PEO from about 500,000 to 800,000 daltons may be used. Thus, there is an inverse relationship between the preferred PEO molecular weight and the weight fraction of the drug-containing composition that is drug and entraining agent. Thus, as the weight fraction decreases from about 0.9 to about 0.8, to about 0.7, to about 0.6, the preferred PEO molecular weight increases from about 200,000 daltons to about 400,000 daltons, to about 600,000 daltons, to about 800,000 daltons, respectively, and the weight fraction of entraining agent correspondingly decreases (the weight fraction of drug being relatively constant). It should be noted that for a particular formulation, the optimum PEO molecular weight for the entraining agent may vary higher or lower than those values by 20% to 50%. Likewise, when selecting an appropriate molecular weight of other polymeric entraining agents such as HEC, HPC,

SECRET

256  
27

HPMC, or MC, as the weight fraction of entraining agent in the drug-containing composition is reduced, a higher molecular weight for the entraining agent is generally preferred.

5           In one embodiment of the invention, the drug-containing composition comprises a swelling agent in addition to the low-solubility drug and the drug-entraining agent. The swelling agent is generally a water-swella-  
10           ble polymer that substantially expands in the presence of water. Inclusion of even a small amount of such a swella-  
15           ble polymer can significantly enhance the onset, rate, and completeness of drug delivery. The degree of swelling of a swelling agent can be assessed by compressing particles of the swelling agent in a press to  
20           form a compact of the material having a "strength" ranging from 3 to 16 Kp/cm<sup>2</sup>, where strength is the hardness of the compact in Kp as measured with a Schleuniger Tablet Hardness Tester, model 6D, divided by its maximum cross-sectional area normal to the direction of force in cm<sup>2</sup>.  
25           For example, about 500 mg of a swelling agent can be compressed in a 13/32-inch die using an "f press." The swelling of a compact is measured by placing it between two porous glass frits in a glass cylinder and contacting it with a physiologically relevant test medium, such as  
30           simulated gastric or intestinal buffer, or water. The volume of the water-swollen compact after 16 to 24 hours contact with the test medium divided by its initial volume is termed the "swelling ratio" of the swelling agent. Generally, swelling agents suitable for inclusion  
35           in the drug layer are those water-swella-  
          ble polymers that have swelling ratios, when water is the test medium, of at least 3.5, preferably greater than 5.

          A preferred class of swelling agents comprises ionic polymers. Ionic polymers are generally polymers  
35           that have a significant number of functional groups that are substantially ionized in an aqueous solution over at least a portion of the physiologically relevant pH range

5017153-122377

257  
1/12

1 to 8. Such ionizable functional groups include carboxylic acids and their salts, sulfonic acids and their salts, amines and their salts, and pyridine salts. To be considered an ionic polymer, the polymer should have at least 0.5 milli-equivalents of ionizable functional groups per gram of polymer. Such ionic polymer swelling agents include sodium starch glycolate, sold under the trade name EXPLOTAB, and croscarmellose sodium, sold under the trade name AC-DI-SOL.

In one embodiment of the invention in which the drug-containing composition comprises a low-solubility drug, a drug-entraining agent, and a swelling agent, the swelling agent is present in an amount ranging from about 2 to about 20 wt% of the drug-containing composition 14.

In other embodiments of the invention, the swelling agent is optionally present in an amount ranging from 0 to about 20 wt%.

In another embodiment of the present invention, the drug-containing composition further comprises a fluidizing agent. As used herein, a "fluidizing agent" is a water-soluble compound that allows the drug-containing composition to rapidly become fluid upon imbibing water when the dosage form is introduced into a use environment. Rapid fluidization of the drug-containing composition allows the composition to be extruded from the dosage form without a build-up of excessive pressure. This results in a relatively short time lag. That is, the time between introduction of the dosage form into the environment of use and the onset of drug delivery is relatively short. In addition, the inclusion of a fluidizing agent reduces the pressure within the core and thus reduces the risk of failure of the coating that surrounds the core of the dosage form. This is particularly important when a relatively rapid rate of drug release is desired, necessitating the use of a highly water-permeable coating that conventionally is relatively thin and weak. (By a rapid rate of release is

SECRET - 100-100000

258  
2/2

generally meant that greater than 70 wt% of the low-solubility drug originally present in the dosage form is released within 12 hours of the time the dosage form is introduced into the use environment.)

5           The fluidizing agent can be essentially any water-soluble compound that rapidly increases the fluidity of the drug-containing composition when water is imbibed into the core. Such compounds generally have aqueous solubilities of at least 30 mg/mL and generally  
10 have a relatively low molecular weight (less than 10,000 daltons) such that upon imbibing a given quantity of water, the drug-containing composition rapidly becomes more fluid relative to a similar drug-containing composition that does not include the fluidizing agent.  
15 By more fluid is meant that the pressure required to extrude the drug through the delivery port(s) is lower than a similar composition without the fluidizing agent. This increased fluidity can be temporary, meaning that the increased fluidity occurs for only a short time after  
20 introduction of the dosage form to a use environment (e.g., 2 hours), or the increased fluidity can occur over the entire time the dosage form is in the use environment. Exemplary fluidizing agents are sugars, organic acids, amino acids, polyols, salts, and low-  
25 molecular weight oligomers of water-soluble polymers. Exemplary sugars are glucose, sucrose, xylitol, fructose, lactose, mannitol, sorbitol, maltitol, and the like. Exemplary organic acids are citric acid, lactic acid, ascorbic acid, tartaric acid, malic acid, fumaric, and  
30 succinic acid. Exemplary amino acids are alanine and glycine. Exemplary polyols are propylene glycol and sorbitol. Exemplary oligomers of low-molecular weight polymers are polyethylene glycols with molecular weights of 10,000 daltons or less. Particularly preferred  
35 fluidizing agents are sugars and organic acids. Such fluidizing agents are preferred as they often improve tableting and compression properties of the drug-

259  
217

containing composition relative to other fluidizing agents such as inorganic salts or low-molecular weight polymers.

5 In order for the fluidizing agent to rapidly increase the fluidity of the drug-containing composition at low water levels in the core 12 of the dosage form, the fluidizing agent must generally be present in an amount such that it makes up at least about 10 wt% of the drug-containing composition 14. To ensure that the drug-  
10 containing composition 14 does not become so fluid such that the drug-entraining agent cannot properly entrain or suspend the drug, particularly long after (12 hours or longer) introduction of the dosage form into the use environment, the amount of fluidizing agent generally  
15 should not exceed about 60 wt% of the drug-containing composition. In addition, as mentioned above, when a fluidizing agent is included, a drug-entraining agent with a higher molecular weight and correspondingly higher viscosity is generally included in the drug-containing  
20 composition, but at a lower level. Thus, for example, when the drug-containing composition comprises about 20 to 30 wt% of the low-solubility drug and about 30 wt% of a fluidizing agent such as a sugar, about 20 to 50 wt% of a high molecular weight polymer such as PEO with a  
25 molecular weight of about 500,000 to 800,000 daltons is preferable to a lower molecular weight PEO.

The drug-containing composition 14 may further include solubility-enhancing agents that promote the aqueous solubility of the drug, present in an amount  
30 ranging from about 0 to about 30 wt% of the drug-containing composition 14. Examples of suitable solubility-enhancing agents include surfactants; pH control agents such as buffers, organic acids and organic acid salts and organic and inorganic bases; glycerides;  
35 partial glycerides; glyceride derivatives; polyhydric alcohol esters; PEG and PPG esters; polyoxyethylene and polyoxypropylene ethers and their copolymers; sorbitan

SECRET

260  
217

esters; polyoxyethylene sorbitan esters; carbonate salts, and cyclodextrins.

There are a variety of factors to consider when choosing an appropriate solubilizing agent for a drug.

5 The solubilizing agent should not interact adversely with the drug. In addition, the solubilizing agent should be highly efficient, requiring minimal amounts to effect the improved solubility. It is also desired that the solubilizing agent have a high solubility in the use  
10 environment. For acidic, basic, and zwitterionic drugs, organic acids, organic acid salts, and organic and inorganic bases and base salts are known to be useful solubilizing agents. It is desired that these compounds have a high number of equivalents of acid or base per  
15 gram. The selection of solubilizing agent will therefore be highly dependent on the properties of the drug.

A preferred class of solubilizers for basic drugs is organic acids. Since basic drugs are solubilized by protonation, and since the solubility of  
20 basic drugs in an aqueous environment of pH 5 or higher is reduced and often may reach 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 such drugs assists in solubilization and hence absorption of the drug. An exemplary basic  
25 drug is sertraline, which has moderate solubility at low pH, low solubility at pH values above 5 and extremely low solubility at pH of about 7.5. Even a slight decrease in the pH of the aqueous solution at high pH may result in  
30 dramatic increases in the solubility of basic drugs. In addition to simply lowering the pH, the presence of organic acids and their conjugate bases also raises the solubility at a given pH if the conjugate base salt of the basic drug has a higher solubility than the neutral  
35 form or the chloride salt of the drug.

It has been found that a preferred subset of organic acids meeting such criteria consists of citric,

50171768-122377



262  
112

Examples of alkylating or buffering agents include potassium citrate, sodium bicarbonate, sodium citrate, dibasic sodium phosphate, and monobasic sodium phosphate. Examples of organic bases include meglumine, eglumine,  
5 monoethanol amine, diethanol amine, and triethanol amine.

The drug-containing composition 14 may optionally include a concentration-enhancing polymer that enhances the concentration of the drug in a use environment relative to control compositions that are  
10 free from the concentration-enhancing polymer. The concentration-enhancing polymer should be inert, in the sense that it does not chemically react with the drug in an adverse manner, and should have at least some solubility in aqueous solution at physiologically  
15 relevant pHs (e.g. 1-8). 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 of 1-8 may be suitable. Especially useful polymers are those discussed above for forming solid-amorphous dispersions  
20 of the drug with a polymer. Preferred polymers include HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP, CAT, and PVP. More preferred polymers included HPMCAS, HPMCP, CAP and CAT. Without being bound by any particular theory or mechanism of action, it is believed that the concentration-enhancing  
25 polymer prevents or retards the rate at which a drug, delivered from the dosage form and present in the use environment at a concentration greater than its equilibrium value, approaches its equilibrium concentration. Thus, when the dosage form is compared to  
30 a control dosage form that is identical except for the absence of the concentration-enhancing polymer, the concentration-enhancing polymer-containing dosage form provides, at least for a short time period, a greater concentration of dissolved drug in the use environment.  
35 Appropriate drug forms and concentration-enhancing polymers are discussed in commonly assigned pending patent application "Pharmaceutical Compositions Providing

ED 171763-112377

Enhanced Drug Concentrations" filed concurrently herewith, U.S. provisional patent application No. \_\_\_\_\_, the relevant portions of which are herein incorporated by reference.

5           The drug-containing composition 14 may optionally include excipients that promote drug stability. Examples of such stability agents include pH control agents such as buffers, organic acids and organic acid salts and organic and inorganic bases and base  
10   salts. These excipients can be the same materials listed above for use as solubilizers or fluidizing agents. Another class of stability agents is antioxidants, such as butylated hydroxy toluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), vitamin E, and ascorbyl palmitate.  
15   The amount of stability agent used in the drug-containing composition should be sufficient to stabilize the low-solubility drug. For pH control agents such as organic acids, the stability agent, when present, may range from 0.1 to 20 wt% of the drug-containing composition. Note  
20   that in some formulations, antioxidants such as BHT can lead to discoloration of the dosage form. In these cases, the amount of antioxidant used should be minimized so as to prevent discoloration. The amount of antioxidant used in the drug-containing composition  
25   generally ranges from 0 to 1 wt% of the drug-containing composition.

          Finally, the drug-containing composition 14 may also include other conventional excipients, such as those  
30   that promote performance, tableting or processing of the dosage form. Such excipients include tableting aids, surfactants, water-soluble polymers, pH modifiers, fillers, binders, pigments, osmagents, disintegrants and lubricants. Exemplary excipients include  
35   microcrystalline cellulose; metallic salts of acids such as aluminum stearate, calcium stearate, magnesium stearate, sodium stearate, and zinc stearate; fatty acids, hydrocarbons and fatty alcohols such as stearic

50171958-122277

acid, palmitic acid, liquid paraffin, stearyl alcohol, and palmitol; fatty acid esters such as glyceryl (mono- and di-) stearates, triglycerides, glyceryl (palmitic stearic) ester, sorbitan monostearate, saccharose  
5 monostearate, saccharose monopalmitate, and sodium stearyl fumarate; alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate and magnesium lauryl sulfate; polymers such as polyethylene glycols, polyoxyethylene glycols, and polytetrafluoroethylene; and inorganic materials such as  
10 talc and dicalcium phosphate. In a preferred embodiment, the drug-containing composition 14 contains a lubricant such as magnesium stearate.

#### WATER-SWELLABLE COMPOSITION

15 Referring again to FIG. 1, the dosage form further comprises a water-swellaable composition 16. The water-swellaable composition greatly expands as it imbibes water through the coating 18 from the use environment. As it expands, the water-swellaable composition increases  
20 the pressure within the core 12, causing extrusion of the fluidized drug-containing composition through the port(s) 20 into the environment of use. To maximize the amount of drug present in the dosage form and to ensure that the maximum amount of drug is released from the dosage form  
25 so as to minimize residual drug, the water-swellaable composition should have a swelling ratio of at least about 2, preferably 3.5, and more preferably 5.

The water-swellaable composition 16 comprises a swelling agent in an amount ranging from about 30 to 100  
30 wt% of the water-swellaable composition 16. The swelling agent is generally a water-swellaable polymer that greatly expands in the presence of water. As discussed above in connection with the swelling agent of the drug-containing composition, the degree of swelling of a swelling agent,  
35 or the water-swellaable composition itself, can be assessed by measuring its swelling ratio.

Suitable swelling agents for the water-swella-  
 ble composition are generally hydrophilic polymers  
 that have swelling ratios of about 2.0 or greater.  
 Exemplary hydrophilic polymers include polyoxomers such  
 5 as PEO, cellulosics such as HPMC and HEC, and ionic  
 polymers. In general, the molecular weight of water  
 swella- ble polymers chosen for the swelling agent is  
 higher than that of similar polymers used as entraining  
 agents such that, at a given time during drug release,  
 10 the water-swella- ble composition 16 after imbibing water  
 tends to be more viscous, less fluid, and more elastic  
 relative to the drug-containing composition 14. In some  
 cases the swelling agent may be even substantially or  
 almost entirely water insoluble such that when partially  
 15 water swollen during operation, it may constitute a mass  
 of water-swollen elastic particles. Generally, the  
 swelling agent is chosen such that, during operation, the  
 water-swella- ble composition 16 generally does not  
 substantially intermix with the drug-containing  
 20 composition 14, at least prior to extruding a majority of  
 the drug-containing composition 14. Thus, for example,  
 when PEO is the swelling agent used in the water-  
 swella- ble composition 16, a molecular weight of about  
 800,000 daltons or more is preferred and more preferably  
 25 a molecular weight of 3,000,000 to 8,000,000 daltons.

A preferred class of swelling agents is ionic  
 polymers, described above for use in various embodiments  
 of the drug-containing composition 14. Exemplary ionic  
 polymer swelling agents include sodium starch glycolate,  
 30 sold under the trade name EXPLOTAB, croscarmellose  
 sodium, sold under the trade name AC-DI-SOL, polyacrylic  
 acid, sold under the trade name CARBOL, and sodium  
 alginate sold under the trade name KELTONE.

The water-swella- ble composition may optionally  
 35 further comprise osmotically effective agents, often  
 referred to as "osmogens" or "osmagents." The amount of  
 osmagent present in the water-swella- ble composition may

50171753-122377

range from about 0 to about 40 wt% of the water-swellable composition. Typical classes of suitable osmagents are water-soluble salts and sugars that are capable of imbibing water to thereby effect an osmotic pressure gradient across the barrier of the surrounding coating. The osmotic pressure of a material can be calculated using the van't Hoff equation. (See, e.g., *Thermodynamics*, by Lewis and Randall). By "osmotically effective agent" is meant the inclusion of a material with low enough molecular weight, high enough solubility, and sufficient mass in the water-swellable composition that upon imbibing water from the use environment it forms an aqueous solution within the interior of the tablet such that its osmotic pressure exceeds that of the use environment, thereby providing an osmotic pressure driving force for permeation of water from the use environment into the tablet core. Typical useful osmagents include magnesium sulfate, magnesium chloride, calcium chloride, sodium chloride, lithium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, sodium sulfite, lithium sulfate, potassium chloride, sodium sulfate, d-mannitol, urea, sorbitol, inositol, raffinose, sucrose, glucose, fructose, lactose, and mixtures thereof.

In one embodiment of the invention, the water-swellable composition 16 is substantially free from an osmotically effective agent, meaning that there is either a sufficiently small amount of osmagent or that any osmagent present has sufficiently low solubility so as not to increase the osmotic pressure of the water-swellable composition 16 substantially beyond that of the use environment. In order for the dosage form to provide satisfactory release of drug in the absence of an osmagent in the water-swellable composition 16, and when the water-swellable polymer is not an ionic polymer, the dosage form should have a coating that is highly permeable to water. Such high-permeability coatings are described below. When the water-swellable composition 16

SECRET

267 7

is substantially free of an osmotically effective agent, the water swellable composition preferably contains a substantial quantity, typically at least 10 wt% and preferably at least 50 wt%, of a highly swelling polymer such as sodium starch glycolate or sodium croscarmellose. As described earlier, highly swelling materials can be identified by measuring the "swelling ratio" of the material formed into a compact using the method described previously.

10           The release of a low-solubility drug relatively quickly without the inclusion of an osmagent in the water-swellable composition is a surprising result, since conventional wisdom in the art has held that osmagents should be included in the water-swellable composition to achieve good performance. Circumventing the need for inclusion of an osmagent provides several advantages. One advantage is that the space and weight which would otherwise be occupied by osmagent may be devoted to drug, thus permitting an increase in the amount of drug within the dosage form. Alternatively, the overall size of the dosage form may be decreased. In addition, eliminating the osmagent simplifies the process for manufacture of the dosage form, since the water-swellable composition 16 may omit the step of including an osmagent.

25           In one embodiment of the invention, the water swellable composition 16 comprises a swelling agent and a tableting aid. The preferred swelling agents (e.g., those that are highly swelling) are difficult to compress to a hardness suitable for use in the dosage form. However, it has been found that adding a tableting aid to the water-swellable composition in the amount of 5 to 50 wt% of the water-swellable composition 16 results in a material that compresses to a hardness suitable for use in the dosage form. At the same time inclusion of a tableting aid can adversely affect the swelling ratio of the water-swellable composition 16. Thus, the quantity and type of tableting aid used must be carefully

SECRET - 122277

התאחדות המורים

20

30

35

10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50  
 51  
 52  
 53  
 54  
 55  
 56  
 57  
 58  
 59  
 60  
 61  
 62  
 63  
 64  
 65  
 66  
 67  
 68  
 69  
 70  
 71  
 72  
 73  
 74  
 75  
 76  
 77  
 78  
 79  
 80  
 81  
 82  
 83  
 84  
 85  
 86  
 87  
 88  
 89  
 90  
 91  
 92  
 93  
 94  
 95  
 96  
 97  
 98  
 99  
 100  
 101  
 102  
 103  
 104  
 105  
 106  
 107  
 108  
 109  
 110  
 111  
 112  
 113  
 114  
 115  
 116  
 117  
 118  
 119  
 120  
 121  
 122  
 123  
 124  
 125  
 126  
 127  
 128  
 129  
 130  
 131  
 132  
 133  
 134  
 135  
 136  
 137  
 138  
 139  
 140  
 141  
 142  
 143  
 144  
 145  
 146  
 147  
 148  
 149  
 150  
 151  
 152  
 153  
 154  
 155  
 156  
 157  
 158  
 159  
 160  
 161  
 162  
 163  
 164  
 165  
 166  
 167  
 168  
 169  
 170  
 171  
 172  
 173  
 174  
 175  
 176  
 177  
 178  
 179  
 180  
 181  
 182  
 183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191  
 192  
 193  
 194  
 195  
 196  
 197  
 198  
 199  
 200  
 201  
 202  
 203  
 204  
 205  
 206  
 207  
 208  
 209  
 210  
 211  
 212  
 213  
 214  
 215  
 216  
 217  
 218  
 219  
 220  
 221  
 222  
 223  
 224  
 225  
 226  
 227  
 228  
 229  
 230  
 231  
 232  
 233  
 234  
 235  
 236  
 237  
 238  
 239  
 240  
 241  
 242  
 243  
 244  
 245  
 246  
 247  
 248  
 249  
 250  
 251  
 252  
 253  
 254  
 255  
 256  
 257  
 258  
 259  
 260  
 261  
 262  
 263  
 264  
 265  
 266  
 267  
 268  
 269  
 270  
 271  
 272  
 273  
 274  
 275  
 276  
 277  
 278  
 279  
 280  
 281  
 282  
 283  
 284  
 285  
 286  
 287  
 288  
 289  
 290  
 291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298  
 299  
 300  
 301  
 302  
 303  
 304  
 305  
 306  
 307  
 308  
 309  
 310  
 311  
 312  
 313  
 314  
 315  
 316  
 317  
 318  
 319  
 320  
 321  
 322  
 323  
 324  
 325  
 326  
 327  
 328  
 329  
 330  
 331  
 332  
 333  
 334  
 335  
 336  
 337  
 338  
 339  
 340  
 341  
 342  
 343  
 344  
 345  
 346  
 347  
 348  
 349  
 350  
 351  
 352  
 353  
 354  
 355  
 356  
 357  
 358  
 359  
 360  
 361  
 362  
 363  
 364  
 365  
 366  
 367  
 368  
 369  
 370  
 371  
 372  
 373  
 374  
 375  
 376  
 377  
 378  
 379  
 380  
 381  
 382  
 383  
 384  
 385  
 386  
 387  
 388  
 389  
 390  
 391  
 392  
 393  
 394  
 395  
 396  
 397  
 398  
 399  
 400  
 401  
 402  
 403  
 404  
 405  
 406  
 407  
 408  
 409  
 410  
 411  
 412  
 413  
 414  
 415  
 416  
 417  
 418  
 419  
 420  
 421  
 422  
 423  
 424  
 425  
 426  
 427  
 428  
 429  
 430  
 431  
 432  
 433  
 434  
 435  
 436  
 437  
 438  
 439  
 440  
 441  
 442  
 443  
 444  
 445  
 446  
 447  
 448  
 449  
 450  
 451  
 452  
 453  
 454  
 455  
 456  
 457  
 458  
 459  
 460  
 461  
 462  
 463  
 464  
 465  
 466  
 467  
 468  
 469  
 470  
 471  
 472  
 473  
 474  
 475  
 476  
 477  
 478  
 479  
 480  
 481  
 482  
 483  
 484  
 485  
 486  
 487  
 488  
 489  
 490  
 491  
 492  
 493  
 494  
 495  
 496  
 497  
 498  
 499  
 500  
 501  
 502  
 503  
 504  
 505  
 506  
 507  
 508  
 509  
 510  
 511  
 512  
 513  
 514  
 515  
 516  
 517  
 518  
 519  
 520  
 521  
 522  
 523  
 524  
 525  
 526  
 527  
 528  
 529  
 530  
 531  
 532

10

## 15

20

35

270  
A  
227

final dosage form can be for oral, rectal, vaginal, subcutaneous, or other known method of delivery into the environment of use. When the dosage form 10 is intended for oral administration to a human, the core 12 generally has an aspect ratio of about 3 or less, a longest dimension of about 2 cm or less and a total weight of about 1.5 g or less and preferably a total weight of about 1.0 g or less.

To form the dosage form, the ingredients comprising the drug-containing composition 14 and the water-swellable composition 16 are first mixed or blended using processes known in the art. See for example, Lachman, et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" (Lea & Febiger, 1986). For example, a portion of the ingredients of the drug-containing composition 14 can first be blended, then wet granulated, dried, milled, and then blended with additional excipients prior to tableting. Similar processes can be used to form the water-swellable composition.

Once the materials are properly mixed, the core 12 is formed using procedures known in the art, such as compression or extrusion. For example, to form cores in the form of tablets, the desired amount of drug-containing composition 14 is placed in a tablet press and leveled by lightly tamping with the press. The desired amount of water-swellable composition 16 is then added, and the tablet formed by compression. Alternatively, the water-swellable composition may be added to the tablet press first, followed by the drug-containing composition. The amount of force used to compress the tablet core will depend on the size of the dosage form, as well as the compressibility and flow characteristics of the compositions. Typically, a pressure is used that results in a tablet with a strength of 3 to 20 Kp/cm<sup>2</sup>.

SECRET

291  
X27

# THE COATING

Following formation of the core 12, coating 18 is applied. Coating 18 should have both a sufficiently high water permeability that the drug can be delivered within the desired time frame, and high strength, while at the same time be easily manufactured. A water permeability is chosen to control the rate at which water enters the core, thus controlling the rate at which drug is delivered to the use environment. Where a high dose of a low-solubility drug is required, the low solubility and high dose combine to make it necessary to use a high permeability coating to achieve the desired drug release profile while keeping the tablet acceptably small. High strength is required to ensure the coating does not burst when the core swells as it imbibes water, leading to an uncontrolled delivery of the core contents to the use environment. The coating must be easily applied to the dosage form with high reproducibility and yield. Furthermore, the coating must be non-dissolving and non-eroding during release of the drug-containing composition, generally meaning that it be sufficiently water-insoluble that drug is substantially entirely delivered through the delivery port(s) 20, in contrast to delivery via permeation through coating 18.

As described above, the coating 18 is highly water-permeable to allow rapid imbibition of water into core 12 and as a result a rapid release of the drug-containing composition 14. A relative measure of the water permeability of the coating can be made by conducting the following experiment. Finished dosage forms are placed in an open container which is in turn placed in an environmental 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 dosage forms, determined by plotting the weight of the dosage form versus time, divided by the surface area of the dosage form yields a value termed "water flux (40/75)."

ED 171 1989 1223377

292  
#116

5 The water flux (40/75) for a dosage form has been found to be a useful relative measure of the water permeabilities of coatings. For the dosage forms of one embodiment of the present invention, in particular when a rapid release of the drug is desired, the coating should have a water flux (40/75) value of at least  $1.0 \times 10^{-3}$  gm/hr·cm<sup>2</sup>, and preferably at least  $1.3 \times 10^{-3}$  gm/hr·cm<sup>2</sup>.

10 As mentioned, the coating should also have a high strength to ensure the coating 18 does not burst when the core swells due to imbibition of water from the use environment. A relative measure of coating strength can be made by conducting the following experiment that measures the "durability" of the coating. Finished tablets are placed into an aqueous medium for 10 to 24 hours, allowing the core to imbibe water, swell, and release drug to the media. The swollen dosage form can then be tested in a hardness tester, such as a Model 6D Tablet Tester manufactured by Schleuniger Pharmatron, Inc. The dosage form is placed into the tester so that its delivery port(s) (20) faces one side of the compression plates. The force, in Kp, required to rupture the coating is then measured. The durability of the coating is then calculated by dividing the measured rupture force by the maximum cross-sectional area of the dosage form normal to the applied force. In one embodiment of the present invention, the coating should have a durability of at least 1 Kp/cm<sup>2</sup>, preferably at least 2 Kp/cm<sup>2</sup>, and most preferably at least 3 Kp/cm<sup>2</sup>. Coatings with this or greater durability ensure virtually no burst tablets when the dosage forms are tested in vivo.

35 Coatings with these characteristics can be obtained using hydrophilic polymers such as plasticized and unplasticized cellulose esters, ethers, and ester-ethers. Particularly suitable polymers include cellulose acetate ("CA"), cellulose acetate butyrate, and ethyl cellulose. A particularly preferred set of polymers are

SECRET - 122337

273 \$  
L

cellulose acetates having acetyl contents of 25 to 42%. A preferred polymer is CA having an acetyl content of 39.8%, and specifically, CA 398-10 manufactured by Eastman of Kingsport, Tennessee, having an average  
5 molecular weight of about 40,000 daltons. Another preferred CA having an acetyl content of 39.8% is high molecular weight CA having an average molecular weight greater than about 45,000, and specifically, CA 398-30 (Eastman) reported to have an average molecular weight of  
10 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  
15 dipping, fluidized bed coating, or preferably by pan coating. To accomplish this, a coating solution is formed comprising the coating polymer and a solvent. Typical solvents useful with the cellulosic polymers noted above include acetone, methyl acetate, ethyl  
20 acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, methyl propyl ketone, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monoethyl acetate, methylene dichloride, ethylene dichloride, propylene dichloride, nitroethane, nitropropane, tetrachloroethane,  
25 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diglyme, and mixtures thereof. A particularly preferred solvent is acetone. The coating solution typically will contain 3 to 15 wt% of the polymer, preferably 5 to 10 wt%, most preferably 7 to 10 wt%.

30 The coating solution may also comprise pore-formers, non-solvents, or plasticizers in any amount so long as the polymer remains substantially soluble at the conditions used to form the coating and so long as the coating remains water-permeable and has sufficient  
35 strength. Pore-formers and their use in fabricating coatings are described in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220, the pertinent disclosures of which are

62171768-122379

274  
#

incorporated herein. 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, PEO, HEC, HPMC and other aqueous-soluble cellulosics, water-soluble acrylate or methacrylate esters, polyacrylic acid and various copolymers and mixtures of these water soluble or water swellable polymers. Enteric polymers such as cellulose acetate phthalate (CAP) and HPMCAS are included in this class of polymers. A particularly preferred pore former is PEG having an average molecular weight from 1000 to 8000 daltons. A particularly preferred PEG is one 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 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 gas filled, as is typical when the non-solvent is volatile, is indicated by a reduction in the density of the coating (mass/volume).

SECRET-122377

215  
232

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. As described below for the case of using water as the non-solvent in an acetone solution of cellulose acetate, 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. When lower porosities are desired, the amount of non-solvent can be reduced as low as desired. It has been found that suitable coatings can be obtained when the concentration of non-solvent in the coating solution is greater than about 20% of the non-solvent concentration that results in the cloud point.

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 or methyl ethyl ketone, suitable non-solvents include water, glycerol, ethylene glycol and its low molecular-weight oligomers (e.g., less than about 1,000 daltons), propylene glycol and its low molecular weight oligomers (e.g., less than about 1,000 daltons), C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alcohols such as methanol or ethanol, ethylacetate, acetonitrile and the like.

In general, to maximize its effect, (e.g., formation of pores), the non-solvent should have similar

50171988-122377

276

or less volatility than the coating solution solvent such that, during initial evaporation of the solvent during the coating process, sufficient non-solvent remains to cause phase separation to occur. In many cases, where a coating solution solvent such as acetone is used, water is a suitable non-solvent. For acetone solutions comprising 7 wt% CA and 3 wt% PEG, the cloud point at room temperature is at about 23 wt% water. Thus the porosity and in turn the water permeability (which increases with increasing porosity) can be controlled by varying the water concentration up to near the cloud point. For acetone solutions comprising CA and PEG with a total concentration of about 10 wt%, it is desired that the coating solution contain at least 4 wt% water to obtain a suitable coating. When a higher porosity, and thus a higher water permeability is desired (to obtain a faster release rate), the coating solution should contain at least about 15 wt% water.

In one embodiment of the invention, the coating solution is homogeneous, in that when the polymer, solvent, and any pore formers or non-solvents are mixed, the solution comprises a single phase. Typically, a homogenous solution will be clear, and not be cloudy as discussed above.

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%.

Preferred coating solutions are generally porous even in the dry state (prior to delivery to the aqueous use environment). By "porous" is meant that the coating has a dry-state density less than the density of the nonporous coating material. By "nonporous coating

SECRET-122277

272 7

material" is meant a coating material formed by using a coating solution containing no non-solvent, or the minimum amount of non-solvent required to produce a homogeneous coating solution. The coating in the dry state has a density that is less than 0.9 times, and more preferably less than 0.75 times that of the nonporous coating material. 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 porous nature of the coating is one of the factors that leads to the combination of high water permeability and high strength of the coating.

The coatings may also be asymmetric, meaning that there is a gradient of density throughout the coating thickness. Generally, the outside surface of the coating will have a higher density than the coating nearest the core.

The coating can optionally include a plasticizer. A plasticizer generally swells the coating polymer such that the polymer's glass transition temperature is lowered, its flexibility and toughness increased and its permeability altered. When the plasticizer is hydrophilic, such as polyethylene glycol, the water permeability of the coating is generally increased. When the plasticizer is hydrophobic, such as diethyl phthalate or dibutyl sebacate, the water permeability of the coating is generally decreased.

It should be noted that additives can function in more than one way when added to the coating solution. For example, PEG can function as a plasticizer at low levels while at higher levels it can form a separate phase and act as a pore former. In addition, when a non-solvent is added, PEG can also facilitate pore

50171059-1223707

278  
JEC

formation by partitioning into the non-solvent-rich phase once liquid-liquid phase separation occurs.

5 The weight of the coating around the core depends on the composition and porosity of the coating, the surface to volume ratio of the dosage form, and the desired drug release rate, but generally should be present in an amount ranging from about 3 to 30 wt%, preferably from 8 to 25 wt%, based on the weight of the uncoated core. However, a coating weight of at least  
10 about 8 wt% is generally preferred so as to assure sufficient strength for reliable performance, and more preferably a coating greater than about 13 wt%.

15 While porous coatings based on CA, PEG, and water yield excellent results, other pharmaceutically acceptable materials may be used so long as the coating has the requisite combination of high water permeability, high strength, and ease of manufacture. Further, such coatings may be dense, or asymmetric, having one or more dense layers and one or more porous layers, as described  
20 in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220.

25 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  
30 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  
35 small portion of the coating. Such rupture may be controlled by intentionally incorporating a relatively small weak portion into the coating. Delivery ports may

50171769-122377

274

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  $\mu\text{m}$  to greater than 100  $\mu\text{m}$ . 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 may vary from 1 to 10 or more. At least one delivery port should be formed on the side of the coating that is adjacent to the drug-containing composition, so that the drug-containing composition will be extruded out of the delivery port by the swelling action of the water-swella-  
ble composition. It is recognized that some processes for forming delivery ports may also form holes or pores in the coating adjacent to the water-swella-  
ble composition. In aggregate, the total surface area of core exposed by delivery ports is less than 5%, and more typically less than 1%.

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

#### Example 1

Exemplary dosage forms of the present invention were made with a bi-layer core geometry of the type depicted in FIG. 1. The bi-layer core consisted of a drug-containing composition and a water-swella-  
ble composition.

50171768-122377

280 272

To form the drug-containing composition the following materials were blended (see Table A): 35 wt% of the citrate salt of 1-[4-ethoxy-3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)phenylsulphonyl]-4-methylpiperazine for treatment of penile erectile disfunction, from Pfizer, Inc., also known as sildenafil citrate (hereinafter referred to as Drug 1) having a solubility of about 20 µg/mL at pH 6, 30 wt% xylitol (trade name XYLITAB 200), 29 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5 wt% sodium starch glycolate (trade name EXPLATAB), and 1 wt% magnesium stearate. The drug-containing composition ingredients were first combined without the magnesium stearate and blended for 20 minutes in a TURBULA mixer. This blend was pushed through a screen (screen size of 0.065 inch), then blended again for 20 minutes in the same mixer. Next, magnesium stearate was added and the drug-containing composition was blended again for 4 minutes in the same mixer. To form the water-swellaable composition, the following materials were blended: 74.5 wt% EXPLATAB, 25 wt% of the tableting aid silicified microcrystalline cellulose (trade name PROSOLV 90), and 0.5 wt% magnesium stearate. The water-swellaable composition was formulated in the same manner as the drug-containing composition.

Tablet cores were formed by placing 400 mg of drug-containing composition in a standard 13/32 inch die and gently leveling with the press. Then, 100 mg water-swellaable composition was placed in the die on top of the drug-containing composition. The tablet core was then compressed to a hardness of about 11 Kp. The resulting bi-layer tablet core had a total weight of 500 mg and contained a total of 28 wt% Drug 1 (140 mg), 24 wt% XYLITAB 200, 23 wt% PEO 600,000, 18.9 wt% EXPLATAB, 5 wt% PROSOLV 90, and 1.1 wt% magnesium stearate.

Coatings were applied by a Vector LDCS-20 pan coater. The coating solution contained CA (CA 398-10 from Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee),

281  
252

polyethylene glycol (PEG 3350, Union Carbide), water, and acetone in a weight ratio of 7/3/5/85 (wt%). The flow rate of the inlet heated drying air of the pan coater was set at 40 ft<sup>3</sup>/min with the outlet temperature set 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 rotation was set to 20 rpm. The so-coated tablets were dried at 50°C in a convection oven. The final dry coating weight amounted to 40.5 mg or 8.1 wt% of the tablet core. Five 900  $\mu$ m diameter holes were then mechanically drilled in the coating on the drug-containing composition side of the tablet to provide 5 delivery ports per tablet. Table C summarizes the characteristics of the dosage form.

To simulate *in vivo* drug dissolution, tablets were placed in 900 mL of a simulated gastric solution (10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 2.0, 261 mOsm/kg) for 2 hours, then transferred to 900 mL of a simulated intestinal environment solution (6 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 64 mM KCl, 35 mM NaCl, pH 7.2, 210 mOsm/kg), both solutions being stirred at 50 rpm. A residual dissolution test was performed as described in the Detailed Description section. Residual drug was analyzed by HPLC using a Waters Symmetry C<sub>18</sub> column. The mobile phase consisted of 0.05 M triethanolamine (pH 3)/ methanol/ acetonitrile in a volume ratio of 58/25/17. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance at 290 nm to the absorbance of Drug 1 standards. The amount of drug remaining in the tablets was subtracted from the total initial amount of drug in the tablet to obtain the amount released at each time interval. Results are shown in Table 1 and summarized in Table D.

50171768-122377

Table 1

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 2               | 25                     |
| 4               | 46                     |
| 8               | 74                     |
| 14              | 94                     |
| 20              | 98                     |

The data show that 25 wt% of the drug was released within 2 hours, 74 wt% within 8 hours, and 98 wt% of the drug was released within 20 hours. Thus, the present invention provided a rapid release of over 70 wt% within 8 hours and very low residual value at 20 hours of a relatively high dose (140 mg) of a low-solubility drug in a relatively low mass (540 mg) dosage form.

#### Example 2

This example demonstrates the inventive delivery of a high dose of Drug 1 from bi-layer tablets by increasing the amount of drug in the drug-containing composition. For the tablets of Example 2, the drug-containing composition consisted of 56 wt% Drug 1, 20 wt% XYLITAB 200, 19 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 4 wt% EXPLOTAB, and 1 wt% magnesium stearate. The water-swellable composition consisted of 74.5 wt% EXPLOTAB, 25 wt% PROSOLV 90, and 0.5 wt% magnesium stearate. These tablets were made as in Example 1, except that 500 mg of the drug-containing composition was used to make the tablet. See Table C for further details of the make-up of the tablets. The drug-containing composition and water-swellable composition for this example were combined in a ratio of 83.3 wt% drug-containing composition to 16.7 wt% water-swellable composition. Dissolution tests were performed as described in Example 1. Results are shown in Table 2 and summarized in Table D.

283  
DAG

Table 2

5  
  
  
10

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 2               | 16                     |
| 4               | 34                     |
| 8               | 57                     |
| 14              | 76                     |
| 20              | 86                     |

15 The above data show that 16 wt% of the drug was released within 2 hours and 86 wt% within 20 hours. Thus, the dosage forms of the present invention performed well, even with a high drug loading in the drug-containing composition.

Examples 3A-3B

20 These examples demonstrate the inventive delivery of various drugs from bi-layer tablets. For the tablets of Example 3A, the drug-containing composition consisted of 35% sertraline HCl (Drug 2) having a solubility of 0.2 mg/mL at pH 7, 30 wt% XYLITAB 200,  
25 28.75 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5 wt% EXPLOTAB, and 1.25 wt% magnesium stearate. The water-swella-ble composition consisted of 74.5 wt% EXPLOTAB, 25 wt% PROSOLV 90, and 0.5 wt% magnesium stearate. These tablets were made as in Example 1.  
30 Dissolution tests were performed on these tablets in the same manner as Example 1 except the residual drug 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  
35 glacial acetic acid in 1L HPLC H<sub>2</sub>O) in acetonitrile. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance at 230 nm to the absorbance of sertraline standards. The results are presented in Table 3 and summarized in Table D.

40 For the tablets of Example 3B, the drug-containing composition consisted of 32.4 wt% of mesylate

50171069-122277

284  
7/2

salt of the drug 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl) phenylthio] phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide hemifumarate a 5-lipoxygenase inhibitor for the treatment of chronic inflammatory conditions such as asthma (Pfizer, Inc.) (Drug 4) having a solubility of 3.7 mgA/mL at pH 4, 31.2 wt% XYLITAB 200, 29.9 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5.2 wt% EXPLOTAB, and 1.3 wt% magnesium stearate (see Table A). The water-swellable composition consisted of 74.5 wt% EXPLOTAB, 24.5 wt% PROSOLV 90, and 1 wt% magnesium stearate. These tablets were made as in Example 1. Dissolution tests were performed on these tablets in accordance with Example 1 with the following exceptions: residual drug was analyzed by dissolving tablets in 0.1 N HCl and measuring UV absorbance at 258 nm. Results are shown in Table 3 and summarized in Table D.

Table 3

| Example | Time (hours) | Drug (% released) |
|---------|--------------|-------------------|
| 3A      | 0            | 0                 |
|         | 2            | 22                |
|         | 4            | 45                |
|         | 8            | 79                |
|         | 14           | 92                |
|         | 20           | 94                |
| 3B      | 0            | 0                 |
|         | 2            | 18                |
|         | 4            | 38                |
|         | 8            | 68                |
|         | 12           | 85                |
|         | 18           | 89                |
|         | 24           | 91                |

Examples 3A and 3B show low residual drug after 24 hours with virtually no lag time. Along with Example 1, these examples show that different low-solubility drugs can be successfully delivered from dosage forms of this invention.

285  
242

Example 4

This example demonstrates the inventive delivery of Drug 2 from bi-layer tablets without an ionic swelling agent in the water-swella-  
ble composition. For the tablets of Example 4, the drug-containing composition consisted of 35% Drug 2, 30 wt% XYLITAB 200, 29 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5 wt% EXPLOTAB, and 1 wt% magnesium stearate (see Table A). The water-swella-  
ble composition consisted of 65 wt% PEO with an average molecular weight of 5,000,000, 29.4 wt% NaCl, 5% of the tableting aid hydroxymethylcellulose (METHOCEL), and 0.6 wt% magnesium stearate (see Table B). These tablets were made as in Example 1, except that 490 mg of the drug-containing composition and 245 mg of the water-swella-  
ble composition were used to make the tablet (see Table C). Dissolution tests were performed on these tablets as described in Example 3A. Results are shown in Table 4 and summarized in Table D.

Table 4

| Time (hours) | Drug (wt% released) |
|--------------|---------------------|
| 0            | 0                   |
| 1            | 1                   |
| 2            | 15                  |
| 4            | 47                  |
| 8            | 80                  |
| 12           | 90                  |
| 18           | 95                  |
| 24           | 87                  |

The data show that 15 wt% of the drug was released within 2 hours and 87 wt% was released within 24 hours when there was no ionic swelling agent in the water-swella-  
ble composition.

Examples 5A-5C

These examples demonstrate that various amounts of ionic swelling agent and tableting aid can be used to form dosage forms with the desired release profile.

50171058-122377

For the tablets of Examples 5A, 5B, and 5C, the drug-containing composition consisted of 35 wt% Drug 1, 30 wt% XYLITAB 200, 29 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5 wt% EXPLOTAB, and 1 wt% magnesium stearate. The drug-containing composition was wet-granulated using deionized water and dried overnight in a 40°C oven. For tablets of Example 5A, the water-swella-  
5 ble composition consisted of 74.35 wt% EXPLOTAB, 24.85 wt% PROSOLV 90, 0.3 wt% Red Lake #40, and 0.3 wt%  
10 magnesium stearate. The water-swella- ble composition was formed by wet-granulating the EXPLOTAB and PROSOLV 90 using water as solvent, drying this mixture, and then blending with the other ingredients.

For tablets of Example 5B, the water-swella-  
15 ble composition consisted of 49.4 wt% EXPLOTAB, 49.4 wt% PROSOLV 90, 0.2 wt% Red Lake #40, and 1 wt% magnesium stearate. The water-swella- ble composition was wet-granulated as in Example 5A.

For tablets of Example 5C, the water-swella-  
20 ble composition consisted of 59.35 wt% EXPLOTAB, 39.4 wt% PROSOLV 90, 0.25 wt% Red Lake #40, and 1 wt% magnesium stearate. The water-swella- ble composition was wet-granulated as in Example 5A.

Tablets were formed by placing 400 mg of drug-  
25 containing composition in a standard 13/32 inch die and tamping lightly. Then, 100 mg water-swella- ble composition was placed in the die on top of the drug-containing composition. The tablet was then compressed to a hardness of about 12 Kp. All cores were coated in  
30 the same manner as in Example 1, except the final dry coating weights for each example were 40.5 mg (8.1 wt%) for 5A, 46.5 mg (9.3 wt%) for 5B, and 43.5 mg (8.7 wt%) for 5C respectively.

Dissolution tests were performed on these  
35 tablets as described in Example 1. Results are shown in Table 5 and summarized in Table D.

EXPLORER - 1983

287  
1/14/2

Table 5

| Example                                   | Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-------------------------------------------|-----------------|------------------------|
| 5A<br>EXPLOTAB/<br>PROSOLV 90 =<br>75/25* | 0               | 0                      |
|                                           | 2               | 15                     |
|                                           | 4               | 43                     |
|                                           | 8               | 69                     |
|                                           | 14              | 94                     |
|                                           | 20              | 97                     |
| 5B<br>EXPLOTAB/<br>PROSOLV 90 =<br>50/50* | 0               | 0                      |
|                                           | 2               | 15                     |
|                                           | 4               | 40                     |
|                                           | 8               | 67                     |
|                                           | 14              | 89                     |
|                                           | 20              | 96                     |
| 5C<br>EXPLOTAB/<br>PROSOLV 90 =<br>60/40* | 0               | 0                      |
|                                           | 2               | 16                     |
|                                           | 4               | 40                     |
|                                           | 8               | 69                     |
|                                           | 14              | 89                     |
|                                           | 20              | 96                     |

\* approximate

The data show that the weight ratio of EXPLOTAB to PROSOLV 90 can be varied from about 75/25 to about 50/50 without any adverse effect on the desired drug release profile.

Example 6

This example demonstrates that low residual drug values may be obtained with the dosage forms of the invention even with high drug loading. For the tablets of Example 6, the drug-containing composition and the water-swellable composition were the same as in Example 2, and were made as in Example 2, except that 200 mg of the water-swellable composition was used to make the tablets (71.4% drug-containing composition/28.6% water-swellable composition) and the tablets had a 77.7 mg (11.1 wt%) coating. Dissolution tests were performed as described in Example 1. Results are shown in Table 6.

50171768-122307

288 5/17

Table 6

5  
  
  
  
10

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 2               | 16                     |
| 4               | 39                     |
| 8               | 65                     |
| 14              | 89                     |
| 20              | 94                     |

A comparison of these data with those of Example 2 show that the initial rate of drug release was the same, releasing 16 wt% of the drug within 2 hours. Compared to Example 2, the data also show that increasing the amount of water-swellable composition in the core (Example 6) resulted in a higher percentage (94% vs. 86%) of the drug being released after 20 hours, thereby leaving a lower amount of residual drug.

Examples 7A-7D

These examples demonstrate the relationship between the drug release profile and the water permeability of the coating. For the tablets of Examples 7A, 7B, 7C, and 7D, the drug-containing composition consisted of 35 wt% Drug 1, 30 wt% XYLITAB 200, 29 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5 wt% EXPLOTAB, and 1 wt% magnesium stearate. The water-swellable composition consisted of 74.35 wt% EXPLOTAB, 24.85 wt% PROSOLV 90, 0.3 wt% Red Lake #40, and 0.3 wt% magnesium stearate.

These tablets were made as in Example 1, except that the tablets had different amounts of coating (see Table C). For the tablets of Example 7A, the coating had a final dry weight of 29 mg (5.8 wt%). For the tablets of Example 7B, the coating had a final dry weight of 56.5 mg (11.3 wt%). For the tablets of Example 7C, the coating had a final dry weight of 89.5 mg (17.9 wt%). For the tablets of Example 7D, the coating had a final dry weight of 124.5 mg (24.9 wt%). Generally, the

50171058-122377

289 5/12

thicker the coating, the lower the expected water permeability. Dissolution tests were performed on these tablets as described in Example 1. Results are shown in Table 7 and are summarized in Table D.

5

Table 7

| Example | Time (hours) | Drug (wt% released) |
|---------|--------------|---------------------|
| 7A      | 0            | 0                   |
|         | 2            | 30                  |
|         | 4            | 57                  |
|         | 8            | 88                  |
|         | 14           | 98                  |
|         | 20           | 97                  |
| 7B      | 0            | 0                   |
|         | 2            | 19                  |
|         | 4            | 45                  |
|         | 8            | 69                  |
|         | 14           | 94                  |
|         | 20           | 98                  |
| 7C      | 0            | 0                   |
|         | 2            | 8                   |
|         | 4            | 27                  |
|         | 8            | 60                  |
|         | 14           | 82                  |
|         | 20           | 94                  |
| 7D      | 0            | 0                   |
|         | 2            | 0                   |
|         | 4            | 17                  |
|         | 8            | 48                  |
|         | 14           | 68                  |
|         | 20           | 88                  |

15

Examples 7A-7D show that as the water permeability decreased, i.e., as the coating weight increased, the rate of drug release decreased. The data show that as the coating thickness increased, the fraction of drug delivered between 0 and 2 hours decreased, while the fraction of drug delivered from 8 to 20 hours increased.

20

Example 8

25

This example demonstrates the delivery of an amorphous dispersion of Drug 2 in a concentration-enhancing polymer from a dosage form of the invention.

Amorphous solid dispersions of Drug 2 in HPMCP were prepared by spray-drying a solution containing 0.65 wt% sertraline free base, 0.65 wt% hydroxy propylmethyl cellulose phthalate (HPMCP 55), 49.35 wt% methanol, and 49.35 wt% acetone. The drug was dissolved in the methanol, and the polymer was dissolved in the acetone, before combining the solutions. The solution was spray-dried using a two-fluid external mix spray nozzle at 1.8 bar at a feed rate of 187 to 211 g/min into the stainless steel chamber of a Niro spray-dryer, maintained at a temperature of 230°C at the inlet and 72°C at the outlet.

To form the drug-containing composition, the following materials were blended: 41.15 wt% sertraline dispersion (1:1 sertraline free base:HPMCP), 26.75 wt% PEO having an average molecular weight of 600,000, 26.75 wt% XYLITAB 200, 4.33 wt% EXPLOTAB, and 1.02 wt% magnesium stearate. The drug-containing composition ingredients were combined and precompressed, then milled in a co-mill at 1100 rpm with a screen size having 0.075-inch openings.

To form the water-swellaable composition, the following materials were blended: 74.66 wt% EXPLOTAB, 24.73 wt% PROBOLV 90, 0.47 wt% magnesium stearate, and 0.14 wt% Red Lake #40. The water-swellaable composition ingredients were combined without the magnesium stearate, blended 20 minutes in a Turbula mixer, then blended again for 4 minutes with magnesium stearate. Assays of these tablets confirmed 112 mg of active sertraline (mgA).

Release of the sertraline dispersion from the bi-layer tablets into simulated intestinal buffer was measured by HPLC as described in Example 3A. Results are shown in Table 8 and summarized in Table D.

EO171088-122377

29/ 2/18

Table 8

5  
  
  
10

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 1               | 7                      |
| 2               | 17                     |
| 4               | 40                     |
| 8               | 68                     |
| 12              | 86                     |
| 18              | 91                     |
| 24              | 86                     |

15

The data demonstrate satisfactory delivery of a sertraline dispersion from dosage forms of this invention.

Example 9

20

This example illustrates the delivery of another drug dispersion from a bi-layer tablet. The drug was in the form of a solid amorphous dispersion comprising 50 wt% of 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R, 4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxypropyl] amide (a glycogen phosphorylase inhibitor from Pfizer, Inc.) (Drug 5) having a water solubility of 80 µg/mL and 50% hydroxy propylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS MF grade). The solid dispersion was prepared in essentially the same way as Example 8 except as follows: the solution comprised 7.5 wt% Drug 8, 7.5 wt% polymer and 85 wt% 95:5 acetone:H<sub>2</sub>O (wt:wt). This solution was spray-dried using an external mix 2-fluid atomizer with feed rates of 460 g/min atomizing gas and 200 g/min solution feed with an inlet temperature of 195°C and an outlet temperature of 70°C.

35

The resulting solid particles had an average diameter of approximately 50 µm. The drug-containing composition consisted of 44.4 wt% solid dispersion, 26.1 wt% XYLITAB 200, 25.2 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 3.5 wt% EXPLOTAB, and 0.8 wt% magnesium stearate. The water-swellaable composition

40

SECRET - 881210

התאחדות המורים

5

10

15

20

25

30

293 28

Table 9

| Time<br>(hours) | Drug (wt%<br>released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 1               | 1                      |
| 2               | 4                      |
| 4               | 28                     |
| 8               | 63                     |
| 12              | 81                     |
| 18              | 96                     |
| 24              | 97                     |

Example 10

This example illustrates the delivery of 5-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)-piperazinyl)ethyl-6-chlorooxindole (Drug 6) from a bi-layer tablet. The drug was in the form of a solid dispersion comprising 10 wt% of Drug 6 having a solubility of 3  $\mu\text{g/mL}$  in model fasted duodenal solution and 90 wt% HPMCAS, HF grade. The solid dispersion was prepared in essentially the same way as Example 8 except as follows: the solution comprised 0.3 wt% Drug 6, 2.7 wt% HPMCAS and 97 wt% MeOH. This solution was spray dried at 19 psi and a 140 g/min feed rate with an inlet temperature of 264°C and an outlet temperature of 62°C.

The drug-containing composition consisted of 45.1 wt% solid dispersion, 25 wt% XYLITAB 200, 25 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 3.9 wt% EXPLOTAB, and 1% magnesium stearate. The water-swellaable composition consisted of 74.8 wt% EXPLOTAB, 24.7 wt% PROSOLV 90, and 0.5 wt% magnesium stearate. Tablets were formed by first mechanically mixing the above drug-containing composition ingredients until homogeneous, compressing into a tablet of 10-20 Kp, and grinding resulting tablets to particles. The above water-swellaable composition ingredients were mixed until homogeneous. Bi-layer tablets were prepared from the drug-containing composition particles and water-swellaable composition, as described in Example 9.

50171758-122377

294 157

5 The resulting bi-layer core had a total weight of 700 mg and contained 247.8 mg of solid dispersion, 22.84 mg of which was Drug 6. The bi-layer core was then coated as in Example 1 to obtain a coating weight of 11.3%, and five 2 mM holes were drilled.

10 The dissolution of drug was studied by placing the bi-layer tablets in intestinal buffer and stirring at 50 rpm. Tablets were dissolved in 75/25 methanol/water (w/w) for analysis for residual drug content. Drug concentration was determined using HPLC, with a mobile phase of 60 vol% 0.02 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.0 in ACN, and diode array detection at 254 nm. The results are shown in Table 10 and summarized in Table D.

15

Table 10

20

25

| Time (hours) | Drug (wt% released) |
|--------------|---------------------|
| 0            | 0                   |
| 1            | 5                   |
| 2            | 13                  |
| 4            | 26                  |
| 8            | 46                  |
| 12           | 73                  |
| 18           | 76                  |
| 24           | 74                  |

30

The data shows satisfactory release of a dispersion of Drug 6 from the bi-layer tablet.

#### Example 11

35

40

This example demonstrates the inventive delivery of Drug 2 from bi-layer tablets without a swelling agent in the drug-containing composition. For the tablets of Example 11, the drug-containing composition consisted of 22.8% Drug 2, 71.7 wt% PEO with an average molecular weight of 200,000, 5 wt% Methocel, and 0.5 wt% magnesium stearate. The water-swella-

composition consisted of 74.5 wt% EXPLOTAB, 25.0 wt% PROSOLV 90, and 0.5 wt% magnesium stearate. These tablets were made as in Example 1, except that 490 mg of the

50171758-122377

drug-containing composition and 245 mg of the water-swella-  
ble composition were used to make the tablet.  
Dissolution tests were performed on these tablets as  
described in Example 1. Results are shown in Table 11  
and summarized in Table D.

Table 11

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 1               | 3                      |
| 2               | 17                     |
| 4               | 49                     |
| 8               | 70                     |
| 12              | 84                     |
| 20              | 88                     |
| 24              | 92                     |

The data show that satisfactory drug delivery was obtained with dosage forms of the invention without a swelling agent in the drug-containing composition.

## Example 12

This example describes the results of tests to determine the swelling volume of swelling agents that may be used in the formulation of the water-swella-  
ble composition.

The following experiment was used to determine the swelling ratio of materials. The materials were first blended and then 500 mg of the material was compressed into a tablet using a 13/32-inch die, the tablet having a strength ranging from 3 to 16 Kp/cm<sup>2</sup>. This compressed material was then placed into a glass cylinder of approximately the same inside diameter as the tablet. The height of the tablet was then measured. Using this height and the diameter of the tablet, the volume of the dry material was determined. Next, the glass cylinder was filled with test media of either deionized water, simulated intestinal buffer, or simulated gastric buffer. The glass cylinder and test

- media were all equilibrated at a constant temperature of 37°C. As the materials in the tablet absorbed water, the height of the tablet increased. At each time interval, the height of the tablet was measured, from which the
- 5 volume of the swollen tablet was determined. The ratio of the volume of the tablet after reaching a constant height to that of the volume of the dry tablet is the swelling ratio of the material. The results of these tests are shown in Table 12.

50171058-122377

246

Table 12

|    | Water-Swellable Composition          |                                                     |                                     | Swelling Ratio (v/v) |                   |       |
|----|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
|    | Swelling Agent                       | Tableting Aid/Additive                              | Swelling Agent/ Tableting Aid (w/w) | Gastric Buffer       | Intestinal Buffer | Water |
| 5  | PEO 5,000,000                        | NONE                                                | 100/0                               | 2.4                  | 2.4               | 2.4   |
|    | PEO 5,000,000                        | Microcrystal-line cellulose <sup>1</sup>            | 85/15                               | 2.2                  | 2.1               | 2.4   |
| 10 | PEO 5,000,000                        | Microcrystal-line cellulose                         | 70/30                               | 2.0                  | 2.1               | 2.4   |
|    | PEO 5,000,000                        | Microcrystal-line cellulose                         | 50/50                               | 2.0                  | 1.9               | 1.9   |
|    | PEO 5,000,000                        | NaCl                                                | 70/30                               | 2.6                  | 2.6               | 2.8   |
|    | PEO 2,000,000                        | Microcrystal-line cellulose                         | 85/15                               | 2.8                  | 2.8               | 3.0   |
| 15 | Polyacrylic acid <sup>2</sup>        | Silicified microcrystal-line cellulose <sup>3</sup> | 70/30                               | 1.9                  | 1.5               |       |
|    | Polyacrylic acid                     | Microcrystal-line cellulose                         | 50/50                               | 1.8                  | 1.7               |       |
|    | Sodium cross-carmellose <sup>4</sup> | None                                                | 100/0                               | 7.0                  | 5.4               | 7.1   |
| 20 | Sodium cross-carmellose              | Microcrystal-line cellulose                         | 85/15                               | 7.1                  | 5.9               | 7.2   |
|    | Sodium cross-carmellose              | Microcrystal-line cellulose                         | 70/30                               | 5.5                  | 6.3               | 5.5   |
| 25 | Sodium cross-carmellose              | Microcrystal-line cellulose                         | 50/50                               | 4.6                  | 5.3               | 5.7   |
|    | Sodium starch glycolate <sup>5</sup> | Microcrystal-line cellulose                         | 50/50                               | 7.1                  | 7.7               | 25.2  |
|    | Sodium starch glycolate              | Microcrystal-line cellulose                         | 70/30                               | 9.0                  | 9.6               | 26.8  |
| 30 | Sodium starch glycolate              | Microcrystal-line cellulose                         | 85/15                               | 10.9                 | 11.9              | 34.7  |

SECRET-122377

297

298

| Water-Swellable Composition         |                                                                                                                                        |                                     | Swelling Ratio (v/v) |                   |       |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Swelling Agent                      | Tableting Aid/Additive                                                                                                                 | Swelling Agent/ Tableting Aid (w/w) | Gastric Buffer       | Intestinal Buffer | Water |
| Sodium starch glycolate             | Silicified Microcrystalline cellulose                                                                                                  | 50/50                               | 7.9                  | 8.7               |       |
| Sodium starch glycolate             | Silicified Microcrystalline cellulose                                                                                                  | 75/25                               | 7.4                  | 9.1               | 14.4  |
| 5 Sodium starch glycolate           | Silicified Microcrystalline cellulose                                                                                                  | 70/30                               | 10.6                 | 11.2              |       |
| Sodium starch glycolate             | Hydroxypropyl cellulose <sup>a</sup>                                                                                                   | 98/2                                | -                    | 17.2              |       |
| 10 Sodium starch glycolate          | Hydroxypropyl cellulose                                                                                                                | 95/5                                | 5.6                  | 8.4               |       |
| Sodium starch glycolate             | Hydroxypropyl cellulose                                                                                                                | 90/10                               | 7.2                  | 6.9               |       |
| Sodium starch glycolate             | Hydroxypropyl cellulose                                                                                                                | 85/15                               | -                    | 3.8               | 3.8   |
| 15 Sodium starch glycolate          | Hydroxypropyl cellulose                                                                                                                | 70/30                               | 3.7                  | 3.9               | 3.3   |
| Sodium starch glycolate             | Hydroxypropyl cellulose                                                                                                                | 50/50                               | 2.4                  | 2.5               | 2.4   |
| 20 Sodium alginate <sup>a</sup>     | Silicified microcrystalline cellulose                                                                                                  | 50/50                               | 2.7                  | 2.9               |       |
| Hydroxyethyl cellulose <sup>a</sup> | NONE                                                                                                                                   | 100/0                               | 2.8                  | 2.8               | 2.7   |
| Hydroxyethyl cellulose              | Microcrystalline cellulose                                                                                                             | 50/50                               | 2.4                  | 2.1               | 2.5   |
| 25                                  | 1 = AVICEL    2 = CARBOPOL 974PNE    3 = PROSOLV 90    4 = AC-DI-SOL<br>5 = EXPLOTAB    6 = Klucel    7 = Keltone LVCR    8 = Natrosol |                                     |                      |                   |       |

Example 13

Exemplary dosage forms of the present invention were made with a bi-layer core geometry of the type depicted in FIG. 1. This example illustrates dosage forms of this invention which release drug over a short

252  
299

duration, utilizing a durable, high permeability coating. The drug-containing composition comprised the following materials: 22.8 wt% Drug 2, 71.7 wt% PEO with an average molecular weight of 200,000 (Polyox WSR N80), 5.0 wt% METHOCEL K3 LV Prem (a tablet binder), and 0.5 wt% of the lubricant, magnesium stearate.

To form the drug-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 screen, then blended again for 20 minutes. Next, magnesium stearate was added and the materials were blended again for 4 minutes. The water-swellaable composition comprised the following materials: 65.0 wt% PEO with an average molecular weight of 5,000,000 (Polyox WSR Coagulant), 29.3 wt% sodium chloride, 5.1 wt% METHOCEL K3 LV Prem., and 0.6 wt% magnesium stearate.

To form the water-swellaable composition, the ingredients (without the magnesium stearate) were blended 20 minutes in a Turbula mixer, then blended again for 4 minutes with magnesium stearate.

The drug-containing composition and the water-swellaable composition were tableted together using direct compression. A portion of the drug-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 245 mg portion of the water-swellaable composition was placed on top of this and the tablet compressed. The compression distance between the upper and lower punches on the f-press was adjusted until the hardness of the resulting tablets measured 15 Kp. The resulting bi-layer tablet contained a total of 15.2 wt% Sertraline HCl, 47.8 wt% PEO 200,000, 5.0 wt% METHOCEL, 0.5 wt% magnesium stearate, 21.7 wt% PEO 5,000,000, and 9.8 wt% sodium chloride. Assays of these tablets confirmed 112 mg of Sertraline HCl, or 100 mg of active Sertraline (mgA).

E0171958-122377

300  
752

5 The tablets were coated with a high water permeability coating in a Vector LDCS-20 pan coater as described in Example 1. The coating solution contained cellulose acetate (CA 398-10), polyethylene glycol (PEG 3350), water, and acetone in a weight ratio of 7/3/5/85. Heated drying air (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. 10 The pan tumbled at 20 rpm. The final dry coating weight amounted to 12.9 wt% of the weight of the tablet core. One 900-μm hole was hand-drilled on the face of the tablet. The total weight of the coated tablet was 830 mg.

15 An in vitro residual test was performed as described in Example 3A. Results are shown in Table 13 and are summarized in Table D. The data show that 19% of the drug was released within 2 hours, and that 98% of the drug was released within 8 hours. Observations of the 20 tablets during the release test indicated that the coating was able to withstand the swelling of the PEO-based core and remained intact for the duration of the test.

25

Table 13

30

35

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 1               | 2                      |
| 2               | 19                     |
| 4               | 51                     |
| 8               | 98                     |
| 12              | 99                     |
| 18              | 99                     |
| 24              | 99                     |

## Example 14

40 This example demonstrates the inventive delivery of Drug 2 from a tablet of the present invention, while increasing the percentage of drug in the

301 4  
22

drug-containing composition to 35 wt%. Tablets for Example 14 were made as in Example 13, with ingredients indicated in Tables A, B, and C. Dissolution tests were performed as described in Example 3A. Results are shown in Table 14 and summarized in Table D.

Table 14

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 1               | 7                      |
| 2               | 25                     |
| 4               | 65                     |
| 8               | 97                     |
| 12              | 98                     |
| 18              | 98                     |
| 24              | 98                     |

10

15

20

25

30

The data show that even with a high percentage of drug in the drug-containing composition, the rate of drug release remained high, showing a release of 25% after 2 hours. Furthermore, 97% of the drug had been released within 8 hours. This example shows that successful delivery of drug from dosage forms of this invention can be obtained, even for delivery of large amounts of drug as a percentage of the drug-containing composition. Such high drug loadings are desirable when delivery of a high dose of drug is desired while keeping tablet size acceptably small.

#### Examples 15A-C

These examples show the effects of the formulation of the coating material on the water permeability of the coating by measuring the water flux (40/75), a relative measure of the water permeability of coatings useful in comparing coatings. Tablets were made as in Example 13, with the exceptions noted in Tables A, B, and C. The tablets were made using 15/32-inch tooling, with compression at 13.4 Kp. Each tablet had a surface area of approximately 4.35 cm<sup>2</sup>.

35

40

SECRET - 122375

302  
259

Coatings were applied to these tablets as in Example 1. Table 15.1 reports the composition of the coating solutions used. Acetone was used as the solvent in all cases.

5

Table 15.1

| Example | Coating Solution Formulation (wt%) |     |       | Coating weight per Tablet |      |
|---------|------------------------------------|-----|-------|---------------------------|------|
|         | CA 398-10                          | PBG | Water | mg                        | wt%  |
| 15A     | 7                                  | 3   | 5     | 82                        | 11.2 |
| 15B     | 8                                  | 2   | 5     | 84                        | 11.4 |
| 15C     | 9                                  | 1   | 5     | 86                        | 11.7 |

15

To determine water flux (40/75) values, five tablets from each example were placed in a weigh boat in an environmental chamber having a constant temperature of 40°C and a constant relative humidity of 75%.

20

Periodically, the tablets were removed and weighed. Table 15.2 gives the data from this experiment.

Table 15.2

| Time (Hours) | Weight of 5 Tablets (g) |             |             |
|--------------|-------------------------|-------------|-------------|
|              | Example 15A             | Example 15B | Example 15C |
| 0            | 4.0241                  | 4.0383      | 4.0703      |
| 0.5          | 4.0491                  | 4.0590      | 4.0867      |
| 1            | 4.0611                  | 4.0676      | 4.0948      |
| 3            | 4.0882                  | 4.0901      | 4.1158      |
| 4            | 4.0943                  | 4.0966      | 4.1213      |
| 5            | 4.1025                  | 4.1031      | 4.1281      |
| 6            | 4.1082                  | 4.1076      | 4.1338      |
| 7            | 4.1119                  | 4.1110      | 4.1370      |
| 22           | 4.1338                  | 4.1303      | 4.1593      |
| 23           | 4.1374                  | 4.1341      | 4.1627      |
| 24           | 4.1406                  | 4.1356      | 4.1649      |

40

The water flux (40/75) values of the coatings were determined by dividing the initial slope obtained by plotting weight versus time by the tablet surface area for 5 tablets. Table 15.3 reports the results of these calculations (using a linear regression fit of the first three data points to determine the initial slope. The

45

50171058-122277

303 72

data show that the water flux (40/75) values increased as the amount of PEG included in the coating solution was increased relative to the amount of CA.

5 Table 15.3

10

| Example | CA/PEG Ratio<br>(by weight) | Water Flux (40/75)<br>(g/hr·cm <sup>2</sup> ) |
|---------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| 15A     | 7:3                         | 1.7 x 10 <sup>-3</sup>                        |
| 15B     | 8:2                         | 1.4 x 10 <sup>-3</sup>                        |
| 15C     | 9:1                         | 1.1 x 10 <sup>-3</sup>                        |

Examples 16A-16U

15 These examples measure the "durability" of the coating, a relative measure of the strength of the coatings found to be a useful measure for comparing coatings. For Examples 16A-16G, tablets were made as in Example 1, with the exceptions noted in Tables A and B.

20 As indicated in Table C, two different types of coatings and various coating weights were used to coat these tablets. The tablets were made using 13/32-inch tooling, yielding tablets with a maximum cross-sectional area of 0.84 cm<sup>2</sup>. For Examples 16H-16U, tablets were made as in

25 Example 14, with the exceptions noted in Tables A and B. These tablets were coated with various coating weights, as indicated in Table C. The tablets were made using 7/16-inch tooling, yielding tablets with a maximum cross-sectional area of 0.97 cm<sup>2</sup>. Table 16.1 lists the

30 compositions and coating weights for the tablets of Example 16. Acetone was used as the solvent in all cases.

To determine the coating durability, the tablets were placed in deionized water at 37°C for 16 to

35 24 hours. The tablets were then removed, rinsed in deionized water, and tested for hardness on a Schleuniger tablet hardness tester, Model 6D. Tablets were placed in the tester so that the delivery port was blocked against the tester plate when force was applied. The durability

40 for each tablet, defined as the tablet hardness (in Kp)

20171559-122277

304 7

divided by the maximum cross-sectional surface area (in cm<sup>2</sup>), was calculated from these tests, and is set forth in Table 16.2.

5

Table 16.1

10

15

20

25

30

| Example | Coating-Solution Formulation (wt%) |     |       | Coating Weight per Tablet |
|---------|------------------------------------|-----|-------|---------------------------|
|         | CA 398-10                          | PEG | Water | Wt%                       |
| 16A     | 4                                  | 1   | 2.5   | 11.7                      |
| 16B     | 4                                  | 1   | 2.5   | 11.2                      |
| 16C     | 8                                  | 2   | 5     | 6.9                       |
| 16D     | 7                                  | 3   | 5     | 8.1                       |
| 16E     | 7                                  | 3   | 5     | 8.3                       |
| 16F     | 7                                  | 3   | 5     | 12.0                      |
| 16G     | 7                                  | 3   | 5     | 12.8                      |
| 16H     | 7                                  | 3   | 5     | 12.4                      |
| 16I     | 7                                  | 3   | 5     | 11.1                      |
| 16J     | 7                                  | 3   | 5     | 10.3                      |
| 16K     | 7                                  | 3   | 5     | 7.9                       |
| 16L     | 7                                  | 3   | 5     | 11.7                      |
| 16M     | 7                                  | 3   | 5     | 22.8                      |
| 16N     | 7                                  | 3   | 5     | 13.4                      |
| 16O     | 7                                  | 3   | 5     | 18.0                      |
| 16P     | 7                                  | 3   | 5     | 21.6                      |
| 16Q     | 7                                  | 3   | 5     | 26.8                      |
| 16R     | 7                                  | 3   | 5     | 13.6                      |
| 16S     | 7                                  | 3   | 5     | 18.2                      |
| 16T     | 7                                  | 3   | 5     | 21.4                      |
| 16U     | 7                                  | 3   | 5     | 25.2                      |

50171768-122300

305 262

Table 16.2

|    | Example | Durability<br>(Kp/cm <sup>2</sup> ) |
|----|---------|-------------------------------------|
| 5  | 16A     | 30.3                                |
|    | 16B     | 20.5                                |
|    | 16C     | 4.3                                 |
|    | 16D     | 10.3                                |
|    | 16E     | 7.6                                 |
| 10 | 16F     | 13.4                                |
|    | 16G     | 12.7                                |
|    | 16H     | 8.5                                 |
|    | 16I     | 7.7                                 |
|    | 16J     | 7.6                                 |
| 15 | 16K     | 4.0                                 |
|    | 16L     | 6.0                                 |
|    | 16M     | 22.6                                |
|    | 16N     | 13.8                                |
|    | 16O     | 18.7                                |
| 20 | 16P     | 22.8                                |
|    | 16Q     | 30.6                                |
|    | 16R     | 13.7                                |
|    | 16S     | 17.3                                |
| 25 | 16T     | 23.0                                |
|    | 16U     | 29.8                                |

These data show that the durabilities of the high permeability coatings of the present invention are high, and that the coating durability increases as the amount of coating applied to the tablet increases. The data also show that for the same amount of coating, coatings made with a high CA/PEG ratio (Examples 16A to 16C) have a higher durability than those made with a low CA/PEG ratio (Examples 16D to 16U). These results, combined with the results of Example 15, show that the coatings of the present invention have high water permeability and high strength.

Examples 17A-17C

Including solubilizing acids in the drug-containing composition may increase the bioavailability of the drug. These examples demonstrate the utility of the present invention to release an organic acid with Drug 2, sertraline. Here, it is desirable that the solubilizing acid is released along with the sertraline,

50171588-122377

306 92

so as to increase the solubility of sertraline in the use environment, which in turn increases bioavailability.

In Examples 17A-17C, dosage forms of the present invention were made wherein the drug-containing composition or the water-swellable composition included a solubilizing acid selected from citric acid and fumaric acid. These tablets were made as in Example 3A, with the exceptions noted in Tables A, B, and C. In Example 17A, the drug-containing composition contained 15 wt% citric acid. In Example 17B, the drug-containing composition contained 7 wt% fumaric acid. In Example 17C, both the drug-containing composition and the water-swellable composition contained 15 wt% citric acid.

The tablets were dissolution-tested in USP sodium acetate buffer, using the direct test. The results for Examples 17A-C are shown in Tables 17.1 and 17.2 and are summarized in Table D.

Table 17.1

| Example | Time (hours) | Drug (wt% released) |
|---------|--------------|---------------------|
| 17A     | 0            | 0                   |
|         | 1            | 0                   |
|         | 2            | 3                   |
|         | 4            | 23                  |
|         | 6            | 47                  |
|         | 8            | 69                  |
|         | 10           | 88                  |
|         | 12           | 91                  |
|         | 16           | 82                  |
|         | 20           | 92                  |
|         | 24           | 92                  |

307 77

Table 17.2

| Example | Time (hours) | Drug (wt% released) | Citric Acid (wt% released) |
|---------|--------------|---------------------|----------------------------|
| 17C     | 0            | 0                   | 0                          |
|         | 1            | 0                   | 0                          |
|         | 2            | 6                   | 9                          |
|         | 4            | 24                  | 28                         |
|         | 6            | 46                  | 47                         |
|         | 8            | 65                  | 62                         |
|         | 10           | 81                  | 76                         |
|         | 12           | 94                  | 84                         |
|         | 16           | 96                  | 89                         |
|         | 20           | 96                  | 93                         |

5

10

15

The results of Examples 17A and 17B show that high rates of sertraline release (91% and 96% within 12 hours, respectively) may be obtained when including the solubilizing acid in the dosage form. Comparison with dosage forms that do not contain the solubilizing acid (e.g., Example 14) shows that solubilizing acids did not affect the release profile for the drug.

20

The results of Example 17C show that the citric acid was released at about the same rate as the sertraline (84% citric acid and 94% sertraline within 12 hours). In addition, citric acid was released at all times when sertraline was released. During the release tests of Examples 17A-C, the receptor solution in the vicinity of the tablets had a pH of about 3, indicating that including organic acids in the dosage form leads to a locally low pH. This test demonstrates that one may expect that the use environment will contain sufficient solubilizing acid in the vicinity of where the drug is released to result in a locally lower pH, in turn causing higher concentration of dissolved drug and, hence, increased bioavailability.

25

30

35

50471768-122377

Example 18

This example demonstrates the in vivo release of carprofen (Drug 7) from bi-layer tablets. The solubility of Drug 7 is approximately 0.015 mg/mL at pH 5.9. For the tablets of Example 18, the drug-containing composition was composed of 12.6 wt% Drug 7, 52.4 wt% XYLITAB 200, 28.8 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 5.0 wt% Explotab, and 1.2 wt% magnesium stearate; and the water-swella-  
ble composition was composed of 74.4 wt% EXPLOTAB, 24.6 wt% microcrystalline cellulose (AVICEL pH 200), and 1.0 wt% magnesium stearate. These tablets were made by a direct blend-and-compress using a single-station Manesty f-press with 13/32 inch standard round concave tooling. For these tablets, the drug-containing composition made up 400 mg while the water-swella-  
ble composition made up 100 mg. Tablets contained 50 mg of active drug. The bi-layer core was then coated with a coating solution consisting of 7 wt% cellulose acetate, 3 wt% PEG 3350, 5 wt% water, and 85 wt% acetone to obtain a coating weight of 11 wt% (wt/wt core), and four 1 mm slits were made on the tablet edge. In vivo residual tests were performed in 5 dogs as follows: one tablet was orally administered to each dog followed by a 50 mL gavage. The bowel movements were screened for tablets and the recovery times noted. The residual undelivered drug was determined by a residual test, and the drug release was calculated by subtracting the residual amount from the known initial amount of drug present in the tablets. Results are shown in Table 18.1.

Table 18.1

| Time (hours) | Drug (wt% released) |
|--------------|---------------------|
| 9            | 48, 57, 58          |
| 20           | 84, 92              |

309 278

These tablets were also tested *in vitro* using a residual dissolution test. These tests were performed in a USP type 2 dissoette using the following conditions: 37°C, 100 rpm, 0.05 M phosphate buffer at pH 7.5.

5 Results are shown in Table 18.2.

Table 18.2

| TIME<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 0               | 0                      |
| 2               | 12                     |
| 4               | 37                     |
| 8               | 66                     |
| 12              | 78                     |
| 20              | 95                     |
| 24              | 98                     |

20 The data show satisfactory *in vivo* drug delivery with dosage forms of the invention. Good correlation is observed between *in vitro* and *in vivo* data.

25 Example 19

This example demonstrates the *in vivo* delivery of Tenidap ("Drug 8") from bi-layer tablets. The solubility of Drug 8 is 0.2 mg/mL at pH 7.4 and 0.002 mg/mL at pH 3.7. For the tablets of Example 19, the drug-containing composition consisted of 12.5% Drug 8, 37.5 wt% XYLITAB 200, 36.15 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000, 12.5 wt% EXPLOTAB, and 1.25 wt% magnesium stearate; and the water-swella-  
30 ble composition consisted of 74.0 wt% EXPLOTAB, 24.5 wt% microcrystalline cellulose (AVICEL pH 200), 0.5 wt% FD&C Red, and 1.0 wt% magnesium stearate. These tablets were made using a direct blend-and-compress manufacturing process on a single-station Manesty f-press. For these tablets, the drug-containing composition made up 400 mg  
40 and the water-swella- ble composition made up 100 mg. Tablets contained 50 mg active Drug 8. The bi-layer core

SECRET - 122377

30 272

was then coated in a Freund HCT-30 EP coating pan using a spray solution consisting of 7 wt% cellulose acetate, 3 wt% PEG, 5 wt% water, and 85 wt% acetone to obtain a coating weight of 10% (wt/wt core). Instead of drilling a delivery port, four slits in the coating were made on the edge of each tablet.

In vivo residual tests were performed in dogs as follows: Each of five dogs were dosed with tablets (so that they could be later identified) over a six-hour period (i.e., one tablet every two hours) with oral gavage of 50 mL water. The bowel movement was screened for tablets and the recovery time noted. All tablets were recovered intact, i.e., there were no splits in the coatings. The amount of undelivered drug was determined by extracting the unreleased drug from the tablets and the drug released was determined by subtracting the unreleased amount from the known initial amount of drug present in the tablets. Results are shown in Table 19.1.

Table 19.1

| Time<br>(hours) | Drug<br>(wt% released) |
|-----------------|------------------------|
| 4               | 25.8 (n=2)             |
| 6               | 43.9 (n=2)             |
| 8               | 59.7 (n=1)             |
| 20              | 74.9 (n=3)             |
| 21.5            | 83.3 (n=1)             |
| 22.0            | 80.2 (n=2)             |
| 23.5            | 87.7 (n=1)             |
| 24.0            | 83.6 (n=2)             |
| 25.5            | 87.0 (n=1)             |

In addition to the in vivo test above, residual recovery from a pharmacokinetic (PK) study in dogs was performed as follows: dogs were dosed with one tablet each and blood samples withdrawn periodically at selected times. The bowel movements were screened for tablets and the recovery times noted. The residual undelivered drug was determined by extraction and the drug released

calculated as described previously. The results from the residual PK study agree with the results above; they are shown in Table 19.2.

5

Table 19.2

10

| Time (hours) | Drug (wt% released) |
|--------------|---------------------|
| 8            | 57.8 (n=2)          |
| 16-25        | 83.4 (n=2)          |

15

These tablets were also tested *in vitro* using a residual dissolution. The dissolution of tablets with one slit on the tablet face is shown for comparison. These tests were performed using a USP type 2 dissoette under the following conditions: 900 mL pH 7.5 phosphate buffer, 100 rpm, 37°C. Results are shown in Table 19.3.

20

Table 19.3

25

30

| Time (hours) | Drug (wt% released) 4 slits on edge | Drug (wt% released) 1 slit on face |
|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 0            | 0                                   | 0                                  |
| 2            | 16                                  | 6                                  |
| 4            | 43                                  | 24                                 |
| 8            | 75                                  | 61                                 |
| 12           | 84                                  | 80                                 |
| 20           | 91                                  | 94                                 |
| 24           | 94                                  | 94                                 |

35

The data show satisfactory *in vivo* drug delivery with dosage forms of the invention. Good correlation is observed between *in vitro* and *in vivo* data.

## Example 20

40

This example shows the utility of including a concentration-enhancing polymer, a solubilizer, and a fluidizing agent in the drug-containing composition. The drug-containing composition comprised the following materials: 20 wt% Drug 2, 15 wt% tartaric acid (a

SECRET-122273

solubilizer), 20 wt% HPMCAS (HPMCAS-LG grade) (a concentration-enhancing polymer), 29 wt% PEO with an average molecular weight of 600,000 (Polyox WSR-205) (a polymeric entraining agent), 15 wt% xylitol (Xylitab 200) (a fluidizing agent), and 1 wt% of the lubricant, magnesium stearate. To form the drug-containing composition, the ingredients (without the magnesium stearate) were blended for 10 minutes in a Turbula mixer. This blend was wet-granulated using a mortar and pestle with a mixture of isopropyl alcohol and water in a volume ratio of 85:15. The wet-granulated material was dried in a 40°C oven overnight. The dried granulation was passed through a Fitzpatrick hammer mill, model L1A, at 3000 rpm, and screened through a 0.065-inch screen. This material was blended again in the Turbula mixer for 10 minutes. Next, magnesium stearate was added and the materials were blended for 4 additional minutes.

The water-swellable composition comprised the following materials: 64.4 wt% PEO with an average molecular weight of 5 million (Polyox WSR Coagulant), 30 wt% sodium chloride, 5 wt% HPMC (Methocel E5 LV Prem., a tablet binder), 0.1 wt% of a colorant (Red Lake #40), and 0.5 wt% magnesium stearate. To form the water-swellable composition, the ingredients (without the colorant or magnesium stearate) were blended 20 minutes in a twinshell mixer, then milled using a hammer mill and passed through a 0.098-inch screen. This material was blended again for 20 minutes in a twinshell mixer. The colorant and magnesium stearate were mixed for 1 minute, and then added to the blend. These ingredients were blended for 4 additional minutes.

The drug-containing composition and the water-swellable composition were tableted together using direct compression to form the core. A portion of the drug-containing composition (441.5 mg) was placed in an f-press with a standard round concave 7/16-inch die, then gently leveled with the upper punch. A portion of the

SD-171588-122277

water-swellable composition (227.5 mg) was placed on top of the layer of drug-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 11.4 Kp. The resulting bi-layer core weighed 669 mg and contained a total of 13.2 wt% sertraline HCl, 9.9 wt% tartaric acid, 13.2 wt% HPMCAS-LG, 19.1 wt% PEO 600,000, 9.9 wt% xylitol, 0.9 wt% magnesium stearate, 21.9 wt% PEO 5,000,000, 10.2 wt% sodium chloride, 1.7 wt% HPMC, and 0.03 wt% colorant. Assays of these tablets showed 82 mg of Sertraline HCl, or 73 mgA of active sertraline.

The tablets were coated with a high water permeability coating in a Vector LDCS-20 pan coater. The coating solution contained CA 398-10, polyethylene glycol (PEG 3350), water, and acetone in a weight ratio of 7/3/5/85. Heated drying air (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 20 rpm. The final dry coating weight amounted to 20.4 wt% of the weight of the tablet core. One 2 mm port was laser-drilled on the face of the tablet. The total weight of the coated tablet was 805 mg.

An *in vitro* residual drug release test was performed. Tablets were placed in a stirred USP type 2 dissoette flask containing a solution of gastric buffer (10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 2.0, 261 mOsm/kg) for 2 hours, and then transferred to a solution of intestinal buffer (6 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 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 of the bottom of the flask so that all surfaces were exposed to the solution, and the solutions were stirred using paddles rotating at 50 revolutions per minute. At spaced-apart time intervals, a single tablet was removed and placed in

50171353.122377

314 27

recovery solution (50/50 wt/wt ethanol/water, pH 3) to dissolve the drug remaining in the tablet. Residual drug 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<sub>2</sub>O) in acetonitrile. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance at 230 nm to the absorbance of known drug standards. The amount remaining in the tablets was subtracted from the initial amount of drug in the tablets (73 mgA) to obtain the amount released at each time interval. Results are shown in Table 20 and are summarized in Table D.

Table 20

| Time (hours) | Drug (wt%A released) |
|--------------|----------------------|
| 0            | 0                    |
| 1            | 3                    |
| 2            | 4                    |
| 4            | 32                   |
| 8            | 74                   |
| 12           | 78                   |
| 16           | 86                   |
| 20           | 89                   |

The data show that 4 wt%A of the drug was released within 2 hours, and that 74 wt%A of the drug was released within 8 hours. After 20 hours, 89% of the drug contained in the tablet had been released. Observations of the tablets during the release test indicated that the coating remained intact for the duration of the test.

For comparison, identical tablets were prepared but without the fluidizing agent xylitol. During dissolution tests of these tablets, it was observed that the coating on one out of every 4 tablets split. Thus, including a fluidizing agent in the formulation (as in Example 20) reduced the pressure at which the drug-containing composition was delivered through the delivery ports.

50171750-122377

Table A Summary of Drug-Containing Composition for All Examples

| Example | Drug | [Drug]<br>wt% | [PEO] Type | [PEO] wt% | [Explotab]<br>wt% | [Xyllab<br>200] wt% | [Mg<br>Stearate]<br>wt% | Other<br>Ingredients | Conc.<br>wt% | Processing Method |
|---------|------|---------------|------------|-----------|-------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------|-------------------|
| 1       | 1    | 35            | 600K       | 29        | 5.0               | 30.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 2       | 1    | 55            | 600K       | 19        | 4.0               | 20.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 3A      | 2    | 35.0          | 600K       | 28.75     | 5.0               | 30.0                | 1.25                    |                      |              | Dry Blended       |
| 3B      | 4    | 32.4          | 600K       | 29.9      | 5.2               | 31.2                | 1.3                     |                      |              | Dry Blended       |
| 4       | 2    | 35.0          | 600K       | 29.0      | 5.0               | 30.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 5A      | 1    | 35.0          | 600K       | 29        | 5                 | 30                  | 1.0                     |                      |              | Wet granulated    |
| 5B      | 1    | 35.0          | 600K       | 29        | 5                 | 30                  | 1.0                     |                      |              | Wet granulated    |
| 5C      | 1    | 35.0          | 600K       | 29        | 5                 | 30                  | 1.0                     |                      |              | Wet granulated    |
| 6       | 1    | 59.0          | 600K       | 19.0      | 4.0               | 20.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 7A      | 1    | 35            | 600K       | 29.0      | 5.0               | 30.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 7B      | 1    | 35            | 600K       | 29.0      | 5.0               | 30.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 7C      | 1    | 35            | 600K       | 29.0      | 5.0               | 30.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |
| 7D      | 1    | 35            | 600K       | 29.0      | 5.0               | 30.0                | 1.0                     |                      |              | Dry Blended       |

78

60171759.122377

Table A continued

| Example | Drug | [Drug]<br>wt% | PEO Type | [PEO] wt% | [Explofab]<br>wt% | [Xylitab<br>200] wt% | [Mg<br>Stearate]<br>wt% | Other<br>Ingredients      | Conc wt%    | Processing Method          |
|---------|------|---------------|----------|-----------|-------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|
| 8       | 2    | 20.57         | 600K     | 28.75     | 4.33              | 28.75                | 1.0                     | HPMCP                     | 20.57       | Precompressed,<br>comilled |
| 9       | 5    | 22.2          | 600K     | 25.2      | 3.5               | 28.1                 | 0.8                     | HPMCAS-MF                 | 22.2        | Dry Blended                |
| 10      | 8    | 4.16          | 600K     | 25        | 3.9               | 25                   | 1.0                     | HPMCAS-HF                 | 40.94       | Dry Blended                |
| 11      | 2    | 22.8          | 200K     | 71.7      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 13      | 2    | 22.8          | 200K     | 71.7      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 14      | 2    | 35            | 200K     | 59.6      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 15A     | 2    | 22.8          | 200K     | 71.7      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 15B     | 2    | 22.8          | 200K     | 71.7      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 15C     | 2    | 22.8          | 200K     | 71.7      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 16A-16G | 1    | 35            | 600K     | 29        | 5.0               | 30.0                 | 1.0                     |                           |             | Dry Blended                |
| 16H-16U | 2    | 35            | 200K     | 59.6      | 0                 | 0                    | 0.5                     | Methocel<br>K3LV          | 5.0         | Dry Blended                |
| 17A     | 2    | 30            | 200K     | 48.5      | 0                 | 0                    | 1.5                     | Klucal EF<br>Citric acid  | 4.5<br>15.0 | Dry Blended                |
| 17B     | 2    | 37.8          | 200K     | 48.8      | 0                 | 0                    | 1.0                     | Klucal EF<br>Fumaric acid | 4.8<br>7.0  | Dry Blended                |
| 17C     | 2    | 29.9          | 200K     | 49.2      | 0                 | 0                    | 1.5                     | Klucal EF<br>Citric acid  | 4.5<br>14.9 | Dry Blended                |

79

60171758.122377

125

Table A continued

| Example | Drug | [Drug]<br>wt% | PEO Type | [PEO] wt% | [Explotab]<br>wt% | [Xylitab<br>200] wt% | [Mg<br>Stearate]<br>wt% | Other<br>Ingredients    | Conc.<br>wt% | Processing Method                                                        |
|---------|------|---------------|----------|-----------|-------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 18      | 7    | 12.8          | 600K     | 28.8      | 5.0               | 52.4                 | 1.2                     |                         |              | Dry Blended                                                              |
| 19      | 8    | 12.5          | 600K     | 36.16     | 12.5              | 37.5                 | 1.25                    |                         |              | Dry Blended                                                              |
| 20      | 2    | 20            | 600K     | 29        | 0                 | 15                   | 1.0                     | Tartaric acid<br>HPMCAS | 15<br>20     | Blended, wet-granulated w/<br>IPA/H2O (85/15), dried, milled,<br>blended |

60171768 , 122377

442

Table B Summary of Water-Swellable Composition for All Examples

| Example | [Explotab] wt% | [Prosolvr 90] wt% | [Mg Stearate] wt% | Other Ingredients                     | Conc. wt%           | Processing Method |
|---------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 1       | 74.5           | 25                | 0.5               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 2       | 74.5           | 25                | 0.5               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 3A      | 74.5           | 25                | 0.5               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 3B      | 74.5           | 24.5              | 1.0               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 4       | 0              | 0                 | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl | 5.0<br>65.0<br>29.4 | Dry Blended       |
| 5A      | 74.35          | 24.85             | 0.3               | Red Lakes#40                          | 0.3                 | Wet granulated    |
| 5B      | 49.4           | 49.4              | 1.0               | Red Lakes#40                          | 0.25                | Wet granulated    |
| 5C      | 59.35          | 39.4              | 1.0               | Red Lakes#40                          | 0.25                | Wet granulated    |
| 6       | 74.3           | 25.2              | 0.5               |                                       |                     | Dry Blended       |

81

50171758.122377

Table B continued

| Example | [Explotab] wt% | [Prosolv 80] wt% | [Mg Stearate] wt% | Other Ingredients                     | Conc. wt%           | Processing Method |
|---------|----------------|------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 7A      | 74.35          | 24.85            | 0.3               | Red Lakes#40                          | 0.3                 | Dry Blended       |
| 7B      | 74.35          | 24.85            | 0.3               | Red Lakes#40                          | 0.3                 | Dry Blended       |
| 7C      | 74.35          | 24.85            | 0.3               | Red Lakes#40                          | 0.3                 | Dry Blended       |
| 7D      | 74.35          | 24.85            | 0.3               | Red Lakes#40                          | 0.3                 | Dry Blended       |
| 8       | 74.88          | 24.73            | 0.47              | Red Lakes#40                          | 0.14                | Dry Blended       |
| 9       | 74.8           | 24.8             | 0.4               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 10      | 74.8           | 24.7             | 0.8               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 11      | 74.5           | 25.0             | 0.5               |                                       |                     | Dry Blended       |
| 13      | 0              | 0                | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl | 5.1<br>65.0<br>29.3 | Dry Blended       |
| 14      | 0              | 0                | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl | 5.1<br>65.0<br>29.3 | Dry Blended       |

82

50171768.122377

HAL

Table B continued

| Example | [Explotab] wt% | [Prosch 90] wt% | [Mg Stearate] wt% | Other Ingredients                                     | Conc. wt%                   | Processing Method |
|---------|----------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| 15A     | 0              | 0               | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl                 | 5.1<br>85.0<br>29.3         | Dry Blended       |
| 15B     | 0              | 0               | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl                 | 5.1<br>85.0<br>29.3         | Dry Blended       |
| 15C     | 0              | 0               | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl                 | 5.1<br>85.0<br>29.3         | Dry Blended       |
| 16A-16G | 74.5           | 25              | 0.5               |                                                       |                             | Dry Blended       |
| 16H-16U | 0              | 0               | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl                 | 5.1<br>85.0<br>29.3         | Dry Blended       |
| 17A     | 0              | 0               | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl                 | 5.9<br>84.3<br>29.2         | Dry Blended       |
| 17B     | 0              | 0               | 0.5               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl<br>Red Lake #40 | 5.1<br>84.4<br>29.9<br>0.1  | Dry Blended       |
| 17C     | 0              | 0               | 0.8               | Methocel K3LV<br>PEO 5million<br>NaCl<br>Citric acid  | 5.9<br>84.3<br>14.8<br>14.6 | Dry Blended       |
| 18      | 74.4           | 0               | 1.0               | Avicel                                                | 24.6                        | Dry Blended       |
| 19      | 74.0           | 0               | 1.0               | Avicel<br>Red Lake #40                                | 24.5<br>0.5                 | Dry Blended       |

83

50171768.122377

Table B continued

| Example | [Explotab] wt% | [Procolv 80] wt% | [Mg Stearate] wt% | Other Ingredients                                     | Conc. wt%                  | Processing Method |
|---------|----------------|------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| 20      | 0              | 0                | 0.5               | Methocel K3LV<br>PEO Smillion<br>NaCl<br>Red Lake #40 | 5.0<br>64.4<br>30.0<br>0.1 | Dry Blended       |

Table C Summary of Details of Tablet Formulations for All Examples

| Example | Core Weight (mg) | Drug Layer | Sweller Layer | Ratio of Drug to Sweller layer (w/w) | [CA] wt% | [PEG] wt% | [H2O] wt% | Coating Amount wt% of uncoated tablet | Number of Ports | Port size (µm) |
|---------|------------------|------------|---------------|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| 1       | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.1                                   | 5               | 900            |
| 2       | 600              | 500        | 100           | 5.0                                  | 7        | 3         | 5         | 10.8                                  | 5               | 900            |
| 3A      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.8                                   | 5               | 900            |
| 3B      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 10.2                                  | 5               | 900            |
| 4       | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 13.0                                  | 1               | 900            |
| 5A      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.1                                   | 5               | 900            |
| 5B      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 9.3                                   | 5               | 900            |
| 5C      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.7                                   | 5               | 900            |
| 6       | 700              | 500        | 200           | 2.5                                  | 7        | 3         | 5         | 11.1                                  | 5               | 900            |
| 7A      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 5.8                                   | 5               | 900            |
| 7B      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 11.3                                  | 5               | 900            |
| 7C      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 17.9                                  | 5               | 900            |
| 7D      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 24.9                                  | 5               | 900            |
| 8       | 700              | 550        | 150           | 3.7                                  | 7        | 3         | 5         | 9.7                                   | 5               | 2000           |
| 9       | 600              | 450        | 150           | 3.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.9                                   | 5               | 900            |
| 10      | 700              | 550        | 150           | 3.7                                  | 7        | 3         | 5         | 11.3                                  | 5               | 900            |
| 11      | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 12.8                                  | 1               | 900            |
| 13      | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 12.9                                  | 1               | 900            |
| 14      | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 13.0                                  | 1               | 900            |
| 15A     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 11.2                                  | 1               | 900            |
| 15B     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 8        | 2         | 5         | 11.4                                  | 1               | 900            |
| 15C     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 9        | 1         | 5         | 11.7                                  | 1               | 900            |

60171958.122377

all

Table C continued

| Example | Core Weight (mg) | Drug Layer | Sweller Layer | Ratio of Drug to Sweller layer (w/w) | [CA] wt% | [PEG] wt% | [H2O] wt% | Coating Amount wt% of uncoated tablet | Number of Ports | Port size (µm) |
|---------|------------------|------------|---------------|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| 16A     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 4        | 1         | 2.5       | 11.7                                  | 5               | 900            |
| 16B     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 4        | 1         | 2.5       | 11.2                                  | 5               | 900            |
| 16C     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 8        | 2         | 5         | 8.9                                   | 5               | 900            |
| 16D     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.1                                   | 5               | 900            |
| 16E     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 8.3                                   | 5               | 900            |
| 16F     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 12.0                                  | 5               | 900            |
| 16G     | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 12.8                                  | 5               | 900            |
| 16H     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 12.4                                  | 1               | 900            |
| 16I     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 11.1                                  | 1               | 900            |
| 16J     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 10.3                                  | 1               | 900            |
| 16K     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 7.9                                   | 1               | 900            |
| 16L     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 11.7                                  | 1               | 900            |
| 16M     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 22.8                                  | 1               | 900            |
| 16N     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 13.4                                  | 1               | 900            |
| 16O     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 18.0                                  | 1               | 900            |
| 16P     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 21.8                                  | 1               | 900            |
| 16Q     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 28.8                                  | 1               | 900            |
| 16R     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 13.6                                  | 1               | 900            |
| 16S     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 18.2                                  | 1               | 900            |
| 16T     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 21.4                                  | 1               | 900            |
| 16U     | 735              | 480        | 245           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 25.2                                  | 1               | 900            |
| 17A     | 887              | 581        | 298           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 21.9                                  | 1               | 700            |
| 17B     | 700              | 488        | 231           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 20.0                                  | 1               | 700            |
| 17C     | 887              | 581        | 298           | 2.0                                  | 7        | 3         | 5         | 21.9                                  | 1               | 700            |
| 18      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 11                                    | 4               | 1000 (allts)   |
| 19      | 500              | 400        | 100           | 4.0                                  | 7        | 3         | 5         | 10                                    | 4               | 1000 (allts)   |
| 20      | 889              | 441.5      | 227.5         | 1.9                                  | 7        | 3         | 5         | 20.4                                  | 1               | 2000           |

60171068.122377

Table D Summary of Release Rates in wt% for All Examples\*

| Example           | 2-hr release (%) | 8-hr release (%) | 12-hr release (%) | 16-hr release (%) | 20-hr release | 24-hr release (%) |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| 1                 | 25               | 74               | 87                | 95                | 98            |                   |
| 2                 | 16               | 57               | 70                | 78                | 88            |                   |
| 3A                | 22               | 79               | 88                | 93                | 94            |                   |
| 3B                | 18               | 88               | 85                | 88                |               | 91                |
| 4                 | 15               | 80               | 90                | 93                |               | 87                |
| 5A                | 15               | 89               | 88                | 95                | 97            |                   |
| 5B                | 15               | 87               | 82                | 91                | 96            |                   |
| 5C                | 18               | 89               | 82                | 91                | 98            |                   |
| 6                 | 16               | 85               | 81                | 91                | 94            |                   |
| 7A                | 30               | 88               | 95                | 98 (14-hr)        | 97            |                   |
| 7B                | 19               | 89               | 88                | 95                | 98            |                   |
| 7C                | 8                | 80               | 75                | 85                | 94            |                   |
| 7D                | 0                | 48               | 61                | 75                | 88            |                   |
| 8                 | 17               | 88               | 86                | 89                |               | 88                |
| 9                 | 4                | 83               | 81                | 91                |               | 97                |
| 10                | 13               | 48               | 73                | 75                |               | 74                |
| 11                | 17               | 70               | 84                | 88                |               | 92                |
| 13                | 19               | 98               | 99                | 99                |               | 99                |
| 14                | 25               | 97               | 98                | 98                |               | 98                |
| 17A               | 3                | 89               | 91                | 82                |               | 82                |
| 17B               | 9                | 79               | 98                | 98                | 98            |                   |
| 17C (drug)        | 8                | 85               | 94                | 98                | 98            |                   |
| 17C (citric acid) | 9                | 82               | 84                | 89                | 93            |                   |
| 18                | 12               | 88               | 78                | 87                |               | 88                |
| 19 (in vivo)      | 12.9             | 89.7             | 84.8              | 89.8              |               | 83.8              |
| 20                | 4                | 74               | 78                | 86                | 89            |                   |

\* some values are interpolated from concentrations obtained at other time points

87

50171759.122377

325 22

The terms and expressions which have been employed in the foregoing specification are used therein as terms of description and not of limitation, and there is no intention, in the use of such terms and expressions, of excluding equivalents of the features shown and described or portions thereof, it being recognized that the scope of the invention is defined and limited only by the claims which follow

50171068-122377

CLAIMS

1. A controlled release drug dosage form comprising a core and a coating around said core wherein:
  - 5 (a) said core comprises a drug-containing composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate regions within said core;
  - 10 (b) said drug-containing composition comprises a low-solubility drug, a swelling agent, and a drug-entraining agent;
  - 15 (c) said coating is water-permeable, water-insoluble, and has at least one delivery port therethrough;
  - (d) said swelling agent has a swelling ratio of at least 3.5; and
  - 20 (e) said drug-entraining agent comprises at least 15 wt% of said drug-containing composition.
  
2. A controlled release drug dosage form comprising a core and a coating around said core wherein:
  - 25 (a) said core comprises a drug-containing composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate regions within said core;
  - (b) said drug-containing composition comprises a low-solubility drug and a drug-entraining agent;
  - 30 (c) said water-swella-ble composition comprises a swelling agent and a tableting aid;
  - 35 (d) said coating is water-permeable, water-insoluble, and has at least one delivery port therethrough;

50171758-122377

324 

- 5
- (e) the mass ratio of said drug-containing composition to said water-swella-  
ble composition has a value of at least 1.5;
  - (f) said water-swella-  
ble composition has a  
swelling ratio of at least 3.5; and
  - (g) said core has a strength following  
tableting of at least 3 Kp/cm<sup>2</sup>.

10 3. A controlled release drug dosage form  
comprising a core and a coating around said core wherein:

- 15
- (a) said core comprises a drug-containing  
composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate  
regions within said core;
  - (b) said drug-containing composition  
comprises a low-solubility drug and a  
drug-entraining agent; and
  - (c) said coating is water-permeable, water-  
insoluble, has at least one delivery port  
therethrough, has a water flux (40/75) of  
20 at least  $1.0 \times 10^{-3}$  gm/cm<sup>2</sup>·hr, and a  
durability of at least 1 Kp/cm<sup>2</sup>.

25 4. A controlled release dosage form  
comprising a core and a coating around said core wherein:

- 30
- (a) said core comprises a drug-containing  
composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate  
regions within said core;
  - (b) said drug-containing composition  
comprises a low-solubility drug and a  
drug-entraining agent; and
  - (c) said coating is water-permeable, water-  
insoluble, has at least one delivery port  
therethrough, is porous and is formed  
35 from a substantially homogeneous solution

50171959-122377

comprising a solvent, a cellulosic polymer, and a non-solvent.

5 5. A controlled release drug dosage form comprising a core and a coating around said core wherein:

- (a) said core comprises a drug-containing composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate regions within said core;
- 10 (b) said drug-containing composition comprises a low-solubility drug, a drug-entraining agent, and a fluidizing agent, said fluidizing agent having a solubility of at least 30 mg/mL and comprising at  
15 least 10 wt% of said drug-containing composition; and
- (c) said coating is water-permeable, water-insoluble, and has at least one delivery port therethrough,
- 20 wherein at least about 70 wt% of said low-solubility drug is released to a use environment within about 12 hours after introduction to said use environment.

25 6. A controlled release dosage form comprising a core and a coating around said core wherein:

- (a) said core comprises a drug-containing composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate regions within said core;
- 30 (b) said drug-containing composition comprises a low-solubility drug, a solubilizer, and a drug-entraining agent; and
- (c) said coating is water-permeable, water-insoluble, and has at least one delivery  
35 port therethrough.

SECRET-13337105

329 782

7. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said drug-entraining agent is selected from the group consisting of polyols, oligomers of polyethers, mixtures of polyfunctional organic acids, cationic materials, polyethylene oxide, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, carboxyethylcellulose, gelatin, and xanthan gum.

8. The dosage form of claim 7 wherein said drug-entraining agent is selected from the group consisting of polyethylene oxide, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, carboxyethylcellulose, gelatin, and xanthan gum.

9. The dosage form of claim 8 wherein said drug-entraining agent is polyethylene oxide.

10. The dosage form of claim 1 wherein said swelling agent is an ionic swelling agent.

11. The dosage form of claim 10 wherein said ionic swelling agent is selected from the group consisting of sodium croscarmellose and sodium starch glycolate.

12. The dosage form of any one of claims 2-6 wherein said drug-containing composition further comprises a swelling agent.

13. The dosage form of claim 12 wherein said swelling agent of said drug-containing composition is an ionic swelling agent.

330 247

14. The dosage form of claim 13 wherein said swelling agent of said drug-containing composition is selected from the group consisting of sodium croscarmellose and sodium starch glycolate.

5

15. The dosage form of claim 14 wherein said swelling agent of said drug-containing composition comprises sodium croscarmellose.

10

16. The dosage form of claim 14 wherein said swelling agent drug-containing composition comprises sodium starch glycolate.

15

17. The dosage form of any one of claims 1-5 wherein said core includes a solubilizer.

20

18. The dosage form of claim 17 wherein said drug-containing composition further includes a concentration-enhancing polymer.

25

19. The dosage form of claim 17 wherein said solubilizer is an organic acid, and said low-solubility drug has enhanced solubility in the presence of said organic acid.

30

20. The dosage form of any one of claims 1-5 wherein said drug-containing composition further comprises a solubilizer.

35

21. The dosage form of claim 20 wherein said solubilizer is an organic acid, and said low-solubility drug has enhanced solubility in the presence of said organic acid.

22. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said water-swellaable composition includes a solubilizer.

50171758-122377

331 287

23. The dosage form of claim 22 wherein said solubilizer is an organic acid, and said low-solubility drug has enhanced solubility in the presence of said organic acid.

5

24. The dosage form of claim 23 wherein said drug-containing composition further comprises a concentration-enhancing polymer.

10

25. The dosage form of any one of claims 1-4 and 6 wherein said drug-containing composition further comprises a fluidizing agent having a solubility of at least 30 mg/mL and said fluidizing agent comprises at least 10 wt% of said drug-containing composition.

15

26. The dosage form of claim 25 wherein said fluidizing agent is selected from the group consisting of an organic acid, a salt, a sugar, an amino acid, a polyol, and a low-molecular weight oligomer of a water-soluble polymer.

20

27. The dosage form of claim 26 wherein said fluidizing agent is selected from the group consisting of a sugar and an organic acid.

25

28. The dosage form of claim 27 wherein said sugar is selected from the group consisting of glucose, sucrose, xylitol, fructose, mannitol, sorbitol, lactose, and maltitol.

30

29. The dosage form of claim 28 wherein said sugar is xylitol.

30. The dosage form of claim 27 wherein said organic acid is selected from the group consisting of citric acid, lactic acid, ascorbic acid, tartaric acid, malic acid, and succinic acid.

35

SECRET-122277

332

31. The dosage form of claim 30 wherein said organic acid is citric acid.

5 32. The dosage form of claim 31 wherein said organic acid is tartaric acid.

10 33. The dosage form of claim 5 wherein said fluidizing agent is selected from the group consisting of an organic acid, a salt, a sugar, an amino acid, a polyol, and a low-molecular weight oligomer of a water-soluble polymer.

15 34. The dosage form of claim 33 wherein said fluidizing agent is chosen from the group consisting of a sugar and an organic acid.

20 35. The dosage form of claim 34 wherein said sugar is selected from the group consisting of glucose, sucrose, xylitol, fructose, mannitol, sorbitol, lactose and maltitol.

36. The dosage form of claim 34 wherein said sugar is xylitol.

25 37. The dosage form of claim 34 wherein said organic acid is selected from the group consisting of citric acid, lactic acid, ascorbic acid, tartaric acid, malic acid, and succinic acid.

30 38. The dosage form of claim 37 wherein said organic acid is citric acid.

35 39. The dosage form of claim 37 wherein said organic acid is tartaric acid.

SECRET-122377

333 *[Handwritten initials]*

40. The dosage form of any one of claims 1, 3, 4, 5 or 6 wherein said water-swella-  
ble composition comprises a swelling agent.

5           41. The dosage form of claim 40 wherein said  
swelling agent in said water-swella-  
ble composition is  
selected from the group consisting of polyethylene oxide,  
hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose,  
hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose,  
10 carboxyethyl cellulose, gelatin, and xanthan gum.

          42. The dosage form of claim 40 wherein said  
swelling agent of said water-swella-  
ble composition is an  
ionic swelling agent.

15           43. The dosage form of claim 42 wherein said  
swelling agent of said water-swella-  
ble composition is  
selected from the group consisting of sodium starch  
glycolate and sodium croscarmellose.

20           44. The dosage form of claim 2 wherein said  
swelling agent of said water-swella-  
ble composition is an  
ionic swelling agent.

25           45. The dosage form of claim 2 wherein said  
swelling agent of said water-swella-  
ble composition is  
selected from the group consisting of sodium starch  
glycolate and sodium croscarmellose.

30           46. The dosage form of any one of claims 1,  
3, 4, 5 or 6 wherein said water-swella-  
ble composition has  
a swelling ratio of at least 3.5.

35           47. The dosage form of claim 46 wherein said  
swelling ratio of said water-swella-  
ble composition is at  
least 5.

SECRET-122377

334 162

48. The dosage form of claim 46 wherein said swelling ratio of said water-swellaable composition is at least 7.

5 49. The dosage form of claim 2 wherein said swelling ratio of said water-swellaable composition is at least 5.

10 50. The dosage form of claim 2 wherein said swelling ratio of said water-swellaable composition is at least 7.

15 51. The dosage form of claim 2 wherein said tableting aid is selected from the group comprising microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, and hydroxypropylmethyl cellulose.

20 52. The dosage form of any of claim 40 wherein said water-swellaable composition further includes a tableting aid.

25 53. The dosage form of claim 52 wherein said tableting aid is selected from the group comprising microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, and hydroxypropylmethyl cellulose.

30 54. The dosage form of any of claims 1, 3, 4, 5 or 6 wherein the mass ratio of said drug-containing composition to said water-swellaable composition is at least 1.5

35 55. The dosage form of claim 54 wherein the mass ratio of said drug-containing composition to said water-swellaable composition is at least 3.5.

50171758-132277

335 742

56. The dosage form of claim 2 wherein the mass ratio of said drug-containing composition to said water-swellaable composition is at least 3.5.

5 57. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is selected from the group consisting of sildenafil and pharmaceutically acceptable salts of sildenafil.

10 58. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is selected from the group consisting of sertraline and pharmaceutically acceptable salts of sertraline.

15 59. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is mesylate salt of the drug 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl) phenylthio] phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide hemifumarate.

20 60 The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R, 4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxypropyl] amide.

25 61. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is 5-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)-piperazinyl)ethyl-6-chlorooxindole.

30 62. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is carprofen.

35 63. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said low-solubility drug is tenidap.

50171758-122350

64. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said drug has a maximum solubility of 20 mg/mL in aqueous solution that has a pH between 1 and 8.

5 65. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said drug is substantially water insoluble.

66. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said drug is sparingly water soluble.

10 67. The dosage form of any of claims 1, 2, 4, 5 or 6 wherein said coating has a water flux (40/75) of at least  $1.0 \times 10^{-3}$  gm/cm<sup>2</sup>-hr.

15 68. The dosage form of claim 67 wherein said coating has a durability of at least 1 Kp/cm<sup>2</sup>.

20 69. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said coating comprises a hydrophilic cellulosic polymer.

70. The dosage form of claim 69 wherein said cellulosic polymer is selected from cellulose esters, cellulose ethers and cellulose esters/ethers.

25 71. The dosage form of claim 69 wherein said hydrophilic cellulosic polymer is selected from the group consisting of cellulose acetate, and mixtures of cellulose acetate and a second polymer.

30 72. The dosage form of claim 71 wherein said hydrophilic cellulosic polymer has a degree of substitution equivalent to 25 to 42 wt% acetyl groups.

35 73. The dosage form of claim 71 wherein said cellulose acetate has an average molecular weight of at least 45,000.

50171350.122372

337 294

74. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said coating is formed from a solution having a weight ratio of cellulose acetate to polyethylene glycol of from 9:1 to 6.5:3.5.

5

75. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said coating is formed from a solution having a water concentration of greater than 4 wt%.

10

76. The dosage form of claim 74 wherein said solution has a water concentration of greater than 4 wt%.

15

77. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said coating is formed from a solution having a water concentration of greater than 15 wt%.

78. The dosage form of claim 74 wherein said solution has a water concentration greater than 15 wt%.

20

79. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said coating includes at least a pore former.

25

80. The dosage form of claim 79 wherein said pore former is selected from the group consisting of polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene oxide, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, water-soluble acrylate esters, water-soluble methacrylate esters, and polyacrylic acids.

30

81. The dosage form of claim 79 wherein said pore former is polyethylene glycol.

35

82. The dosage form of claim 4 wherein said non-solvent is selected from the group consisting of water, glycerol, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alcohols, ethylene glycerol and its oligomers and propylene glycol and its oligomers.

SECRET-122277

338 145

83. The dosage form of claim 4 wherein said solvent is acetone.

5 84. The dosage form of claim 4 wherein said cellulosic polymer is cellulose acetate.

10 85. The dosage form of claim 4 wherein said solvent is acetone, said pore former is polyethylene glycol and said non-solvent is water.

86. The dosage form any one of claims 82 and 84 wherein said solution has a water concentration of greater than 4 wt%.

15 87. The dosage form of claim 86 wherein said solution has a water concentration greater than 15 wt%.

20 88. The dosage form of any one of claims 1-3, and 5-6 wherein said coating is porous and is formed from a homogeneous solution comprising a solvent, a hydrophilic cellulosic polymer, and a non-solvent.

25 89. The dosage form of claim 88 wherein said solution further comprises a pore former.

90. The dosage form of claim 89 wherein said pore former is polyethylene glycol.

30 91. The dosage form of claim 88 wherein said non-solvent is water.

92. The dosage form of claim 88 wherein said solvent is acetone.

35 93. The dosage form of claim 88 wherein said hydrophilic cellulosic polymer is cellulose acetate.

SECRETED - 11/22/2000

94. The dosage form of claim 93 wherein said solvent is acetone, said pore former is PEG, and said non-solvent is water.

5                    95. The dosage form of any one of claims 1, 2, 3, 5 or 6 wherein said coating is porous with a dry-state density of less than 0.9 times that of the same coating material in nonporous form.

10            96. The dosage form of claim 95 wherein said coating has a dry-state density of less than 0.75 times that of the same coating material in nonporous form.

15 97. The dosage form of claim 95 wherein said coating comprises a polymeric asymmetric membrane comprising a thick, porous region and a dense thin region.

20 98. The dosage form of claim 4 wherein said coating is porous with a dry-state density of less than 0.9 times that of the same nonporous coating material in nonporous form.

99. The dosage form of claim 98 wherein said  
25 coating has a dry-state density of less than 0.75 times  
that of the same coating material in nonporous form.

100. The dosage form of claim 98 wherein said coating comprises a polymeric asymmetric membrane comprising a thick, porous region and a dense thin region.

101. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein said coating has a mass of from 3 to 30 wt% of said core.

340 7

102. The dosage form of claim 99 wherein said coating has a mass of from 8 to 25 wt% of said core.

103. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein, following introduction of said dosage form to a use environment, no more than 50 wt% of said drug is released to said use environment within 2 hours and at least 60 wt% to said use environment is released within 12 hours.

104. The dosage form of any one of claims 1, 2, 3, 4 or 6 wherein, following introduction of said dosage form to a use environment, at least 60 wt% of said drug is released to said use environment within 12 hours.

105. The dosage form of any one of claims 1, 2, 3, 4 or 6 wherein, following introduction of said dosage form to a use environment, at least about 70 wt% of said drug is released to said use environment within about 12 hours.

106. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein, following introduction of said dosage form to a use environment, at least 80 wt% of said drug is released to said use environment within 24 hours.

107. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein, following introduction of said dosage form to a use environment, at least 90 wt% of said drug is released to said use environment within 24 hours.

108. The dosage form of any one of claims 1-6 wherein, following introduction of said dosage form to a use environment, at least 95 wt% of said drug is released to said use environment within 24 hours.

SECRET

341 107

109. The dosage form of claim 4 wherein said substantially homogeneous solution further comprises a pore former.

5 110. The dosage form of claim 4 wherein said non-solvent is present in said substantially homogeneous solution in an amount greater than 20% of its concentration at the cloud point.

10 111. The dosage form of claim 4 wherein said coating has a dry-state density of less than 90% of the density of a nonporous coating of the same composition.

15 112. The dosage form of claim 4 wherein said at least one delivery port is formed, at least in part, in the use environment.

20 113. A controlled release dosage form comprising a core and a coating around said core wherein:

- 20 (a) said core comprises a drug-containing composition and a water-swella-  
ble composition, each occupying separate  
regions within said core;
- 25 (b) said drug-containing composition  
comprises a low-solubility drug and a  
drug-entraining agent; and
- (c) said coating is water-permeable, water-  
insoluble, and has at least one delivery  
port therethrough; and
- 30 (d) wherein said low-solubility drug is in  
the form of an amorphous dispersion.

35 114. The dosage form of claim 113 wherein said amorphous dispersion is a solid dispersion of low-solubility drug in a concentration-enhancing polymer.

342 709

115. The dosage form of claim 114 wherein said concentration-enhancing polymer is selected from the group consisting of

- 5 (a) ionizable cellulosic polymers;
- (b) non-ionizable cellulosic polymers; and
- (c) vinyl polymers and copolymers having substituents selected from the group consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido.

10

116. The dosage form of claim 115 wherein said concentration-enhancing polymer is a cellulosic polymer selected from the group consisting of cellulosic esters, cellulosic ethers, and cellulosic esters/ethers.

15

117. The dosage form of claim 115 wherein said concentration-enhancing polymer is selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, copolymers of polyvinyl pyrrolidone and polyvinyl acetate and aqueous-soluble cellulosic polymers.

20

118. The dosage form of any of claims 1 to 6 wherein said low-solubility drug is in the form of an amorphous dispersion.

25

119. The dosage form of claim 118 wherein said amorphous dispersion is a solid dispersion of low-solubility drug in a concentration-enhancing polymer.

30

120. The dosage form of claim 119 wherein said concentration-enhancing polymer is selected from the group consisting of

- 35 (a) ionizable cellulosic polymers;
- (b) non-ionizable cellulosic polymers; and
- (c) vinyl polymers and copolymers having substituents selected from the group

343 108

consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido.

121. The dosage form of claim 120 wherein said  
5 concentration-enhancing polymer is a cellulosic polymer  
selected from the group consisting of cellulosic esters,  
cellulosic ethers, and cellulosic esters/ethers.

122. The dosage form of claim 120 wherein said  
10 concentration-enhancing polymer is selected from the  
group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl  
alcohol, copolymers of polyvinyl pyrrolidone and  
polyvinyl acetate and aqueous-soluble cellulosic  
polymers.

123. A method for treating a disorder,  
comprising administering to a mammal in need of such  
treatment, including a human patient, a therapeutically  
effective amount of drug in a dosage form as defined in  
20 claim 1.

124. A method for treating a disorder,  
comprising administering to a mammal in need of such  
treatment, including a human patient, a therapeutically  
effective amount of drug in a dosage form as defined in  
25 claim 2.

125. A method for treating a disorder,  
comprising administering to a mammal in need of such  
30 treatment, including a human patient, a therapeutically  
effective amount of drug in a dosage form as defined in  
claim 3.

SECRET - 122277

344 107

126. A method for treating a disorder,  
comprising administering to a mammal in need of such  
treatment, including a human patient, a therapeutically  
effective amount of drug in a dosage form as defined in  
5 claim 4.

127. A method for treating a disorder,  
comprising administering to a mammal in need of such  
treatment, including a human patient, a therapeutically  
10 effective amount of drug in a dosage form as defined in  
claim 5.

128. A method for treating a disorder,  
comprising administering to a mammal in need of such  
15 treatment, including a human patient, a therapeutically  
effective amount of drug in a dosage form as defined in  
claim 6.

129. A method for treating a disorder,  
20 comprising administering to a mammal in need of such  
treatment, including a human patient, a therapeutically  
effective amount of drug in a dosage form as defined in  
claim 113.

130. The dosage form of any one of claims 1-6  
25 wherein said drug-containing composition further includes  
a concentration-enhancing polymer.

131. The dosage form of claim 130 wherein said  
30 concentration-enhancing polymer is selected from the  
group consisting of

- (a) ionizable cellulosic polymers;
- (b) non-ionizable cellulosic polymers; and
- (c) vinyl polymers and copolymers having  
35 substituents selected from the group  
consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and  
cyclicamido.

SECRET-83612105

345 793

HYDROGEL-DRIVEN DRUG DOSAGE FORM

ABSTRACT

5           A controlled release dosage form has a coated  
core with the core comprising a drug-containing  
composition and a water-swellaable composition, each  
occupying separate regions within the core. The drug-  
containing composition comprises a low-solubility drug  
10 and a drug-entraining agent. The coating around the core  
is water-permeable, water-insoluble and has at least one  
delivery port therethrough. A variety of formulations  
having specific drug release profiles are disclosed.

15

20

25

30

50171968-122377

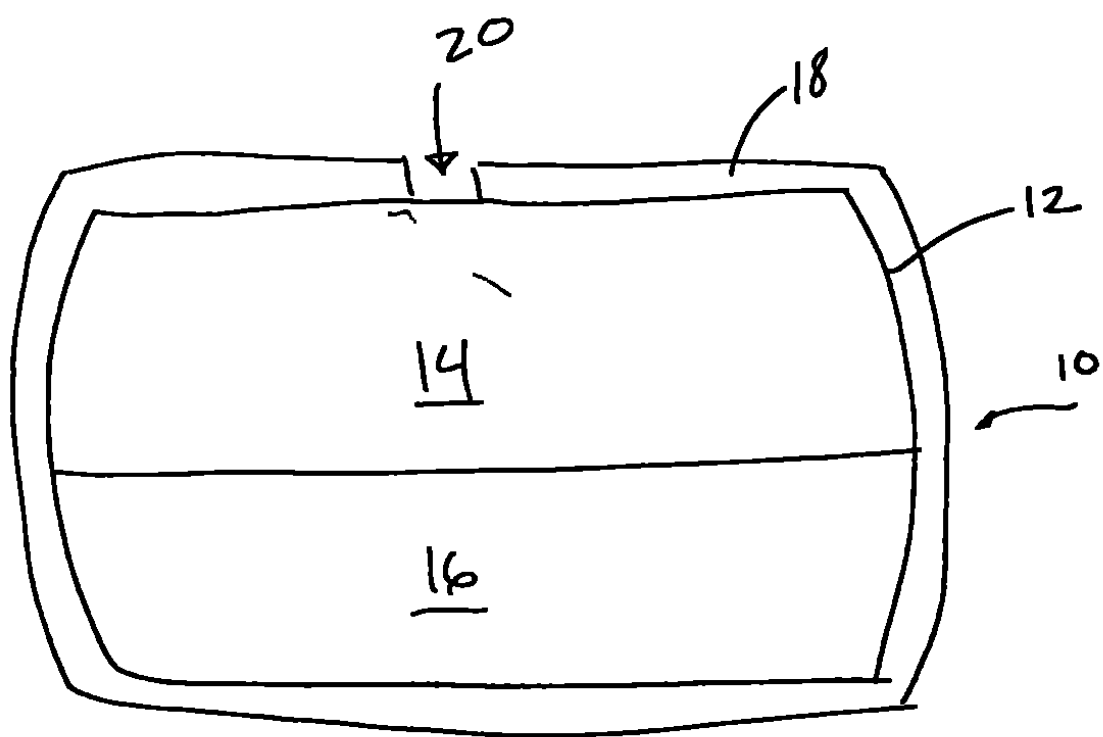


FIG. 1

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL  
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una forma de dosificación que proporciona una liberación controlada de un agente beneficioso, o fármaco, de baja solubilidad a un entorno de uso.

Desde hace tiempo se conocen en la técnica dispositivos de aporte de fármacos, osmóticos y accionados por un hidrogel para la liberación de un fármaco. Formas de dosificación típicas incluyen un comprimido que comprende una pared semipermeable que rodea a un compartimento que contiene el fármaco y una capa de un hidrogel hinchable, aportándose el fármaco a través del conducto existente en la pared semipermeable al hincharse el hidrogel, descrito en la patente de los Estados Unidos n° 4.327.725; otro comprimido que comprende una pared permeable a un fluido exterior pero impermeable al fármaco, rodeando la pared a un compartimento que contiene dos agentes osmóticos, dos polímeros expandibles y el fármaco, descrito en la patente de los Estados Unidos n° 4.612.008; un fármaco dispersado en un núcleo de una matriz de hidrogel hinchable que libera el fármaco por difusión al entorno de uso, descrito en la patente de los Estados Unidos n° 4.624.848; un receptáculo del tipo de hidrogel que contiene una multiplicidad de gránulos diminutos estando constituido cada gránulo

diminuto por una pared que rodea a un núcleo de fármaco, descrito en la patente de los Estados Unidos n° 4.851.232; y un comprimido de dos capas en el que una capa es fármaco mezclado con un hidrogel y la otra capa es un hidrogel, descrito en la patente de los Estados Unidos n° 5.516.527.

Aunque las formas de dosificación convencionales antes descritas son funcionales, sin embargo dichas formas de dosificación adolecen de diversos inconvenientes. Idealmente una forma de dosificación de liberación controlada debe aportar sustancialmente todo el fármaco desde la forma de dosificación al entorno de uso. Sin embargo, un problema común encontrado en formas de dosificación osmóticas y accionadas por un hidrogel, particularmente cuando el fármaco tiene solubilidad acuosa baja, es que queda fármaco residual en el interior del comprimido después de que el hidrogel u otro material hinchable se haya hinchado completamente. Este fármaco residual no está disponible para ser absorbido y, en consecuencia, dicha forma de dosificación requiere cantidades incrementadas de fármaco para compensar que el sistema no aporta todo el fármaco al entorno de uso.

Además, la forma de dosificación de liberación controlada debe operar dentro de ciertas limitaciones de tamaño y ser capaz de aportar la mayor parte o todo el fármaco al entorno de uso. Las formas de dosificación,

particularmente las destinadas al hombre, tienen un tamaño limitado y usualmente tienen un peso menor de 1 gramo, más preferiblemente menor de 700 mg. Sin embargo, en algunos tipos de fármacos, la dosis puede constituir hasta la mitad o incluso más del peso de la forma de dosificación. Los materiales hinchables en agua que proporcionan el aporte del fármaco deben ser capaces, en casos en los que la dosis es alta, de proporcionar una aporte muy eficiente del fármaco puesto que muy poco de la forma de dosificación puede estar disponible para el material hinchable o para otros excipientes.

Además, frecuentemente se desea que la forma de dosificación empiece a extruir fármaco de modo relativamente rápido después de entrar en el entorno de uso. Sin embargo, muchos sistemas de aporte exhiben un desfase de tiempo antes de extruir el fármaco. Esto es particularmente un problema cuando el fármaco tiene solubilidad acuosa baja o es hidrófobo. Se han propuesto varias técnicas para reducir el desfase de tiempo, pero cada uno tiene su propio inconveniente. Una técnica es proporcionar recubrimientos de gran permeabilidad utilizando recubrimientos finos alrededor de la forma de dosificación. Aunque esta técnica proporciona una absorción más rápida de fluido, el recubrimiento fino carece de resistencia y frecuentemente estalla cuando se usa o proporciona protección insuficiente a la

forma de dosificación que resulta propensa a dañarse durante su manejo. Otra técnica implica proporcionar poros o uno o más conductos que comunican con los materiales hinchables pero esto frecuentemente origina cantidades inaceptables de fármaco residual. Otra técnica implica recubrir la forma de dosificación con una formulación de un fármaco de liberación inmediata pero esto requiere etapas de procesamiento adicionales y proporciona una forma de dosificación con dos velocidades de liberación diferentes, lo cual puede ser indeseable.

Otro problema encontrado en sistemas convencionales osmóticos y accionados por un hidrogel de aporte de fármacos es que dichas formas de dosificación requieren frecuentemente la presencia de osmoagentes. Los osmoagentes se seleccionan de modo que generen un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. El gradiente de presión osmótica impulsa la penetración de agua al interior del comprimido y la formación resultante de una presión hidrostática suficiente que fuerza al fármaco a través del orificio de salida. Estos osmoagentes incrementan el peso de la forma de dosificación limitando así la cantidad de fármaco que puede estar contenido en la forma de dosificación. Además, la presencia de ingredientes adicionales en la forma de dosificación, como osmoagentes, incrementa los costes de fabricación

debido a la necesidad de asegurar concentraciones uniformes de los ingredientes por toda la forma de dosificación y puede tener otros inconvenientes, como efectos negativos sobre propiedades de compresión y sobre la estabilidad del fármaco.

En consecuencia, hay todavía necesidad en la técnica de una forma de dosificación de liberación controlada que origine un aporte muy eficiente de fármaco a un entorno de uso con muy poco fármaco residual, que permita una carga grande de fármaco para minimizar el tamaño de la forma de dosificación, que empiece a liberar fármaco inmediatamente después de entrar en el entorno de uso y que limite el número de ingredientes necesarios. Estas y otras necesidades que serán evidentes a los expertos en la materia se pueden satisfacer por la presente invención que se resume y describe en detalle a continuación.

#### BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Cada uno de los diversos aspectos de la invención proporciona una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que tiene un núcleo que comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua. La composición que contiene el fármaco y la composición hinchable en agua ocupan regiones separadas en el núcleo. La composición que contiene el fármaco

comprende un fármaco de baja solubilidad y un agente que retiene el fármaco. Un recubrimiento alrededor del núcleo es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un orificio de salida.

5           En un primer aspecto de la invención, la composición que contiene el fármaco incluye además un agente de hinchamiento que tiene un índice de hinchamiento de por lo menos 3,5 y el agente que retiene el fármaco constituye por lo menos 15% en peso de la composición que contiene el  
10   fármaco.

          En un segundo aspecto de la invención, la relación ponderal de composición que contiene el fármaco a composición hinchable en agua tiene un valor de por lo menos 1,5 y la composición hinchable en agua comprende un agente  
15   hinchable en agua y un adyuvante de prensado, teniendo la composición hinchable en agua un índice de hinchamiento de por lo menos 3,5 y una resistencia de por lo menos 3 kp/cm<sup>2</sup> (kp son kilopondios).

          En un tercer aspecto de la invención, la composición  
20   hinchable en agua comprende un agente de hinchamiento. El recubrimiento alrededor del núcleo tiene una durabilidad mínima de 1 kp/cm<sup>2</sup> y un flujo de agua (40/75) mínimo de por lo menos 1,0x10<sup>-3</sup>g/cm<sup>2</sup>.h.

          En un cuarto aspecto de la invención, el recubrimiento  
25   es poroso y se forma a partir de una solución sustancial-

mente homogénea que comprende un disolvente, un polímero celulósico hidrófilo y un no disolvente.

En un quinto aspecto de la invención, la composición que contiene el fármaco comprende además un agente fluidi-  
5 zante. Después de su introducción en un entorno de uso, la forma de dosificación libera por lo menos aproximadamente 70% en peso del fármaco de baja solubilidad al entorno de uso en aproximadamente 12 horas.

En un sexto aspecto de la invención, la composición  
10 que contiene el fármaco comprende además un solubilizante. Cuando el fármaco es un fármaco básico, el solubilizante puede ser un ácido orgánico.

En un séptimo aspecto de la invención, el fármaco de solubilidad baja está en forma de dispersión amorfa.

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona  
15 un procedimiento para tratar a un paciente que necesite un fármaco, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco en una forma de dosificación de la invención.

En una realización, la forma de dosificación incluye  
20 un polímero que aumenta la concentración.

Los diversos aspectos de la presente invención tienen una o más de las siguientes ventajas. Las formas de dosificación de la presente invención son capaces de aportar cantidades mayores de fármaco al entorno deseado  
25 de uso con mayor eficiencia usando cantidades menores de

materiales de hinchamiento y originan también cantidades menores de fármaco residual que composiciones convencionales. Las composiciones también son capaces de tener una carga mayor de fármaco en comparación con composiciones convencionales. Además, las composiciones empiezan a aportar fármaco al entorno de uso más rápidamente que formas de dosificación osmóticas convencionales de liberación controlada. Las formas de dosificación son capaces de aportar rápidamente un fármaco de baja solubilidad sin que falle el recubrimiento debido a rotura como resultado de una presión excesiva en el núcleo cuando la forma de dosificación se introduce en un entorno de uso. Las formas de dosificación también son capaces de aportar un fármaco de baja solubilidad en forma solubilizada.

Los anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la invención se comprenderán más fácilmente al considerar la siguiente descripción detallada de la invención, tomada conjuntamente con el dibujo adjunto.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

La figura 1 es un dibujo esquemático de una sección transversal de una realización típica de una forma de dosificación de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que está diseñada específicamente para proporcionar liberación controlada de un fármaco de baja solubilidad, principalmente por imbibición de agua y extrusión de fármaco desde la forma de dosificación, mecanismo opuesto a liberación principalmente por difusión. La figura 1 muestra una forma de dosificación típica 10 que tiene un núcleo 12 que comprende una composición 14 que contiene el fármaco y una composición 16 hinchable en agua. La composición que contiene el fármaco y la composición hinchable en agua ocupan regiones separadas en el núcleo. "Regiones separadas" significa que las dos composiciones ocupan volúmenes separados de modo que las dos no están mezcladas sustancialmente entre sí. Por supuesto, puede presentarse una pequeña cantidad de intermezclado de las composiciones donde las composiciones están en contacto entre sí, por ejemplo, en la superficie entre las dos capas. Un recubrimiento 18 rodea al núcleo 12 y es permeable al agua e insoluble en agua y tiene uno o más orificios de salida 20. Cuando se usa, el núcleo 12 embebe agua procedente del entorno de uso, como el tracto gastrointestinal, a través del recubrimiento 18. El agua embebida causa el hinchamiento de la composición 16 hinchable en agua con lo que se incrementa la presión en

el núcleo 12. El agua embebida también incrementa la fluidez de la composición que contiene el fármaco. La diferencia de presión entre el núcleo 12 y el entorno de uso impulsa la liberación de la composición fluidizada 14 que contiene el fármaco. Como el recubrimiento 18 permanece intacto, la composición 14 que contiene el fármaco es extruida del núcleo 12 a través del(de los) orificio(s) de salida 20 al entorno de uso. Como la composición 16 hinchable en agua no contiene fármaco, casi todo el fármaco es extruido a través del (de los) orificio(s) 29 quedando muy poco fármaco residual.

La forma de dosificación de la presente invención libera el fármaco a un entorno de uso, principalmente por "extrusión" en lugar de por difusión. El término "extrusión", tal como se usa en la presente Memoria, significa realizar la expulsión o salida de algo o de todo el fármaco a través de uno o más orificios o poros de salida del recubrimiento al exterior de la forma de dosificación por fuerzas hidrostáticas, para diferenciarlo del aporte mediante un mecanismo de difusión o por erosión de la masa del dispositivo. El fármaco puede ser liberado principalmente por extrusión, en forma de suspensión de sólidos en una solución acuosa, o el fármaco puede estar en solución en la extensión en que haya tenido lugar disolución en el núcleo 12.

357

La referencia a "liberación" de fármaco, tal como se usa en la presente Memoria, significa: (1) transporte de fármaco desde el interior de la forma de dosificación a su exterior de modo que aquél entra en contacto con el fluido en el tracto gastrointestinal de un mamífero, seguido de aporte, o (2) transporte de fármaco desde el interior de la forma de dosificación de modo que aquél entra en contacto con un medio de ensayo para evaluar la forma de dosificación mediante un ensayo *in vitro*, como se describe más adelante. "Entorno de uso" se puede referir a fluidos gastrointestinales *in vivo* o a un medio de ensayo *in vitro*. "Introducción" en un entorno de uso incluye por ingestión o hinchamiento o uso de implantes o supositorios, cuando el entorno de uso es *in vivo*, o colocarlo en un medio de ensayo cuando el entorno de uso es *in vitro*.

#### CARACTERÍSTICAS DE LIBERACIÓN

Un atributo importante de las formas de dosificación de la presente invención es el aporte de fármaco a un entorno de uso de una manera controlada. Las formas de dosificación proporcionan perfiles de liberación de concentraciones de fármaco que cumplen los siguientes criterios.

Primero, en algunos aspectos de la presente invención, las formas de dosificación empiezan a liberar fármaco poco

358

después de su introducción en el entorno de uso. Cuando se desee un comienzo rápido de aporte, preferiblemente las formas de dosificación liberan por lo menos 5% en peso del fármaco, y más preferiblemente por lo menos 10% en peso del fármaco, en el transcurso de 2 horas después de su introducción en el entorno de uso, correspondiendo estos porcentajes a la masa de fármaco liberado desde el núcleo con respecto a la masa total de fármaco presente originalmente en el núcleo. Al empezar rápidamente la liberación del fármaco, la forma de dosificación acorta el tiempo requerido para conseguir la concentración máxima de fármaco en un entorno de uso e incrementa la cantidad total de tiempo que el fármaco está en un entorno de uso, resultando una abosorción incrementada y mayor biodisponibilidad.

Segundo, las formas de dosificación liberan el fármaco de una manera controlada, preferiblemente a una velocidad sustancialmente constante. Así, las formas de dosificación liberan no más de aproximadamente 60% en peso del fármaco, y preferiblemente no más de aproximadamente 50% en peso del fármaco, en el entorno de uso en el transcurso de 2 horas después de su introducción en el entorno de uso.

Tercero, la velocidad de liberación de fármaco desde la forma de dosificación debe ser suficientemente alta para permitir la liberación del fármaco en un marco de tiempo que permita que una fracción sustancial del fármaco

359

aportado sea absorbida en la corriente sanguínea. Específicamente, las formas de dosificación liberan por lo menos 60% en peso del fármaco, y preferiblemente por lo menos 70% en peso del fármaco, al entorno de uso en el transcurso de 16 horas después de su introducción en el entorno de uso. La inclusión de un agente fluidizante en la composición que contiene el fármaco es particularmente útil cuando se desee un aporte más rápido de fármaco al entorno de uso. En particular, cuando se desee aportar por lo menos 70% en peso del fármaco al entorno de uso en el transcurso de 12 horas después de su introducción en éste, la invención permite una liberación rápida del fármaco sin rotura o fallo del recubrimiento de la forma de dosificación durante la operación.

Cuarto, las formas de dosificación liberan una cantidad sustancial del fármaco contenido en la forma de dosificación, dejando una cantidad residual relativamente pequeña de fármaco después de 24 horas. Obtener cantidades residuales bajas de fármaco es particularmente difícil cuando se desea aportar dosis altas de un fármaco de baja solubilidad. Las formas de dosificación de la presente invención liberan por lo menos 80% en peso de fármaco, preferiblemente por lo menos 90% en peso de fármaco y más preferiblemente por lo menos 95% en peso de fármaco, al entorno de uso en el transcurso de 24 horas después de la

introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso.

Se puede usar un ensayo *in vitro* para determinar si una forma de dosificación proporciona un perfil de liberación dentro del alcance de la presente invención. Los ensayos *in vitro* son bien conocidos en la técnica. Un ejemplo es un "ensayo residual", que se describe a continuación para el hidrocloreuro de sertralina. Se coloca primero la forma de dosificación en un matraz agitado, dissoette tipo 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), que contiene 900 ml de una solución tampón que simula el fluido gástrico (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 2,0, 261 mOsm/kg) durante 2 horas a 37°C y después se retira, se lava con agua desionizada y se transfiere a un matraz agitado, dissoette tipo 2 de la USP, que contiene 900 ml de una solución tampón que simula el contenido del intestino delgado (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 6 mM, KCl 64 mM, NaCl 35 mM, pH 7,2, 210 mOsm/kg). En los dos matraces, se coloca la forma de dosificación sobre un soporte de malla metálica para mantener la forma de dosificación separada del fondo del matraz de modo que todas las superficies estén expuestas a la solución móvil de liberación, y se agitan las soluciones usando paletas que giran a una velocidad de 50 rpm. A cada intervalo de tiempo, se retira de la solución una sola forma de dosificación, se separa de la superficie el

material liberado y se corta la forma de dosificación por la mitad, se coloca en 100 ml de una solución de recuperación (etanol:agua 1:1 p/p, pH ajustado a 3 con HCl 0,1N) y se agita vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente para disolver el fármaco remanente en la forma de dosificación. Las muestras de solución de recuperación que contienen al fármaco disuelto se filtran a través de un filtro Gelman Nylon Acrodisc® 13, con poros de 0,45 µm, se colocan en un vial y se tapan. Se analiza el fármaco residual por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se calcula la concentración de fármaco comparando la absorbancia ultravioleta de las muestras con la absorbancia de patrones del fármaco. La cantidad remanente en los comprimidos se resta del fármaco total para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo.

Un ensayo alternativo *in vitro* es un ensayo directo, en el que se colocan muestras de la forma de dosificación en un matraz agitado, dissoette tipo 2 de la USP, que contiene 900 ml de una solución receptora, como tampón USP de acetato sódico (ácido acético 27 mM y acetato sódico 36 mM, pH 4,5) o NaCl 88 mM. Se toman muestras a intervalos periódicos usando un dispositivo tomamuestras dissoette VanKel VK8000, con sustitución automática de la solución receptora. Se colocan los comprimidos sobre un soporte de malla metálica como antes, se ajusta la altura de las

362  
325

paletas y se agita el matraz a 50 rpm a 37°C. Se programa el dispositivo tomamuestras para retirar periódicamente una muestra de la solución receptora y se analiza la concentración de fármaco por HPLC usando el procedimiento reseñado anteriormente. Como usualmente el fármaco se extruye de la forma de dosificación como suspensión en un polímero de retención, frecuentemente hay un desfase entre el tiempo en que se libera el fármaco y el tiempo en que se disuelve en el medio de ensayo y se mide, por lo tanto, en el ensayo directo. Este desfase de tiempo depende de la solubilidad del fármaco, del medio de ensayo y de los ingredientes de la composición que contiene el fármaco, pero típicamente es del orden de 30 a 90 minutos.

Alternativamente, se puede usar un ensayo *in vivo* para determinar si una forma de dosificación proporciona un perfil de liberación del fármaco dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, debido a las dificultades inherentes y a la complejidad de los procedimientos *in vivo*, se prefiere usar procedimientos *in vitro* para evaluar formas de dosificación, aunque el entorno final de uso sea frecuentemente el tracto gastrointestinal. Se administran formas de dosificación de un fármaco a un grupo de hombres o perros y se sigue la liberación y absorción del fármaco (1) tomando periódicamente sangre y midiendo la concentración sérica o plasmática del fármaco o (2) midiendo la

363

cantidad de fármaco remanente en la forma de dosificación después de su salida del ano (fármaco residual) o (3) por ambos métodos (1) y (2). En el segundo método, se mide el fármaco residual recuperando el comprimido a la salida del  
5    ano del paciente de ensayo y midiendo la cantidad de fármaco remanente en la forma de dosificación usando el mismo procedimiento antes descrito para el ensayo residual *in vitro*. La diferencia entre la cantidad de fármaco en la forma original de dosificación y la cantidad de fármaco  
10    residual es una medida de la cantidad de fármaco liberado durante el tránsito de la boca al ano. Este ensayo tiene una utilidad limitada puesto que proporciona sólo un único tiempo de liberación de fármaco pero es útil para demostrar la correlación entre liberación *in vitro* y liberación *in*  
15    *vivo*.

En un método *in vivo* de seguir la liberación y absorción de fármaco, se representa gráficamente la concentración sérica o plasmática de fármaco en el eje de ordenadas (eje Y) frente al tiempo de toma de la muestra  
20    de sangre en el eje de abscisas (eje X). Se analizan después los datos para determinar velocidades de liberación de fármaco usando cualquier análisis convencional, como el análisis de Wagner-Nelson o el de Loo-Riegelman. Véase también Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathema-  
25    tics" (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington,

D.C., 1986). El tratamiento de los datos de esta manera proporciona un perfil aparente *in vivo* de liberación del fármaco.

5

COMPOSICIÓN QUE CONTIENE EL FÁRMACO

Con referencia de nuevo a la figura 1, la composición 14 que contiene el fármaco del núcleo 12 de la forma de dosificación 10 incluye por lo menos un fármaco de baja solubilidad y un agente de retención, y preferiblemente excipientes adicionales. La composición que contiene el fármaco ocupa una región separada, sustancialmente distinta, de la composición hinchable en agua y constituye aproximadamente 50 a 90% en peso del núcleo, preferiblemente 60 a 85% en peso del núcleo y más preferiblemente más de 70% en peso del núcleo. Preferiblemente, la composición 14 que contiene el fármaco no está en contacto con el recubrimiento 18 que rodea a la forma de dosificación.

El fármaco puede ser prácticamente cualquier agente beneficioso terapéutico y puede constituir de 0,1 a 65% en peso de la composición 14 que contiene el fármaco. En casos en los que la dosis a aportar es alta, se prefiere que el fármaco constituya por lo menos 35% en peso de la composición 14 que contiene el fármaco. El fármaco puede estar en cualquier forma, cristalina o amorfa. El fármaco también puede estar en forma de dispersión sólida. La invención

encuentra utilidad particular cuando el fármaco es un "fármaco de baja solubilidad". En este contexto, "fármaco de baja solubilidad" significa generalmente que la solubilidad es tan baja que, durante la operación en un entorno de uso, por lo menos una porción del fármaco permanece sin disolverse y, por lo tanto, se aporta en forma de suspensión. En el volumen pequeño de un comprimido recubierto, la solubilidad del fármaco y la relación dosis/solubilidad acuosa debe ser bastante alta para que todo el fármaco se disuelva y sea aportado en forma de solución. Específicamente, "fármaco de baja solubilidad" significa que el fármaco es "sustancialmente insoluble en agua" [lo cual significa que el fármaco tiene una solubilidad acuosa mínima a un pH fisiológicamente relacionado (por ejemplo, pH 1-8) inferior a 0,01 mg/ml] o "escasamente soluble en agua", esto es, que tiene una solubilidad acuosa mínima a un pH fisiológicamente relacionado de hasta aproximadamente 1 a 2 mg/ml, o que incluso tiene una solubilidad acuosa baja a moderada, teniendo una solubilidad acuosa mínima a un pH fisiológicamente relacionado tan alta como aproximadamente 20 a 40 mg/ml. En general, se puede decir que el fármaco tiene una relación dosis/solubilidad acuosa mayor de 10 ml y más típicamente mayor de 100 ml, en la que la solubilidad del fármaco es el valor mínimo en mg/ml observado en cualquier solución acuosa a un pH fisiológica-

mente relacionado (por ejemplo, las que tienen valores de pH entre 1 y 8), incluidos los tampones USP gástrico e intestinal simulados y la dosis está en mg. Se puede emplear el fármaco en su forma neutra (por ejemplo, ácido libre, base libre o ión híbrido) o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables así como en formas anhidras, hidratadas o solvatadas o como profármacos.

Las clases preferidas de fármacos incluyen, pero sin carácter limitativo, antihipertensivos, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes que reducen el nivel sanguíneo de glucosa, descongestivos, antihistamínicos, antitusivos, antiinflamatorios, agentes antisicóticos, estimulantes cognoscitivos, agentes que reducen el colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol, potenciadores de lipoproteínas de alta densidad, agentes antiobesidad, agentes contra enfermedades autoinmunes, agentes contra la impotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes hipnóticos, agentes antiparkinsonianos, antibióticos, agentes antivíricos, antineoplásicos, barbitúricos, sedantes, agentes nutricionales, betabloqueantes, eméticos, antieméticos, diuréticos, anticoagulantes, cardiotónicos, andrógenos, corticoides, agentes anabólicos, estimulantes de la secreción de la hormona del crecimiento, agentes antiinfecciosos, vasodilatadores coronarios, inhibidores

de la anhidrasa carbónica, antiprotozoarios, agentes gastrointestinales, antagonistas de la serotonina, anestésicos, agentes hipoglucemiantes, agentes dopaminérgicos, agentes contra la enfermedad de Alzheimer, agentes antiulcerosos, inhibidores de plaquetas e inhibidores de la glucógeno fosforilasa.

A continuación se enumeran, solo a título de ejemplo, ejemplos específicos de las anteriores y de otras clases de fármacos y agentes terapéuticos aportables por la invención. Ejemplos específicos de antihipertensivos incluyen prazosina, nifedipino, trimazosina, amlodipino y mesilato de doxazosina; un ejemplo específico de agente ansiolítico es hidroxizina; un ejemplo específico de agente reductor del nivel sanguíneo de glucosa es glipizida; un ejemplo específico de agente contra la impotencia es citrato de sildenafil; ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen clorambucilo, lomustina y equinomicina; ejemplos específicos de agentes antiinflamatorios incluyen betametasona, prednisolona, piroxicam, aspirina, flurbiprofen y (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi-2-ciclopenten-1-il]}-N-hidroxiurea; un ejemplo específico de barbitúrico es fenobarbital; ejemplos específicos de antivíricos incluyen aciclovir, nelfinavir y virazol; ejemplos específicos de vitaminas/agentes nutricionales incluyen retinol y vitamina E; ejemplos específicos de betabloqueantes incluyen timolol

y nadolol; un ejemplo específico de emético es apomorfina; ejemplos específicos de diuréticos incluyen clortalidona y espironolactona; un ejemplo específico de anticoagulante es dicumarol; ejemplos específicos de cardiotónicos  
5 incluyen digoxina y digitoxina; ejemplos específicos de andrógenos incluyen 17-metiltestosterona y testosterona; un ejemplo específico de corticoide mineral es desoxicorticosterona; un ejemplo específico de anestésico/hipnótico esteroideo es alfaxalona; ejemplos específicos de agentes  
10 anabólicos incluyen fluoximesterona y metanstenolona; ejemplos específicos de agentes antidepresivos incluyen fluoxetina, piroxidina, venlafaxina, sertralina, paroxetina, sulpirida, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-4-il]-(1-etilpropil)amina y 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-  
15 2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)piridina; ejemplos específicos de antibióticos incluyen ampicilina y penicilina G; ejemplos específicos de antiinfecciosos incluyen cloruro de benzalconio y clorhexidina; ejemplos específicos de vasodilatadores coronarios incluyen nitroglicerina y  
20 mioflazina; un ejemplo específico de hipnótico es etomidato; ejemplos específicos de inhibidores de la anhidrasa carbónica incluyen acetazolamida y clorzolamida; ejemplos específicos de antifúngicos incluyen econazol, tercónazol, fluconazol, voriconazol y griseofulvina; un ejemplo  
25 específico de antiprotozoario es metronidazol; un ejemplo

específico de antineoplásico del tipo de imidazol es  
tubulazol; ejemplos específicos de agentes antihelmínticos  
incluyen tiobendazol, oxfendazol y morantel; ejemplos  
específicos de antihistamínicos incluyen astemizol,  
5 levocabastina, cetirizina y cinarizina; un ejemplo especí-  
fico de descongestivo es pseudoefedrina; ejemplos específi-  
cos de antiesicóticos incluyen fluspirileno, penfluridol,  
risperidona y ziprasidona; ejemplos específicos de agentes  
gastrointestinales incluyen loperamida y cisaprida;  
10 ejemplos específicos de antagonistas de la serotonina  
incluyen ketanserina y mianserina; un ejemplo específico  
de anestésico es lidocaína; un ejemplo específico de agente  
hipoglucemiante es acetohexamida; un ejemplo específico de  
antiemético es dimenhidrinato; un ejemplo específico de  
15 antibacteriano es cotrimexazol; un ejemplo específico de  
agente dopaminérgico es L-DOPA; ejemplos específicos de  
agentes contra la enfermedad de Alzheimer son THA y  
donepezilo; un ejemplo específico de agente antiulcero-  
so/antagonista  $H_2$  es famotidina; ejemplos específicos de  
20 sedantes/hipnóticos incluyen clordiazepóxido y triazolam;  
un ejemplo específico de vasodilatador es alprostadil; un  
ejemplo específico de inhibidor de plaquetas es prostaci-  
clina; ejemplos específicos de antihipertensivos/inhibido-  
res ACE incluyen ácido enalaprílico y lisinopril; ejemplos  
25 específicos de antibióticos del tipo de tetraciclinas

incluyen oxitetraciclina y minociclina; ejemplos específicos de antibióticos macrólidos incluyen azitromicina, claritromicina, eritromicina y espiamicina; ejemplos específicos de inhibidores de la glucógeno fosforilasa incluyen [R-(R'S')]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-(metoximetil-amino)-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-1H-indol-2-carboxamida y [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

Más ejemplos de fármacos aportables por la invención son el fármaco reductor del nivel de glucosa clorpropamida, el antifúngico fluconazol, el antihipercolesterodémico atorvastatina, el antisicótico tiotixeno, los ansiolíticos hidroxizina y doxepina, el antihipertensivo amlodipino, los antiinflamatorios piroxicam, celicoxib, valdicoxib y carprofeno y los antibióticos carbenicilinindanilo, bacampicilina, troleandomicina y doxiciclina.

En una realización alternativa, el fármaco está presente en forma de dispersión sólida amorfa. Dispersión sólida amorfa significa que el fármaco está disperso en un polímero de modo que una porción principal del fármaco está en estado sustancialmente amorfo o no cristalino y se demuestra su naturaleza no cristalina mediante análisis de difracción de rayos X o mediante calorimetría de barrido diferencial. La dispersión puede contener de aproxima-

371  
b2c

damente 5 a 90% en peso de fármaco, preferiblemente de 10 a 70% en peso. El polímero es soluble en agua e inerte y preferiblemente es un compuesto que aumenta la concentración. Polímeros y métodos adecuados para preparar dispersiones sólidas amorfas se describen en las solicitudes de patente de los Estados Unidos, cedidas comúnmente, números de serie 09/459.059 y 09/495.061, cuyas descripciones relacionadas se incorporan como referencia. Los polímeros dispersantes adecuados incluyen polímeros celulósicos ionizables y no ionizables, como ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres/éteres de celulosa, y polímeros y copolímeros vinílicos que tienen sustituyentes seleccionados del grupo formado por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico, como polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(acetato de vinilo). Los polímeros particularmente preferidos incluyen acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT) y polivinilpirrolidona (PVP). Los más preferidos son HPMCAS, HPMCP, CAP y CAT.

La composición 14 que contiene el fármaco debe incluir un agente de retención. El uso de un agente de retención lo necesita el fármaco de baja solubilidad porque, debido

372

a su baja solubilidad, no se disuelve suficientemente en el núcleo 12 en ausencia de un agente de retención para ser extruido. El agente de retención suspende o retiene el fármaco por lo que ayuda al aporte del fármaco a través del(de los) orificio(s) de salida 20 al entorno de uso. Sin desear vinculación a teoría particular alguna, se cree que, tras la imbibición de agua en la forma de dosificación, el agente de retención imparte viscosidad suficiente a la composición que contiene el fármaco para permitir que aquél suspenda o retenga al fármaco, permaneciendo al mismo tiempo lo suficientemente fluido para permitir que el agente de retención pase a través del(de los) orificio(s) de salida 20 junto con el fármaco. Se ha encontrado que hay una buena correlación entre la utilidad de un material como agente de retención y la viscosidad de una solución acuosa del material. El agente de retención es generalmente un material que tiene una solubilidad acuosa alta y que, durante la operación, forma soluciones acuosas con viscosidades de por lo menos 50 centipoises (cp) y preferiblemente soluciones acuosas con viscosidades de 200 cp o más.

La cantidad de agente de retención presente en la composición que contiene el fármaco puede variar de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 98% en peso de la composición que contiene el fármaco. El agente de retención puede ser un único material o una mezcla de

materiales. Ejemplos de tales materiales incluyen polioles  
 y oligómeros de poliéteres, como oligómeros de etilenglicol  
 u oligómeros de propilenglicol. Además, se pueden usar  
 5 mezclas de ácidos orgánicos polifuncionales y materiales  
 catiónicos, como aminoácidos, o sales multivalentes, como  
 sales de calcio. De particular utilidad son polímeros como  
 poli(óxido de etileno) (PEO), poli(alcohol vinílico), PVP,  
 polímeros celulósicos como hidroxietilcelulosa (HEC),  
 hidroxipropilcelulosa (HPC), HPMC, metilcelulosa (MC),  
 10 carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC),  
 gelatina, goma de xantano o cualquier otro polímero soluble  
 en agua que forme una solución acuosa con una viscosidad  
 similar a la de los polímeros enumerados anteriormente. Un  
 agente de retención especialmente preferido es PEO no  
 15 reticulado o mezclas de PEO con los otros materiales  
 enumerados anteriormente.

Cuando el fármaco de baja viscosidad y el agente  
 polimérico de retención constituyen aproximadamente 80% en  
 peso o más de la composición que contiene el fármaco,  
 20 entonces el agente de retención debe tener un peso molecu-  
 lar suficientemente bajo para que sea suficientemente  
 fluido para que el fármaco y el agente de retención sean  
 extruidos rápidamente de la forma de dosificación en lugar  
 de hinchar y romper el recubrimiento permeable al agua que  
 25 rodea a la forma de dosificación, Así, por ejemplo, cuando

34K  
227

el agente que retiene el fármaco es PEO, se prefiere generalmente que éste tenga un peso molecular de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 300.000 daltones (las referencias a pesos moleculares de polímeros en la presente Memoria y en las reivindicaciones son a pesos moleculares medios).

Cuando el fármaco de baja solubilidad y el agente de retención constituyen menos de aproximadamente 80% en peso de la composición que contiene el fármaco, se prefiere un porción menor de un agente de retención más viscoso. Por ejemplo, cuando el agente de retención es PEO, se puede usar una fracción menor de un PEO de peso molecular más alto, de aproximadamente 500.000 a 800.000 daltones. Por lo tanto, hay una relación inversa entre el peso molecular preferido del PEO y la fracción ponderal de la composición que contiene el fármaco que es fármaco y agente de retención. Así, cuando la fracción ponderal disminuye desde un valor de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,8 hasta un valor de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,6, el peso molecular preferido del PEO se incrementa desde un valor de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 400.000 daltones hasta un valor de aproximadamente 600.000 a aproximadamente 800.000 daltones, respectivamente, y disminuye correspondientemente la fracción ponderal del agente de retención (siendo relativamente constante la

375

fracción ponderal de fármaco). Se debe indicar que, en una formulación particular, el peso molecular óptimo del PEO del agente de retención puede variar 20 a 50% por encima o por debajo de estos valores. Igualmente, al seleccionar un peso molecular apropiado de otros agentes poliméricos de retención, como HEC, HPC, HPMC o MC, cuando se reduce la fracción ponderal de agente de retención en la composición que contiene el fármaco, generalmente se prefiere un peso molecular mayor del agente de retención.

En una realización de la invención, la composición que contiene el fármaco comprende un agente de hinchamiento además del fármaco de baja solubilidad y del agente que retiene el fármaco. El agente de hinchamiento es generalmente un polímero hinchable en agua que se expande sustancialmente en presencia de agua. La inclusión de incluso una cantidad pequeña de dicho polímero hinchable puede aumentar significativamente el comienzo, velocidad y terminación de aporte del fármaco. Se puede valorar el grado de hinchamiento de un agente de hinchamiento comprimiendo partículas del agente de hinchamiento en una prensa para formar una masa compacta del material que tiene una "resistencia" que varía de 3 a 16 kp/cm<sup>2</sup>, siendo la resistencia la dureza (en kp) de la masa compacta, medida con un medidor de dureza de comprimidos Schleuniger, modelo 6D, dividido por el área de la superficie transversal máxima (en cm<sup>2</sup>) normal a la

376  
377

dirección de la fuerza. Por ejemplo, se pueden comprimir aproximadamente 500 mg de un agente de hinchamiento en un troquel de 10,3 mm usando una "prensa f". Se mide el hinchamiento de una masa compacta colocándola entre dos fritas de vidrio poroso en una probeta de vidrio y poniéndola en contacto con un medio de ensayo fisiológicamente relacionado, como tampón gástrico o intestinal simulado, o agua. El volumen de la masa compacta hinchada por agua después de 16 a 24 horas de contacto con el medio de ensayo, dividido por su volumen inicial se denomina "índice de hinchamiento" del agente de hinchamiento. Generalmente, los agentes de hinchamiento adecuados para su inclusión en la capa de fármaco son polímeros hinchables en agua que tienen índices de hinchamiento, cuando el medio de ensayo es agua, de por lo menos 3,5, preferiblemente mayor de 5.

Una clase preferida de agentes de hinchamiento comprende polímeros iónicos. Los polímeros iónicos son generalmente polímeros que tienen un número significativo de grupos funcionales que se ionizan sustancialmente en una solución acuosa en por lo menos una porción del intervalo de pH fisiológicamente relacionado de 1 a 8. Dichos grupos funcionales ionizables incluyen ácidos carboxílicos y sus sales, ácidos sulfónicos y sus sales, aminas y sus sales y sales de piridina. Para que un polímero sea considerado como iónico, el polímero debe tener por lo menos 0,5

377

miliequivalentes de grupos funcionales ionizables por gramo de polímero. Dichos agentes de hinchamiento del tipo de polímeros iónicos incluyen glicolato de almidón sódico, comercializado bajo el nombre comercial EXPLOTAB, y  
5 croscarmelosa sódica, comercializada bajo el nombre comercial AC-DI-SOL.

En una realización de la invención en la que la composición que contiene el fármaco comprende un fármaco de baja solubilidad, un agente de retención y un agente de  
10 hinchamiento, el agente de hinchamiento está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición 14 que contiene el fármaco. En otra realización de la invención, el agente de hinchamiento está presente opcionalmente en una cantidad  
15 que varía de 0 a aproximadamente 20% en peso.

En otra realización de la presente invención, la composición que contiene el fármaco comprende además un agente fluidizante. Tal como se usa en la presente Memoria, "agente fluidizante" es un compuesto soluble en agua que  
20 permite que la composición que contiene el fármaco se vuelva rápidamente fluida al embeber agua cuando la forma de dosificación se introduce en un entorno de uso. La rápida fluidización de la composición que contiene el fármaco permite que la composición sea extruida de la forma  
25 de dosificación sin formación de una presión excesiva. Esto

origina un desfase de tiempo relativamente corto. Esto es, el tiempo entre la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso y el comienzo del aporte de fármaco es relativamente corto. Además, la inclusión de un agente fluidizante reduce la presión en el núcleo y reduce, por lo tanto, el riesgo de fallo del recubrimiento que rodea al núcleo de la forma de dosificación. Esto es particularmente importante cuando se desea una velocidad relativamente rápida de liberación del fármaco, que necesita el uso de un recubrimiento muy permeable al agua que convencionalmente es relativamente fino y poco resistente (velocidad rápida de liberación significa generalmente que 70% en peso del fármaco de baja solubilidad presente originalmente en la forma de dosificación se libera en el transcurso de 12 horas después de que la forma de dosificación haya sido introducida en el entorno de uso).

El agente fluidizante puede ser esencialmente cualquier compuesto soluble en agua que incremente rápidamente la fluidez de la composición que contiene el fármaco cuando se embebe agua en el núcleo. Dichos compuestos tienen generalmente solubilidades acuosas de por lo menos 30 mg/ml y generalmente tienen un peso molecular relativamente bajo (menor de 10.000 daltones) de modo que, al embeber una cantidad dada de agua, la composición que contiene el fármaco se vuelve rápidamente más fluida que una composi-

ción similar que contiene el fármaco pero que no incluye a un agente fluidizante. Más fluida significa que la presión requerida para extruir el fármaco a través del(de los) orificios de salida es menor que la requerida para una

5 composición similar sin el agente fluidizante. Esta fluidez incrementada puede ser temporal, lo cual significa que la fluidez incrementada ocurre sólo durante un tiempo corto después de la introducción de la forma de dosificación en un entorno de uso (por ejemplo, 2 horas) o la fluidez

10 incrementada puede durar todo el tiempo que la forma de dosificación está en el entorno de uso. Agentes fluidizantes típicos son azúcares, ácidos orgánicos, aminoácidos, polioles, sales y oligómeros de peso molecular bajo de polímeros solubles en agua. Azúcares típicos son glucosa,

15 sacarosa, xilitol, fructosa, lactosa, manitol, sorbitol, maltitol, etc. Ácidos orgánicos típicos son ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico y ácido succínico. Aminoácidos típicos son alanina y glicina. Polioles típicos son

20 propilenglicol y sorbitol. Oligómeros típicos de polímeros de peso molecular bajo son polietilenglicoles con pesos moleculares de 10.000 daltones o menos. Los agentes fluidizantes particularmente preferidos son azúcares y ácidos orgánicos. Se prefieren dichos agentes fluidizantes

25 porque frecuentemente mejoran propiedades de compresión y

380 72X

prensado de la composición que contiene el fármaco con respecto a otros agentes fluidizantes como sales inorgánicas o polímeros de peso molecular bajo.

5 Para que el agente fluidizante incremente rápidamente la fluidez de la composición que contiene el fármaco a niveles de agua bajos en el núcleo 12 de la forma de dosificación, el agente fluidizante debe estar presente generalmente en una cantidad tal que constituya por lo menos aproximadamente 10% en peso de la composición 14 que  
10 contiene el fármaco. Para asegurar que la composición 14 que contiene el fármaco no se vuelve tan fluida que el agente que retiene el fármaco no pueda retener o suspender apropiadamente al fármaco, particularmente mucho tiempo (12 horas o más) después de la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso, la cantidad de agente  
15 fluidizante no debe exceder gneralmente de aproximadamente 60% en peso de la composición que contiene el fármaco. Además, como se ha mencionado anteriormente, cuando se incluye un agente fluidizante, en la composición que  
20 contiene el fármaco se incluye generalmente un agente que retiene el fármaco con un peso molecular mayor y, correspondientemente, con una viscosidad mayor, pero a un nivel menor. Así, por ejemplo, cuando la composición que contiene el fármaco comprende aproximadamente 20 a 30% en peso del  
25 fármaco de baja solubilidad y aproximadamente 30% en peso

de un agente fluidizante, como un azúcar, es preferible aproximadamente 20 a 50% en peso de un polímero de peso molecular alto, como PEO con un peso molecular de aproximadamente 500.000 a 800.000 daltones, a un PEO de peso molecular menor.

La composición 14 que contiene el fármaco puede incluir además agentes que aumentan la solubilidad, que promueven la solubilidad acuosa del fármaco, presentes en una cantidad que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 30% en peso de la composición 14 que contiene el fármaco. Ejemplos de agentes adecuados que aumentan la solubilidad incluyen tensioactivos, agentes de control del pH (como tampones, ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos y bases orgánicas e inorgánicas), glicéridos, glicéridos parciales, derivados de glicéridos, ésteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de PEG y de PPG, éteres de polioxietileno y de polioxipropileno y sus copolímeros, ésteres de sorbitán, ésteres de polioxietilensorbitán, sales carbonatos y ciclodextrinas.

Hay diversos factores a considerar al elegir un agente solubilizante apropiado para un fármaco. El agente solubilizante no debe interaccionar adversamente con el fármaco. Además, el agente solubilizante debe ser muy eficiente, requiriendo cantidades mínimas para aumentar la solubilidad. También es deseable que el agente solubilizante tenga

7110  
382

un solubilidad alta en el entorno de uso. Para fármacos ácidos, básicos y de ión híbrido, se sabe que ácidos orgánicos, sales de ácidos orgánicos, bases orgánicas e inorgánicas y sales de bases son agentes solubilizantes útiles. Es deseable que estos compuestos tengan un número alto de equivalentes de ácido o base por gramo. La selección del agente solubilizante dependerá mucho, por lo tanto, de las propiedades del fármaco.

Una clase preferida de solubilizantes para fármacos básicos son ácidos orgánicos. Como los fármacos básicos se solubilizan por protonación y como la solubilidad de los fármacos básicos en un entorno acuoso de pH 5 o mayor se reduce y frecuentemente puede alcanzar 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 aportarlo al entorno de uso con dichos fármacos, ayuda a la solubilización y, por lo tanto, absorción del fármaco. Un fármaco básico típico es la sertralina, que tiene una solubilidad moderada a pH bajo, una solubilidad baja a valores del pH por encima de 5 y una solubilidad extremadamente baja a un pH de aproximadamente 7,5. Otro ejemplo de fármaco básico que se puede beneficiar de un solubilizante ácido es la ziprasidona. Incluso una ligera disminución del pH de la solución acuosa a pH alto puede originar incrementos drásticos de la solubilidad de fármacos

básicos. Además de bajar simplemente el pH, la presencia de ácidos orgánicos y de sus bases conjugadas aumenta también la solubilidad a un pH dado si la sal de la base conjugada del fármaco básico tiene una solubilidad mayor que la forma neutra o que la sal cloruro del fármaco.

Se ha encontrado que un subconjunto preferido de ácidos orgánicos que cumplen dichos criterios está constituidos por los ácidos cítrico, succínico, fumárico, adípico, málico y tartárico. La siguiente tabla da propiedades de estos ácidos orgánicos. De estos, se prefieren especialmente los ácidos fumárico y succínico cuando se desee una relación alta de equivalentes de ácido por gramo. Además, los ácidos cítrico, málico y tartárico tienen la ventaja de ser extremadamente solubles en agua. El ácido succínico ofrece una combinación de solubilidad moderada y un valor alto de equivalentes ácidos por gramo. Por lo tanto, el uso de un ácido orgánico muy soluble sirve varios fines: mejora la solubilidad del fármaco básico, particularmente cuando el entorno de uso está a un pH por encima de aproximadamente 5 a 6; hace que la composición que contiene el fármaco sea más hidrófila por lo que se humecta fácilmente; y se disuelve reduciendo rápidamente la viscosidad de la capa, actuando así como agente fluidizante. Por lo tanto, al realizar varias funciones con un solo ingrediente, hay disponible espacio adicional para el

746  
384

38

fármaco de baja solubilidad en la composición que contiene el fármaco.

385  
743

Propiedades de agentes solubilizantes  
del tipo de ácidos orgánicos

5

10

| Ácido<br>orgánico | Equivalentes<br>(meq/g) | Solubilidad<br>en agua<br>(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                             |

15

20

En fármacos ácidos, la solubilidad aumenta cuando aumenta el pH. Clases típicas de solubilizantes para fármacos ácidos incluyen agentes alquilantes o tampón y bases orgánicas. Se cree que la adición de un agente alquilante o de una base orgánica a la forma de dosificación ayuda a la solubilización del fármaco y, por lo tanto, a la absorción del fármaco. Ejemplos de agentes alquilantes o tampón incluyen citrato potásico, bicarbonato sódico, citrato sódico, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico monobásico. Ejemplos de bases orgánicas incluyen meglumina, eglumina, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

La composición 14 que contiene el fármaco puede

incluir opcionalmente un polímero que aumenta la concentración en un entorno de uso con respecto a composiciones de control que carecen del polímero que aumenta la concentración. El polímero que aumenta la concentración debe ser ienrte, en el sentido de que no reaccione químicamente con el fármaco de una manera adversa, y debe tener por lo menos algo de solubilidad en una solución acuosa a pH fisiológicamente relacionados (por ejemplo, 1-8). Puede ser adecuado casi cualquier polímero neutro o ionizable que tenga una solubilidad acuosa de por lo menos 0,1 mg/ml en por lo menos una porción del intervalo de pH de 1-8. Polímeros especialmente útiles son los discutidos anteriormente para formar dispersiones sólidas amorfas del fármaco con un polímero. Los polímeros preferidos incluyen acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT) y polivinilpirrolidona (PVP). Los polímeros más preferidos incluyen HPMCAS, HPMCP, CAP y CAT.

Sin desear vinculación a teoría particular alguna o mecanismo de acción, se cree que el polímero que aumenta la concentración evita o retrasa la velocidad a la que un fármaco, aportado desde la forma de dosificación y presente en el entorno de uso a una concentración mayor que su valor

387

de equilibrio, se aproxima a su concnetración de equili-  
brio. Así, cuando se compara la forma de dosificación con  
una forma de dosificación de control que es idéntica  
excepto que carece de polímero que aumenta la concentra-  
5 ción, la forma de dosificación que contiene polímero que  
aumenta la concentración proporciona, por lo menos durante  
un período de tiempo corto, una concentración mayor de  
fármaco disuelto en el entorno de uso. Formas de fármaco  
apropiadas y polímeros que aumentan la concentración  
10 apropiados se discuten en la solicitud de patente pendien-  
te, cedida comúnmente, "Pharmaceutical Compositions  
Providing Enhanced Drug Concentrations", presentada el 23  
de Diciembre de 1999, y la común adjunta solicitud de  
patente provisional de los Estados Unidos n° 60/171.841,  
15 cuyas porciones relacionadas se incorporan en la presente  
Memoria como referencia.

La composición 14 que contiene el fármaco puede  
incluir opcionalmente excipientes que promuevan la estabi-  
lidad del fármaco. Ejemplos de dichos agentes estabilizan-  
20 tes incluyen agentes de control del pH, como tampones,  
ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos, bases  
orgánicas e inorgánicas y sales de bases. Estos excipientes  
pueden ser los mismos materiales enumerados anteriormente  
para uso como agentes solubilizantes o fluidizantes. Otra  
25 clase de agentes estabilizantes son antioxidantes, como

hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), vitamina E y palmitato de ascorbilo. La cantidad de agente estabilizante usado en la composición que contiene el fármaco debe ser suficiente para estabilizar al fármaco de baja solubilidad. Para agentes de control del pH, como ácidos orgánicos, el agente estabilizante, cuando está presente, puede variar de 0,1 a 20% en peso de la composición que contiene el fármaco. Nótese que, en algunas formulaciones, antioxidantes como BHT pueden originar decoloración de la forma de dosificación. En estos casos, en la composición se debe reducir al mínimo la cantidad de antioxidante usado, para evitar decoloración. La cantidad de antioxidante usado en la composición que contiene el fármaco varía generalmente de 0 a 1% en peso de la composición que contiene el fármaco.

Finalmente, la composición 14 que contiene el fármaco puede incluir también otros excipientes convencionales, como los que promueven el comportamiento, prensado o procesamiento de la forma de dosificación. Dichos excipientes incluyen adyuvantes de prensado, tensioactivos, polímeros solubles en agua, modificadores del pH, cargas, aglutinantes, pigmentos, osmoagentes, desintegrantes y lubricantes. Excipientes típicos incluyen celulosa microcristalina; sales metálicas de ácidos, como estearato de aluminio, estearato cálcico, estearato magnésico, estearato

sódico y estearato de zinc; ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos, como ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol; ésteres de ácidos grasos, como mono- y di-estearatos de glicerilo, triglicéridos, ésteres (palmítico y esteárico) de glicerilo, monoestearato de sorbitán, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y estearilfumarato sódico; alquilsulfatos, como laurilsulfato sódico y laurilsulfato magnésico; polímeros, como polietilenglicoles, polioxetilenglicoles y politetrafluoroetileno; y materiales inorgánicos, como talco y fosfato dicálcico. En una realización preferida, la composición 14 que contiene el fármaco contiene un lubricante, como estearato magnésico.

15

#### COMPOSICIÓN HINCHABLE EN AGUA

20

25

Con referencia de nuevo a la figura 1, la forma de dosificación comprende además una composición 16 hinchable en agua. La composición hinchable en agua se expande mucho cuando embebe, a través del recubrimiento 18, agua procedente del entorno de uso. Cuando se expande, la composición hinchable en agua incrementa la presión en el núcleo 12 lo que provoca la extrusión de la composición que contiene el fármaco a través del(de los) orificio(s) 20 en el entorno de uso. Para hacer que la cantidad de fármaco presente en la forma de dosificación sea la máxima y asegurar que se

libera la cantidad máxima de fármaco desde la forma de dosificación y se reduce al mínimo el fármaco residual, la composición hinchable en agua debe tener un índice de hinchamiento de por lo menos 2, preferiblemente de 3,5 y más preferiblemente de 5.

La composición 16 hinchable en agua comprende un agente de hinchamiento en una cantidad que varía de aproximadamente 30 a 100% en peso de la composición 16 hinchable en agua. El agente de hinchamiento es generalmente un polímero hinchable en agua que se expande mucho en presencia de agua. Como se ha discutido anteriormente en conexión con el agente de hinchamiento de la composición que contiene el fármaco, se puede evaluar el grado de hinchamiento de un agente de hinchamiento, o de la propia composición hinchable en agua, midiendo su índice de hinchamiento.

Los agentes de hinchamiento adecuados para la composición hinchable en agua son generalmente polímeros hidrófilos que tienen índices de hinchamiento de aproximadamente 2,0 o más. Polímeros hidrófilos típicos incluyen polioxómeros, como PEO, polímeros celulósicos, como HPMC y HEC, y polímeros iónicos. En general, el peso molecular de los polímeros hinchables en agua elegidos para el agente de hinchamiento es mayor que el de polímeros similares usados como agentes de retención de modo que, en un tiempo dado

durante la liberación del fármaco, la composición 16 hinchable en agua, después de embeber agua, tiende a ser más viscosa, menos fluida y más elástica que la composición 14 que contiene el fármaco. En algunos casos, el agente de hinchamiento puede ser incluso sustancialmente o casi totalmente insoluble en agua de modo que, cuando está parcialmente hinchado por agua durante la operación, puede constituir una masa de partículas elásticas hinchadas por agua. Generalmente, se elige el agente de hinchamiento de modo que, durante la operación, la composición 16 hinchable en agua no se mezcle sustancialmente con la composición 14 que contiene el fármaco, por lo menos antes de que sea extruida la mayor parte de la composición 14 que contiene el fármaco. Así, por ejemplo, cuando el agente usado en la composición 16 hinchable en agua es PEO, se prefiere un peso molecular de aproximadamente 800.000 daltones o más, y más preferiblemente un peso molecular de 3.000.000 a 8.000.000 daltones.

Una clase preferida de agentes de hinchamiento son polímeros iónicos, descritos anteriormente para uso en diversas realizaciones de la composición 14 que contiene el fármaco. Agentes de hinchamiento típicos, del tipo de polímeros iónicos, incluyen glicolato de almidón sódico, comercializado bajo el nombre comercial EXPLOTAB, croscarmelosa sódica, comercializada bajo el nombre comercial AC-

392

DI-SOL, poli(ácido acrílico), comercializado bajo el nombre comercial CARBOBOL y alginato sódico, comercializado bajo el nombre comercial KELTONE.

La composición hinchable en agua también puede comprender opcionalmente agentes osmóticamente eficaces, denominados frecuentemente "osmógenos" u "osmoagentes". La cantidad de osmoagente presente en la composición hinchable en agua puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente 40% en peso de la composición hinchable en agua. Clases típicas de osmoagentes adecuados son sales y azúcares solubles en agua que sean capaces de embeber agua con lo que originan un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Se puede calcular la presión osmótica de un material usando la ecuación de van't Hoff (véase, por ejemplo, *Thermodynamics*, de Lewis y Randall). "Agente osmóticamente eficaz" significa la inclusión, en la composición hinchable en agua, de un material con un peso molecular suficientemente bajo, solubilidad suficientemente alta y masa suficiente para que, al embeber agua procedente del entorno de uso, se forme una solución acuosa en el interior del comprimido de modo que su presión osmótica exceda a la del entorno de uso, con lo que se proporciona una fuerza directriz debida a la presión osmótica para la penetración de agua desde el entorno de uso al núcleo del comprimido. Los osmoagentes

156  
393

útiles típicos incluyen sulfato magnésico, cloruro magnésico, cloruro cálcico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico, sulfato sódico, d-manitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa y mezclas de los mismos.

En una realización de la invención, la composición 16 hinchable en agua carece sustancialmente de un agente osmóticamente eficaz, lo cual significa que hay una cantidad suficientemente pequeña de osmoagente o que el osmoagente presente tiene una solubilidad suficientemente baja por lo que no incrementa la presión osmótica de la composición 16 hinchable en agua sustancialmente más allá de la del entorno de uso. Para que la forma de dosificación proporcione una liberación satisfactoria de fármaco en ausencia de un osmoagente en la composición 16 hinchable en agua, y cuando el polímero hinchable en agua no es un polímero iónico, la forma de dosificación debe tener un recubrimiento que sea muy permeable al agua. Más adelante se describen dichos recubrimientos de gran permeabilidad. Cuando la composición 16 hinchable en agua carece sustancialmente de un agente osmóticamente eficaz, la composición hinchable en agua contiene preferiblemente una cantidad sustancial, típicamente por lo menos 10% en peso y preferiblemente por lo menos 50% en peso, de un polímero de gran

hinchamiento, como glicolato de almidón sódico o croscarmelosa sódica. Como se ha descrito anteriormente, se pueden identificar materiales de gran hinchamiento midiendo el "índice de hinchamiento" del material conformado en una masa compacta usando el método descrito anteriormente.

La liberación de un fármaco de baja solubilidad de modo relativamente rápido sin la inclusión de un osmoagente en la composición hinchable en agua es un resultado sorprendente puesto que los conocimientos convencionales de la técnica han apoyado que se deben incluir osmoagentes en la composición hinchable en agua para conseguir buenos rendimientos. Evitar la necesidad de incluir un osmoagente proporciona varias ventajas. Una ventaja es que el espacio y peso que de otro modo estarían ocupados por el osmoagente pueden ser dedicados al fármaco, permitiendo así un incremento de la cantidad de fármaco en la forma de dosificación. Alternativamente, se puede disminuir el tamaño total de la forma de dosificación. Además, eliminar el osmoagente simplifica el procedimiento de fabricación de la forma de dosificación puesto que la composición hinchable en agua puede omitir la etapa de incluir un osmoagente.

En una realización de la invención, la composición hinchable en agua comprende un agente de hinchamiento y un adyuvante de prensado. Los agentes de hinchamiento preferi-

dos (por ejemplo, los que tienen un gran hinchamiento) son difíciles de comprimir hasta una dureza adecuada para uso en la forma de dosificación. Sin embargo, se ha encontrado que añadiendo un adyuvante de prensado a la composición hinchable en agua en la cantidad de 5 a 50% en peso de la composición 16 hinchable en agua se origina un material que se comprime hasta una dureza adecuada para uso en la forma de dosificación. Al mismo tiempo, la inclusión de un adyuvante de prensado puede afectar negativamente al índice de hinchamiento de la composición 16 hinchable en agua. Por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la cantidad y tipo de adyuvante de prensado. En general, se deben usar materiales hidrófilos con buenas propiedades de compresión. Adyuvantes de prensado típicos incluyen azúcares, como lactosa, en particular versiones secadas por aspersión comercializadas bajo el nombre comercial FASTFLOW LACTOSE, o xilitol, y polímeros como celulosa microcristalina, HPC, MC o HPMC. Los adyuvantes de prensado preferidos son celulosa microcristalina, tanto calidades estándar comercializadas bajo el nombre comercial AVICEL como versiones silicicadas comercializadas bajo el nombre comercial PROSOLV, y HPC. La cantidad de adyuvante de prensado se elige de modo que sea lo suficientemente alta para que el núcleo 12 se comprima bien y lo suficientemente baja para que la composición 16 hinchable en agua tenga un índice de

hinchamiento de por lo menos 2, preferiblemente de 3,5, más preferiblemente mayor de 5. Típicamente, la cantidad es por lo menos 20%, pero menor de 60% en peso.

También es deseable que la mezcla de agente de hinchamiento y adyuvante de prensado origine un material que tenga una "resistencia" de por lo menos 3 kilopondios (kp)/cm<sup>2</sup> y preferiblemente de por lo menos 5 kp/cm<sup>2</sup>. En la presente Memoria, "resistencia", conocida también como "dureza" del núcleo, es la fuerza de fractura requerida para fracturar un núcleo 12 formado del material, dividido por la superficie de la sección transversal máxima del núcleo 12, normal a esa fuerza. En este ensayo, se mide la fuerza de fractura usando un medidor de dureza de comprimidos Schleuniger, modelo 6D. La composición 16 hinchable en agua, comprimida, y el núcleo 12 resultante deben tener una resistencia de por lo menos 3 kp/cm<sup>2</sup> y preferiblemente de por lo menos 5 kp/cm<sup>2</sup>.

En una realización preferida, la composición 16 hinchable en agua comprende una mezcla de agentes de hinchamiento además de un adyuvante de prensado. Por ejemplo, el agente de hinchamiento croscarmelosa sódica se puede comprimir a una masa compacta de mayor resistencia que el agente de hinchamiento glicolato de almidón sódico. Sin embargo, el índice de hinchamiento de la croscarmelosa sódica es menor que el del glicolato de almidón sódico. Se

puede formar una composición 16 hinchable en agua con la combinación deseada de índice de hinchamiento alto y resistencia alta usando una mezcla que comprende 15 a 40% en peso de glicolato de almidón sódico, 50 a 70% en peso de croscarmelosa sódica y 5 a 20% en peso del adyuvante de prensado celulosa microcristalina.

La composición 16 hinchable en agua también puede incluir agentes que aumentan la solubilidad o excipientes que promueven la estabilidad, prensado o procesamiento de la forma de dosificación, de los mismos tipos mencionados anteriormente en relación con la composición que contiene el fármaco. Sin embargo, se prefiere generalmente que dichos excipientes constituyan una porción menor de la composición 16 hinchable en agua. En una realización preferida, la composición 16 hinchable en agua contiene un lubricante, como estearato magnésico.

#### EL NÚCLEO

El núcleo 12 puede ser cualquier comprimido conocido que se puede formar mediante un procedimiento de extrusión o compresión y posteriormente recubrir y utilizar para aportar fármaco a un mamífero. El tamaño del comprimido puede variar generalmente de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 10 cm en su longitud máxima. El tamaño máximo del comprimido será diferente para especies animales

diferentes. Puede tener esencialmente cualquier forma de modo que su relación de dimensiones, definida como la dimensión mayor dividida por la dimensión menor del comprimido, varíe de aproximadamente 1 a aproximadamente 5.

5 Se prefiere generalmente que la dimensión del comprimido en la dirección en la que se mueve el centro de masa de la capa 14 que contiene el fármaco cuando es extruida desde la forma de dosificación, dividida por la dimensión mayor normal a esta dirección de movimiento sea mayor de aproximadamente 0,5. Además, la forma de dosificación puede comprender dos o más comprimidos relativamente pequeños contenidos en un receptáculo relativamente grande, como una cápsula.

15 Formas típicas del núcleo 12 son formas de esferas, elipsoides, cilindros, cápsulas o caplets y cualquier otra forma conocida. El núcleo 12, después de recubrirlos, puede constituir toda o una porción de la forma de dosificación. La forma final de dosificación puede ser para administración oral, rectal, vaginal, subcutánea o para cualquier otro método conocido de aporte al entorno de uso. Cuando la forma de dosificación 10 está diseñada para administración oral a un hombre, el núcleo 12 tiene generalmente una relación de dimensiones de aproximadamente 3 o menos, una longitud máxima de aproximadamente 2 cm o menos y un peso total de aproximadamente 1,5 g o menos y preferiblemente

20

25

2574  
399

un peso total de aproximadamente 1,0 g o menos.

Para formar la forma de dosificación, primero se mezclan los ingredientes que constituyen la composición 14 que contiene el fármaco y la composición 16 hinchable en agua usando procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Lachman et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" (Lea & Febiger, 1986). Por ejemplo, primero se puede mezclar una porción de los ingredientes de la composición 14 que contiene el fármaco y después granular, secar, triturar y mezclar con excipientes adicionales antes de la formación de los comprimidos. Se pueden usar procedimientos similares para formar la composición hinchable en agua.

Una vez mezclados apropiadamente los materiales, se forma el núcleo 12 usando procedimientos conocidos en la técnica, como compresión o extrusión. Por ejemplo, para formar núcleos en forma de comprimidos, se coloca la cantidad deseada de composición 14 que contiene el fármaco en una prensa de comprimidos y se aplana apisonando ligeramente con la prensa. Después se añade la cantidad deseada de composición 16 hinchable en agua y se forma el comprimido por compresión. Alternativamente, primero se puede añadir a la prensa la composición hinchable en agua, seguida de la composición que contiene el fármaco. La cantidad de fuerza usada para comprimir el núcleo del

856  
400

comprimido dependerá del tamaño de la forma de dosificación así como de las características de compresibilidad y flujo de las composiciones. Típicamente, se usa una presión que origine un comprimido con una resistencia de 3 a 20 kp/cm<sup>2</sup>.

5

#### EL RECUBRIMIENTO

Después de la formación del núcleo 12, se aplica un recubrimiento 18. El recubrimiento 18 debe tener una permeabilidad acuosa suficientemente alta para que el fármaco pueda ser aportado en el marco de tiempo deseado y resistencia alta y ser al mismo tiempo fácil de fabricar. Se elige una permeabilidad acuosa que controle la velocidad a la que el agua entra en el núcleo controlando así la velocidad a la que el fármaco se aporta al entorno de uso. Cuando se requiera una dosis alta de un fármaco de baja solubilidad, se combinan la solubilidad baja y la dosis alta, siendo necesario usar un recubrimiento de gran permeabilidad para conseguir el perfil deseado de liberación de fármaco y mantener el comprimido aceptablemente pequeño. Se requiere una resistencia alta para asegurar que el recubrimiento no estalle cuando el núcleo se hinche al embeber agua, lo cual origina un aporte incontrolado del contenido del núcleo al entorno de uso. El recubrimiento se debe aplicar fácilmente a la forma de dosificación con gran reproducibilidad y rendimiento. Además, el recubri-

10

15

20

25

655  
401

miento no se debe disolver ni erosionar durante la liberación de la composición que contiene el fármaco, lo que significa generalmente que debe ser suficientemente insoluble en agua para que el fármaco se aporte de modo sustancialmente completo a través del(de los) orificio(s) de salida 20, al contrario que el aporte mediante penetración a través del recubrimiento 18.

Como se ha descrito anteriormente, el recubrimiento 18 es muy permeable al agua para permitir la imbibición rápida de agua en el núcleo 12 y, como resultado, una liberación rápida de la composición 14 que contiene el fármaco. Se puede hacer una medida relativa de la permeabilidad acuosa del recubrimiento realizando el siguiente experimento. Se colocan formas de dosificación acabadas en un recipiente abierto colocado a su vez en una cámara medioambiental mantenida a una temperatura constante de 40°C y a una humedad relativa constante de 75%. La velocidad inicial de aumento de peso de la forma seca de dosificación, determinada representando gráficamente el peso de la forma de dosificación en función del tiempo, dividida por la superficie de la forma de dosificación da un valor denominado "flujo de agua (40/75)". Se ha encontrado que el flujo de agua (40/75) de una forma de dosificación es una medida relativa útil de la permeabilidad acuosa de recubrimientos. En las formas de dosificación de una

402 370

realización de la presente invención, en particular cuando se desee una liberación rápida del fármaco, el recubrimiento debe tener un valor del flujo de agua (40/75) de por lo menos  $1,0 \times 10^{-1}$  g/h.cm<sup>2</sup> y preferiblemente de por lo menos  $1,3 \times 10^{-1}$ .

Como se ha mencionado, el recubrimiento también debe tener una resistencia alta para asegurar que el recubrimiento 18 no estalle cuando el núcleo se hinche debido a imbibición de agua procedente del entorno de uso. Se puede hacer una medida relativa de la resistencia del recubrimiento realizando el siguiente experimento que mide la "durabilidad" del recubrimiento. Se colocan comprimidos acabados en un medio acuoso durante 10 a 24 horas, dejando que el núcleo embeba agua, se hinche y libere fármaco al medio. Después se puede ensayar la forma de dosificación hinchada en un medidor de dureza, como el medidor de dureza de comprimidos modelo 6D, fabricado por Schleuniger Pharmatron Inc. Se coloca la forma de dosificación en el medidor de modo que su(s) orificio(s) (20) de salida esté(n) frente a una cara de las placas de compresión. Se mide después la fuerza, en kp, requerida para romper el recubrimiento. Se calcula después la durabilidad del recubrimiento dividiendo la fuerza de rotura por la superficie de la sección transversal máxima de la forma de dosificación normal a la fuerza aplicada. En una realiza-

403  
76

ción de la presente invención, el recubrimiento debe tener una durabilidad de por lo menos 1 kp/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de por lo menos 2 kp/cm<sup>2</sup> y lo más preferiblemente de por lo menos 3 kp/cm<sup>2</sup>. Recubrimientos de esta o mayor durabilidad aseguran prácticamente que los comprimidos no estallan cuando se ensayan las formas de dosificación *in vivo*.

Se pueden obtener recubrimientos con estas características usando polímeros hidrófilos, como ésteres, éteres y ésteres-éteres de celulosa plastificados y no plastificados. Los polímeros particularmente adecuados incluyen acetato de celulosa (CA), acetato-butirato de celulosa y etilcelulosa. Un conjunto particularmente preferido de polímeros son acetatos de celulosa que tienen un contenido de acetilo de 25 a 42%. Un polímero preferido es CA que tiene un contenido de acetilo de 39,8% y, específicamente, CA 398-10 fabricado por Eastman, Kingsport, Tennessee, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 40.000 daltones. Otro CA preferido que tiene un contenido de acetilo de 39,8% es CA de peso molecular alto, que tiene un peso molecular medio mayor de aproximadamente 45.000 y, específicamente, CA 398-30 (Eastman) que se dice tiene un peso molecular medio de 50.000 daltones. El CA de peso molecular alto proporciona resistencia superior del recubrimiento, lo cual permite recubrimientos más finos y, por lo tanto, de mayor permeabilidad.

El recubrimiento se realiza de manera convencional formando primero una solución de recubrimiento y recubriendo después por inmersión, en lecho fluidizado o, preferiblemente, en bandejas. Para realizar esto, se forma una solución de recubrimiento que comprende el polímero de recubrimiento y un disolvente. Los disolventes típicos útiles con los polímeros celulósicos enumerados anteriormente incluyen acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, monometil éter de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, "diglyme" (dimetil éter de dietilenglicol) y mezclas de los mismos. Un disolvente particularmente preferido es acetona. La solución de recubrimiento contiene típicamente 3 a 15% en peso del polímero, preferiblemente 5 a 10% en peso, lo más preferiblemente 7 a 10% en peso.

La solución de recubrimiento también puede comprender formadores de poros, no disolventes o plastificantes en cualquier cantidad, siempre que el polímero sea sustancialmente soluble en las condiciones usadas para formar el recubrimiento y siempre que el recubrimiento sea permeable al agua y tenga resistencia suficiente. Formadores de poros y su uso para fabricar recubrimientos se describen en las

patentes de los Estados Unidos nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones relacionadas se incorporan en la presente Memoria. El término "formador de poros", tal como se usa en la presente Memoria, significa un material

5 añadido a la solución de recubrimiento y que tiene volatilidad nula o pequeña con respecto al disolvente de modo que permanece como parte del recubrimiento después del proceso de recubrimiento, pero que es suficientemente hinchable en agua o soluble en agua para proporcionar, en el entorno

10 acuoso de uso, un canal o "poro" lleno de agua o hinchado por agua que permite el paso de agua con lo que aumenta la permeabilidad acuosa del recubrimiento. Los formadores adecuados de poros incluyen polietilenglicol (PEG), PVP, PEO, HEC, HPMC y otros polímeros celulósicos acuosos,

15 ésteres acrilatos y metacrilatos solubles en agua, poli-(ácido acrílico) y diversos copolímeros y mezclas de estos polímeros solubles en agua o hinchables en agua. En esta clase de polímeros se incluyen polímeros entéricos, como acetato-ftalato de celulosa (CAP) y HPMCAS. Un formador de

20 poros particularmente preferido es PEG que tiene un peso molecular medio de 1.000 a 8.000 daltones. Un PEG particularmente preferido es uno que tiene un peso molecular medio de 3.350 daltones. Los inventores han encontrado que para

25 obtener una combinación de permeabilidad acuosa alta y resistencia alta cuando se usa PEG como formador de poros,

la relación ponderal CA:PEG debe estar en el intervalo de aproximadamente 6,5:3,5 a aproximadamente 9:1.

La adición de un no disolvente a la solución de recubrimiento origina un rendimiento excepcional. "No disolvente" significa cualquier material añadido a la solución de recubrimiento que se disuelve sustancialmente en la solución de recubrimiento y reduce la solubilidad del polímero o polímeros de recubrimiento en el disolvente. En general, la función del no disolvente es impartir porosidad al recubrimiento resultante. Como se describe más adelante, los recubrimientos porosos tienen mayor permeabilidad acuosa que un peso equivalente de un recubrimiento de la misma composición que no sea poroso y esta porosidad, cuando los poros se llenan de gas, como es típico cuando el no disolvente es volátil, viene indicada por una reducción de la densidad (masa/volumen) del recubrimiento. Sin desear desear vinculación a mecanismo particular alguno de formación de poros, se cree generalmente que la adición de un no disolvente imparte porosidad al recubrimiento durante la evaporación del disolvente produciendo una separación de fases líquido-líquido en la solución de recubrimiento antes de la solidificación. Como se describe más adelante para el caso de usar agua como no disolvente en una solución acetónica de acetato de celulosa, se puede evaluar la conveniencia y la cantidad de un posible

575  
408

material particular para uso como no disolvente añadiendo progresivamente el posible no disolvente a la solución de recubrimiento hasta que aparezca turbiedad. Si no ocurre esto a cualquier nivel de adición de hasta aproximadamente 50% en peso de la solución de recubrimiento, generalmente el material no es apropiado para uso como no disolvente. Cuando se observa turbiedad, denominado "punto de enturbiamiento", un nivel apropiado de no disolvente para conseguir la porosidad máxima es la cantidad justo por debajo del punto de enturbiamiento. Cuando se deseen porosidades menores, se puede reducir la cantidad de no disolvente tanto como se desee. Se ha encontrado que se pueden obtener recubrimientos adecuados cuando la concentración de no disolvente en la solución de recubrimiento es mayor de aproximadamente el 20% de la concentración de no disolvente que origina el punto de enturbiamiento.

Los no disolventes adecuados son materiales que tienen una solubilidad apreciable en el disolvente y reducen la solubilidad del polímero de recubrimiento en el disolvente. El no disolvente preferido depende del disolvente y del polímero de recubrimiento elegidos. En el caso de usar un disolvente volátil polar de recubrimiento, como acetona o metil etil cetona, los no disolventes adecuados incluyen agua, glicerol, etilenglicol y sus oligómeros de peso molecular bajo (por ejemplo, menor de aproximadamente 1.000

408 366

daltones), propilenglicol y sus oligómeros de peso molecular bajo (por ejemplo, menor de aproximadamente 1.000 daltones), alcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, como metanol o etanol, acetato de etilo, acetonitrilo, etc.

5           En general, para conseguir su efecto (por ejemplo, formación de poros) máximo, el no disolvente debe tener una volatilidad similar o inferior que el disolvente de la solución de recubrimiento de modo que, durante la evaporación inicial del disolvente durante el proceso de recubrimiento, haya no disolvente suficiente para que se produzca separación de fases. En muchos casos, cuando se usa un disolvente de la solución de recubrimiento como acetona, un no disolvente adecuado es agua. Para soluciones acetónicas que comprenden 7% en peso de CA y 3% de PEG, el punto de enturbiamiento a temperatura ambiente se encuentra a aproximadamente 23% en peso de agua. Así se puede controlar la porosidad y, a su vez, la permeabilidad acuosa (que se incrementa cuando se incrementa la porosidad) variando la concentración de agua hasta cerca del punto de enturbiamiento. Para soluciones acetónicas que comprenden CA y PEG con una concentración total de aproximadamente 10% en peso, es deseable que la solución de recubrimiento contenga por lo menos 4% en peso de agua para obtener un recubrimiento adecuado. Cuando se desee una porosidad mayor y, por lo tanto, una permeabilidad acuosa mayor (para obtener una

10

15

20

25

364  
409

velocidad de liberación más rápida), la solución de recubrimiento debe contener por lo menos aproximadamente 15% de agua.

5 En una realización de la invención, la solución de recubrimiento es homogénea porque, cuando se mezclan el polímero, disolvente y formadores de poros o no disolventes, la solución comprende una sola fase. Típicamente, una solución homogénea debe ser transparente y no turbia, como se ha discutido anteriormente.

10 Cuando se usa CA 398-10, las relaciones ponderales típicas CA:PEG 3350:agua en la solución de recubrimiento son 7:3:5, 8:2:5 y 9:1:5, comprendiendo el resto de la solución un disolvente, como acetona. Así, por ejemplo, en una solución que tiene una relación ponderal CA:PEG  
15 3350:agua de 7:3:5, el CA constituye el 7% en peso de la solución, el PEG 3350 constituye el 3% en peso de la solución, el agua constituye el 5% en peso de la solución y la acetona constituye el 85% en peso restante.

20 Los recubrimientos preferidos son generalmente porosos incluso en estado seco (antes del aporte al entorno acuoso de uso). "Poroso" significa que el recubrimiento tiene una densidad en estado seco menor que la densidad del material de recubrimiento no poroso. "Material de recubrimiento no poroso" significa un material de recubrimiento formado  
25 usando una solución de recubrimiento que no contiene no

4/0

disolvente o que contiene la cantidad mínima de no disolvente requerida para producir una solución de recubrimiento homogénea. El recubrimiento en estado seco tiene una densidad que es 0,9 veces menor y más preferiblemente 0,75 veces menor que la del material de recubrimiento no poroso. Se puede calcular la densidad en estado seco del recubrimiento dividiendo el peso del recubrimiento (determinado a partir del aumento de peso de los comprimidos antes y después del recubrimiento) por el volumen del recubrimiento (calculado multiplicando el espesor del recubrimiento, determinado por microscopía óptica o electrónica de barrido, por la superficie del comprimido). La naturaleza porosa del recubrimiento es uno de los factores que origina la combinación de permeabilidad acuosa alta y resistencia alta del recubrimiento.

Los recubrimientos también pueden ser asimétricos, lo cual significa que hay un gradiente de densidad a través del espesor del recubrimiento. Generalmente, la superficie exterior del recubrimiento tendrá una densidad mayor que el recubrimiento más próximo al núcleo.

El recubrimiento puede incluir opcionalmente un plastificante. Generalmente el plastificante hincha al polímero de recubrimiento de modo que se disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero, se incrementa su flexibilidad y tenacidad y se altera su permeabili-

411

dad. Cuando el plastificante es hidrófilo, como polietilenglicol, generalmente se incrementa la permeabilidad acuosa del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrófobo, como ftalato de dietilo o sebacato de dibutilo, generalmente se disminuye la permeabilidad acuosa del recubrimiento.

Se debe indicar que los aditivos pueden actuar de más de una manera cuando se añaden a la solución de recubrimiento. Por ejemplo, el PEG puede actuar como plastificante a niveles bajos mientras que a niveles mayores puede formar una fase distinta y actuar como formador de poros. Además, cuando se añade un no disolvente, el PEG también puede facilitar la formación de poros por repartirse en la fase rica en no disolvente una vez que se produce la separación de fases líquido-líquido.

El peso del recubrimiento alrededor del núcleo depende de la composición y porosidad del recubrimiento, de la relación superficie/volumen de la forma de dosificación y de la velocidad deseada de liberación del fármaco, pero generalmente debe estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente 3 a 30% en peso, preferiblemente de 8 a 25% en peso, basado en el peso del núcleo sin recubrir. Sin embargo, generalmente se prefiere un peso del recubrimiento de por lo menos aproximadamente 8% en peso para asegurar resistencia suficiente para un comportamiento seguro, y más preferiblemente un recubrimiento mayor de

27  
4/12

aproximadamente 13% en peso.

Aunque los recubrimientos porosos basados en CA, PEG y agua dan resultados excelentes, se pueden usar otros materiales farmacéuticamente aceptables siempre que el recubrimiento tenga la combinación requerida de permeabilidad acuosa alta y resistencia alta y facilidad de fabricación. Además, dichos recubrimientos deben ser densos, o asimétricos que tienen una o más capas densas y una o más capas porosas, descritos en las patentes de los Estados Unidos nos. 5.612.059 y 5.698.220.

El recubrimiento 18 también debe contener por lo menos un orificio de salida 20 comunicado con el interior y con el exterior del recubrimiento, para permitir la liberación de la composición que contiene el fármaco al exterior de la forma de dosificación. El tamaño del orificio de salida puede variar desde aproximadamente el tamaño de las partículas del fármaco, teniendo por lo tanto un diámetro tan pequeño como 1 a 100 micrómetros por lo que se puede denominar poro, hasta aproximadamente 5.000 micrómetros. La forma del orificio de salida puede ser sustancialmente circular, tener forma de ranura o tener cualquier otra forma conveniente para facilitar la fabricación y procesamiento. El(los) orificio(s) se puede(n) formar mediante medios mecánicos o térmicos después del recubrimiento o con un haz de luz (por ejemplo, un láser), un haz de partículas

u otro manantial de gran energía, o se puede formar *in situ* por rotura de una porción pequeña del recubrimiento. Dicha rotura se puede controlar incorporando intencionadamente en el recubrimiento una porción relativamente poco resistente. También se pueden formar *in situ* orificios de salida por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una porción más fina del recubrimiento sobre una indentación en el núcleo. Se pueden formar orificios de salida recubriendo el núcleo de modo que queden sin recubrir una o más regiones pequeñas. Además, el orificio de salida puede ser un número grande de aberturas o poros que se pueden formar durante el recubrimiento, como en el caso de recubrimientos del tipo de membrana asimétrica descrito en las patentes de los Estados Unidos nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones se incorporan como referencia. Cuando los conductos de salida son poros, puede haber una multitud de poros con un tamaño que varía de 1  $\mu\text{m}$  a más de 100  $\mu\text{m}$ . Durante la operación, uno o más poros se pueden agrandar bajo la influencia de la presión hidrostática generada durante la operación. El número de orificios de salida puede variar de 1 a 10 o más. Por lo menos un orificio de salida se debe formar en la cara del recubrimiento adyacente a la composición que contiene el fármaco para que la composición que contiene el fármaco sea extruida del orificio de salida por la acción de

2-8-2  
4/4

hinchamiento de la composición hinchable en agua. Está admitido que algunos procedimientos para formar orificios de salida también pueden formar aberturas o poros en el recubrimiento adyacente a la composición hinchable en agua.

5 En total, la superficie total de núcleo expuesta por orificios de salida es menor de 5% y más preferiblemente típicamente menor de 1%.

Otras características y realizaciones de la invención serán evidentes por los siguientes ejemplos que se dan para  
10 ilustrar la invención y no para limitar su alcance pretendido.

#### Ejemplo 1

Se prepararon formas de dosificación típicas de la  
15 presente invención con una geometría de núcleo de dos capas del tipo representado en la figura 1. El núcleo de dos capas comprendía una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua.

Para formar la composición que contiene el fármaco se  
20 mezclaron los siguientes materiales (véase la tabla A): 35% en peso de la sal citrato de 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]-4-metilpiperazina, conocido también como citrato de sildenafilo (denominado en lo sucesivo fármaco  
25 1), para el tratamiento de la disfunción eréctil del pene,

4/5 27

que tiene una solubilidad de aproximadamente 20  $\mu\text{g/ml}$  a pH 6, 30% en peso de xilitol (nombre comercial XYLITAB 200), 29% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5% en peso de glicolato de almidón sódico (nombre comercial EXPLOTAB) y 1% en peso de estearato magnésico. Primero se mezclaron los ingredientes de la composición que contiene el fármaco sin estearato magnésico durante 20 minutos en un mezclador TURBULA. Se pasó esta mezcla a través de un tamiz (tamaño de las aberturas del tamiz 1,65 mm) y se mezcló de nuevo durante 20 minutos en el mismo mezclador. A continuación se añadió el estearato magnésico y se mezcló de nuevo la composición que contiene el fármaco durante 4 minutos en el mismo mezclador. Para formar la composición hinchable en agua se mezclaron los siguientes materiales:

74,5% en peso de EXPLOTAB, 25% en peso del adyuvante de prensado celulosa microcristalina silicificada (nombre comercial PROSOLV 90) y 0,5% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua se formuló de la misma manera que la composición que contiene el fármaco.

Se formaron núcleos de comprimidos colocando 400 mg de la composición que contiene el fármaco en un troquel estándar de 10,3 mm y aplanando suavemente con la prensa. Después, se colocaron en el troquel, encima de la composición que contiene el fármaco, 100 mg de la composición hinchable en agua. Se comprimió el núcleo del comprimido

774  
4/6

hasta una dureza de aproximadamente 11 kp. El núcleo del comprimido resultante de dos capas tenía un peso total de 500 mg y contenía un total de 28% en peso de fármaco 1 (140 mg), 24% en peso de XYLITAB 200, 23% en peso de PEO 600.000, 18,9% en peso de EXPLOTAB, 5% en peso de PROSOLV 90 y 1,1% en peso de estearato magnésico.

Se aplicaron recubrimientos mediante un aparato de recubrimiento en bandejas Vector LDCS-20. La solución de recubrimiento contenía CA (CA 398-10, de Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tennessee), polietilenglicol (PEG 3350, de Union Carbide), agua y acetona en una relación ponderal de 7/3/5/85 (% en peso). El caudal del aire caliente de secado de entrada al aparato de recubrimiento se fijó en 1,132 m<sup>3</sup>/min, con una temperatura de salida fijada en 25°C. Se usó nitrógeno a 138 kPa para atomizar la solución de recubrimiento desde la boquilla rociadora, con una distancia boquilla a lecho de 51 mm. La rotación de la bandeja se fijó en 20 rpm. Los comprimidos así recubiertos se secaron a 50°C en una estufa de convección. El peso del recubrimiento seco final fue 40,5 mg u 8,1% en peso del núcleo del comprimido. Después se taladraron mecánicamente cinco orificios de 900 µm de diámetro en el recubrimiento en la cara de la composición que contiene el fármaco para proporcionar 5 orificios de salida por comprimido. La tabla C resume las características de la

576  
414

forma de dosificación.

Para simular disolución in vivo del fármaco, se colocaron comprimidos en 900 ml de una solución gástrica simulada (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 2,0, 261 mOsm/kg) durante 2 horas y se transfirieron después a 900 ml de una solución de medio intestinal simulado (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 6 mM, KCl 64 mM, NaCl 35 mM, pH 7,2, 210 mOsm/kg), agitándose las dos soluciones a 50 rpm. Se realizó un ensayo de disolución residual como se ha descrito en la sección "Descripción detallada de la invención". Se analizó el fármaco residual por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna Waters Symmetry C<sub>18</sub>. La fase móvil comprendía trietanolamina 0,05M (pH 3)/metanol/acetonitrilo en una relación volumétrica de 58/25/17. Se calculó la concentración de fármaco comparando la absorbancia ultravioleta a 290 nm con la absorbancia de patrones del fármaco 1. La cantidad de fármaco remanente en los comprimidos se restó de la cantidad inicial total de fármaco en el comprimido, para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo. Los resultados se muestran en la tabla 1 y se resumen en la tabla D.

418 776

Tabla 1

| Tiempo .<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|---------------------|---------------------------------|
| 0                   | 0                               |
| 2                   | 25                              |
| 4                   | 46                              |
| 8                   | 74                              |
| 14                  | 94                              |
| 20                  | 98                              |

5

10

15

Los datos muestran que se liberó 25% en peso del fármaco en 2 horas, 74% en peso en 8 horas y 9% en peso en 20 horas. Por lo tanto, la presente invención proporcionó una liberación rápida de más de 70% en 8 horas y con un valor muy bajo de fármaco residual en 20 horas de una dosis relativamente alta (140 mg) de un fármaco de baja solubilidad en una forma de dosificación de masa relativamente baja (540 mg).

20

Ejemplo 2

Este ejemplo demuestra el aporte de la invención de una dosis alta de fármaco 1 desde comprimidos de dos capas incrementando la cantidad de fármaco en la composición que contiene el fármaco. En los comprimidos del ejemplo 2, la

419  
277

composición que contiene el fármaco comprendía 56% en peso de fármaco 1, 20% en peso de XYLITAB 200, 19% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 4% en peso de EXPLOTAB y 1% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,5% en peso de EXPLOTAB, 25% de PROSOLV 90 y 0,5% en peso de estearato magnésico. Se prepararon los comprimidos como en el ejemplo 1 excepto que, para preparar el comprimido, se usaron 500 mg de la composición que contiene el fármaco. Véase en la tabla C más detalles de la composición de los comprimidos. En este ejemplo se combinaron la composición que contiene el fármaco y la composición hinchable en agua en una relación de 83,3% en peso de la composición que contiene el fármaco y 16,7% en peso de la composición hinchable en agua. Se realizaron ensayos de disolución como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 2 y se resumen en la tabla D.

420 278

Tabla 2

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 2                 | 16                              |
| 4                 | 34                              |
| 8                 | 57                              |
| 14                | 76                              |
| 20                | 86                              |

5

10

Los datos anteriores muestran que se liberó 16% en peso del fármaco en 2 hors y 86% en peso en 20 horas. Por lo tanto, las formas de dosificación de la presente invención se comportaron bien, incluso con una carga alta de fármaco en la composición que contiene el fármaco.

Ejemplos 3A-3B

Estos ejemplos demuestran el aporte de la invención de diversos fármacos desde comprimidos de dos capas. En los comprimidos del ejemplo 3A, la composición que contiene el fármaco comprendía 35% de hidrocloreuro de sertralina (fármaco 2) que tiene una solubilidad de 0,2 mg/ml a pH 7, 30% en peso de XYLITAB 200, 28,75% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5% en peso de EXPLOTAB y

20

44 774

1,25% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,5% en peso de EXPLOTAB, 25% en peso de PROSOLV 90 y 0,5% en peso de estearato magnésico. Se prepararon estos comprimidos como en el ejemplo 1.

5 Se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que el fármaco residual se analizó por HPLC usando una columna Phenomenex Ultracarb 5 ODS 20. La fase móvil comprendía 35% en volumen de tampón de TEA-acetato (3,48 ml de trietanolamina y 2,86 ml de ácido acético glacial en 1 litro de agua para HPLC) en acetonitrilo. Se calculó la concentración de fármaco comparando la absorbancia ultravioleta a 230 nm con la absorbancia de patrones de sertralina. Los resultados se presentan en la tabla 3 y se resumen en la tabla D.

10

15 En los comprimidos del ejemplo 3B, la composición que contiene el fármaco comprendía 32,4% en peso de la sal mesilato del fármaco hemifumarato de 4-{3-[4-(2-metilimidazol-1-il)feniltio]fenil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (fármaco 3), un inhibidor de la 5-lipooxiogenasa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como el asma, que tiene una solubilidad de 3,7 mgA/ml a pH 4, 31,2% en peso de XYLITAB 200, 29,9% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5,2% en peso de EXPLOTAB y 1,3% en peso de estearato magnésico (véase la tabla A). La composición hinchable en agua comprendía

20

25

74,5% en peso de EXPLOTAB, 24,5% en peso de PROSOLV 90 y 1% en peso de estearato magnésico. Se prepararon estos comprimidos como en el ejemplo 1. Se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos de acuerdo con el ejemplo 1 con las siguientes excepciones: se analizó el fármaco residual disolviendo comprimidos en HCl 0,1N y midiendo la absorbancia ultravioleta a 258 nm. Los resultados se muestran en la tabla 3 y se resumen en la tabla D.

422

105  
423

Tabla 3

| Ejemplo | Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|---------|-------------------|---------------------------------|
| 3A      | 0                 | 0                               |
|         | 2                 | 22                              |
|         | 4                 | 45                              |
|         | 8                 | 79                              |
|         | 14                | 92                              |
|         | 20                | 94                              |
| 3B      | 0                 | 0                               |
|         | 2                 | 18                              |
|         | 4                 | 38                              |
|         | 8                 | 68                              |
|         | 12                | 85                              |
|         | 18                | 89                              |
|         | 24                | 91                              |

5

10

Los ejemplos 3A y 3B muestran poco fármaco residual después de 24 horas sin prácticamente desfase de tiempo. Junto con el ejemplo 1, estos ejemplos muestran que se pueden aportar diferentes fármacos de baja solubilidad desde formas de dosificación de esta invención.

Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra el aporte de la invención desde comprimidos de dos capas sin un agente iónico de hinchamiento en la composición hinchable en agua. En los comprimidos del ejemplo 4, la composición que contiene el fármaco comprendía 35% en peso de fármaco 2, 30% de XYLITAB 200, 29% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5% en peso de EXPLOTAB y 1% en peso de estearato magnésico (véase la tabla A). La composición hinchable en agua comprendía 65% en peso de PEO con un peso molecular medio de 5.000.000, 29,4% en peso de NaCl, 5% en peso del adyuvante de prensado hidroximetilcelulosa (METHOCEL) y 0,6% en peso de estearato magnésico (véase la tabla B). Se prepararon estos comprimidos como en el ejemplo 1 excepto que, para preparar el comprimido, se usaron 490 mg de la composición que contiene el fármaco y 245 mg de la composición hinchable en agua (véase la tabla C). Se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos como se ha descrito en el ejemplo 3A. Los resultados se muestran en la tabla 4 y se resumen en la tabla D.

425 78

Tabla 4

5

10

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 1                               |
| 2                 | 15                              |
| 4                 | 47                              |
| 8                 | 80                              |
| 12                | 90                              |
| 18                | 95                              |
| 24                | 87                              |

15

Los datos muestran que se liberó 15% en peso del fármaco en 2 horas y 87% en peso en 24 horas cuando no había agente iónico de hinchamiento en la composición hinchable en agua.

Ejemplos 5A-5C

20

Estos ejemplos demuestran que se pueden usar diversas cantidades de agente iónico de hinchamiento y de adyuvante de prensado para formar formas de dosificación con el perfil deseado de liberación de fármaco.

En los comprimidos de los ejemplos 5A, 5B y 5C, la composición que contenía al fármaco comprendía 35% en peso

485  
426

de fármaco 1, 30% en peso de XYLITAB 200, 29% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5% en peso de EXPLOTAB y 1% en peso de estearato magnésico. La composición que contenía al fármaco se granuló en húmedo usando  
5 agua desionizada y se secó durante una noche en una estufa a 40°C. En los comprimidos del ejemplo 5A, la composición hinchable comprendía 74,35% en peso de EXPLOTAB, 24,85% en peso de PROSOLV 90, 0,3% en peso de Red Lake #40 y 0,3% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en  
10 agua se formó granulando en húmedo el EXPLOTAB y PROSOLV 90 usando agua como disolvente, secando esta mezcla y mezclando después con los otros ingredientes.

En los comprimidos del ejemplo 5B, la composición hinchable en agua comprendía 49,4% en peso de EXPLOTAB,  
15 49,4% en peso de PROSOLV 90, 0,2% en peso de Red Lake #40 y 1% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua se granuló en húmedo como en el ejemplo 5A.

En los comprimidos del ejemplo 5C, la composición hinchable en agua comprendía 59,3% en peso de EXPLOTAB,  
20 39,4% en peso de PROSOLV 90, 0,25% en peso de Red Lake #40 y 1% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua se granuló en húmedo como en el ejemplo 5A.

25 Se formaron comprimidos colocando 400 mg de la

427

composición que contiene el fármaco en un troquel estándar de 10,3 mm y aplanando ligeramente. Después, se colocaron en el troquel, encima de la composición que contiene el fármaco, 100 mg de la composición hinchable en agua. Se comprimió el comprimido hasta una dureza de aproximadamente 12 kp. Todos los núcleos se recubrieron de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que los pesos de los recubrimientos secos finales en cada ejemplo fueron 40,5 mg (8,1% en peso) en el ejemplo 5A, 46,5 mg (9,3% en peso) en el ejemplo 5B y 43,5 mg (8,7% en peso) en el recubrimiento 5C, respectivamente.

Se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 5 y se resumen en la tabla D.

485  
428

Tabla 5

| Ejemplo                          | Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| 5A<br>EXPLOTAB/PROSOLV 90=75/25' | 0                 | 0                               |
|                                  | 2                 | 15                              |
|                                  | 4                 | 43                              |
|                                  | 8                 | 69                              |
|                                  | 14                | 94                              |
|                                  | 20                | 97                              |
| 5B<br>EXPLOTAB/PROSOLV 90=50/50' | 0                 | 0                               |
|                                  | 2                 | 15                              |
|                                  | 4                 | 40                              |
|                                  | 8                 | 67                              |
|                                  | 14                | 89                              |
|                                  | 20                | 96                              |
| 5C<br>EXPLOTAB/PROSOLV 90=60/40' | 0                 | 0                               |
|                                  | 2                 | 16                              |
|                                  | 4                 | 40                              |
|                                  | 8                 | 69                              |
|                                  | 14                | 89                              |
|                                  | 20                | 96                              |

(\*) Relación aproximada

489 388

Los datos muestran que se puede variar la relación ponderal EXPOLOTAB/PROSOLV 90 de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 50/50 sin ningún efecto adverso sobre el perfil deseado de liberación de fármaco.

5

#### Ejemplo 6

Este ejemplo demuestra que se pueden obtener valores bajos de fármaco residual con las formas de dosificación de la invención, incluso con una carga alta de fármaco. En  
10 los comprimidos del ejemplo 6, la composición que contiene el fármaco y la composición hinchable en agua fueron iguales que las del ejemplo 2 y se prepararon como en el ejemplo 2 excepto que, para preparar los comprimidos, se usaron 200 mg de la composición hinchable en agua (71,4%  
15 en peso de la composición que contiene el fármaco/28,6% en peso de la composición hinchable en agua) y los comprimidos tenían un recubrimiento de 77,7 mg (11,1% en peso). Se realizaron ensayos de disolución como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 6.

430  
300

Tabla 4

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 2                 | 16                              |
| 4                 | 39                              |
| 8                 | 65                              |
| 14                | 89                              |
| 20                | 94                              |

5

10

15

20

Una comparación de estos datos con los del ejemplo 2 muestra que la velocidad inicial de liberación de fármaco es la misma, liberándose 16% en peso de fármaco en 2 horas. Comparados con los del ejemplo 2, los datos muestran también que cuando se incrementa la cantidad de la composición hinchable en agua en el núcleo (ejemplo 6) se origina un porcentaje mayor (94% frente a 86%) de fármaco liberado después de 20 horas, con lo que queda una cantidad menor de fármaco residual.

Ejemplos 7A-7D

Estos ejemplos demuestran la relación entre el perfil de liberación de fármaco y la permeabilidad acuosa del recubrimiento. En los comprimidos de los ejemplos 7A, 7B,

431  
286

7C y 7D, la composición que contiene el fármaco comprendía 35% en peso de fármaco 1, 30% en peso de XYLITAB 200, 29% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5% en peso de EXPLOTAB y 1% en peso de estearato magnésico.

- 5 La composición hinchable en agua comprendía 74,35% en peso de EXPLOTAB, 24,85% en peso de PROSOLV 90, 0,3% en peso de Red Lake #40 y 0,3% en peso de estearato magnésico.

Se prepararon estos comprimidos como en el ejemplo 1 excepto que los comprimidos tenían cantidades diferentes de recubrimiento (véase la tabla C). En los comprimidos del ejemplo 7A, el recubrimiento tenía un peso seco final de 29 mg (5,8% en peso). En los comprimidos del ejemplo 7B, el recubrimiento tenía un peso seco final de 56,5 mg (11,3% en peso). En los comprimidos del ejemplo 7C, el recubrimiento tenía un peso seco final de 89,5 mg (17,8% en peso). En los comprimidos del ejemplo 7D, el recubrimiento tenía un peso seco final de 124,5 mg (24,9% en peso). Generalmente, cuanto más grueso es el recubrimiento, menor es la permeabilidad acuosa esperada. Se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 7 y se resumen en la tabla D.

432  
A-C

Tabla 7

| Ejemplo | Tiempo (horas) | Fármaco liberado (% en peso) |
|---------|----------------|------------------------------|
| 7A      | 0              | 0                            |
|         | 2              | 30                           |
|         | 4              | 57                           |
|         | 8              | 88                           |
|         | 14             | 98                           |
|         | 20             | 97                           |
| 7B      | 0              | 0                            |
|         | 2              | 19                           |
|         | 4              | 45                           |
|         | 8              | 69                           |
|         | 14             | 94                           |
|         | 20             | 98                           |
| 7C      | 0              | 0                            |
|         | 2              | 8                            |
|         | 4              | 27                           |
|         | 8              | 60                           |
|         | 14             | 82                           |
|         | 20             | 94                           |
| 7D      | 0              | 0                            |
|         | 2              | 0                            |
|         | 4              | 17                           |
|         | 8              | 48                           |
|         | 14             | 68                           |
|         | 20             | 88                           |

5

Los ejemplos 7A-7D muestran que cuando disminuye la

10 permeabilidad acuosa, esto es, cuando se incrementa el peso

del recubrimiento, disminuye la velocidad de liberación del fármaco. Los datos muestran que cuando se incrementa el espesor del recubrimiento, disminuye la fracción de fármaco aportado entre 0 y 2 horas mientras que se incrementa la fracción de fármaco aportado de 8 a 20 horas.

#### Ejemplo 8

Este ejemplo demuestra el aporte de una dispersión amorfa de fármaco 2 en un polímero que aumenta la concentración desde una forma de dosificación de la invención.

Se prepararon dispersiones sólidas amorfas de fármaco 2 en HPMCP secando por aspersión una solución que contenía 0,65% en peso de sertralina en forma de base libre, 0,65% en peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP 55), 49,25% 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 las soluciones. Se secó la solución por aspersión usando una boquilla aspersora de mezcla externa de dos fluidos a 1,8 bares y a un caudal de 187 a 211 g/min en la cámara de acero inoxidable de un secador por aspersión Niro, mantenida a una temperatura de 230°C a la entrada y de 72°C a la salida.

Para formar la composición que contiene el fármaco se mezclaron los siguientes materiales: 41,15% en peso de

dispersión de sertralina (sertralina en forma de base libre:HPMCP 1:1), 26,75% en peso de PEO que tiene un peso molecular medio de 600.000, 26,75% en peso de XYLITAB 200, 4,33% en peso de EXPLOTAB y 1,02% en peso de estearato magnésico. Los ingredientes de la composición que contiene el fármaco se combinaron y precomprimieron y después se trituraron en un molino a 1.100 rpm con un tamiz que tenía aberturas de 1,90 mm.

Para formar la composición hinchable en agua se mezclaron los siguientes materiales: 74,66% en peso de EXPLOTAB, 24,73% en peso de PROSOLV 90, 0,47% en peso de estearato magnésico y 0,14% en peso de Red Lake #40. Se combinaron los ingredientes de la composición hinchable en agua sin el estearato magnésico, se mezclaron durante 20 minutos en un mezclador Turbula y se mezclaron después de nevo durante 4 minutos con el estearato magnésico. Los ensayos de estos comprimidos confirmaron que tenían 112 mg de sertralina activa (mgA).

La liberación de la dispersión de sertralina desde comprimidos de dos capas en tampón intestinal simulado se midió por HPLC como se ha descrito en el ejemplo 3A. Los resultados se muestran en la tabla 8 y se resumen en la tabla D.

Tabla 8

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 7                               |
| 2                 | 17                              |
| 4                 | 40                              |
| 8                 | 68                              |
| 12                | 86                              |
| 18                | 91                              |
| 24                | 86                              |

Los datos demuestran un aporte satisfactorio de una dispersión de sertralina desde formas de dosificación de esta invención.

#### Ejemplo 9

Este ejemplo ilustra el aporte de una dispersión de otro fármaco desde un comprimido de dos capas. El fármaco estaba en forma de dispersión sólida amorfa que comprendía 50% en peso de { (1S) -bencil-3- [(3R,4S) -dihidroxipirrolidin-1-il] - (2R) -hidroxi-3-oxipropil} amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (fármaco 4) (un inhibidor de la glucógeno fosforilasa), que tiene una solubilidad en agua

436  
1725

de 80  $\mu\text{g/ml}$ , y 50% en peso de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS calidad MF). Se preparó la dispersión sólida esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 8 excepto en lo siguiente: la solución comprendía 7,5% en peso de fármaco 4, 7,5% en peso de polímero y 85% en peso de acetona:agua 95:5 (peso:peso). Se secó esta solución por aspersion usando un atomizador de 2 fluidos de mezcla externa con caudales de 460 g/min de gas atomizante y 200 g/min de alimentación de solución, con una temperatura de entrada de 195°C y una temperatura de salida de 70°C.

Las partículas sólidas resultantes tenían un diámetro medio de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . La composición que contiene el fármaco comprendía 44,4% en peso de la dispersión sólida, 26,1% en peso de XYLITAB 200, 25,2% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 3,5% en peso de EXPLOTAB y 0,8% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,8% en peso de EXPLOTAB, 24,8% en peso de PROSOLV 90 y 0,4% en peso de estearato magnésico (véase la tabla B).

Se mezclaron mecánicamente los ingredientes de la composición que contiene el fármaco hasta obtener una composición sustancialmente homogénea, se comprimió la composición en comprimidos poco resistentes y después se trituraron los comprimidos resultantes a partículas de

437 39X

tamaño inferior a malla 16. Se mezclaron los ingredientes de la composición hinchable en agua hasta obtener una composición sustancialmente homogénea. Se formaron comprimidos colocando primero 450 mg de la composición triturada que contiene el fármaco en una prensa f en un troquel estándar de 11,9 mm y se apisonó ligeramente. Después, se colocaron en el troquel, encima de la composición que contiene el fármaco, 150 mg de la composición hinchable en agua. Después se comprimió el comprimido hasta una dureza de 15 kp.

El núcleo del comprimido de dos capas resultante tenía un peso total de 600 mg y contenía 199,8 mg de dispersión sólida, de los que 99,9 mg eran de fármaco 4. Se recubrió después este núcleo como en el ejemplo 1 para obtener un peso de recubrimiento de 8,9% y se taladraron cinco orificios de 900  $\mu$ m sólo en la cara del fármaco del comprimido.

Se estudió la disolución del fármaco colocando los comprimidos de dos capas en tampón intestinal y agitando a 50 rpm. Se disolvieron comprimidos en metanol/agua 75/25 para análisis de fármaco residual. Se determinó la concentración de fármaco en función del tiempo usando una columna Zorbax SB C18, con una fase móvil de 35% en volumen de acetonitrilo en agua y se midió la absorbancia UV a 297 nm. Los resultados se muestran en la tabla 9 y se resumen en

438 346

la tabla D.

Los datos muestran una liberación satisfactoria de una dispersión de fármaco 4 desde el comprimido de dos capas.

5

Tabla 9

10

15

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 1                               |
| 2                 | 4                               |
| 4                 | 28                              |
| 8                 | 63                              |
| 12                | 81                              |
| 18                | 96                              |
| 24                | 97                              |

Ejemplo 10

20

Este ejemplo ilustra el aporte de 5-{2-[4-(3-benzoiso-  
tiazolil)piperazinil]etil}-6-clorooxindol (fármaco 5) desde  
un comprimido de dos capas. El fármaco estaba en forma de  
una dispersión sólida que comprendía 10% en peso de fármaco  
5, que tiene una solubilidad de 3 µg/ml en solución  
duodenal en ayunas simulada, y 90% en peso de HPMCAS

calidad HF. Se preparó la dispersión sólida esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 8 excepto en lo siguiente: la solución comprendía 0,3% en peso de fármaco 5, 2,7% en peso de HPMCAS y 97% en peso de metanol. Se secó  
5 esta solución por aspersion a 131 kPa y a un caudal de 140 g/min, con una temperatura de entrada de 264°C y una temperatura de salida de 62°C.

La composición que contiene el fármaco comprendía 45,1% en peso de dispersión sólida, 25% en peso de XYLITAB  
10 200, 25% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 3,9% en peso de EXPLOTAB y 1% de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,8% en peso de EXPLOTAB, 24,7% en peso de PROSOLV 90 y 0,5% en peso de estearato magnésico. Se formaron comprimi-  
15 dos mezclando primero mecánicamente los ingredientes de la composición que contiene el fármaco hasta homogeneidad, comprimiendo en comprimidos de 10-20 kp y triturando los comprimidos resultantes a partículas. Se mezclaron los ingredientes anteriores de la composición hinchable en agua  
20 hasta homogeneidad. Se prepararon comprimidos de dos capas a partir de las partículas de la composición que contiene el fármaco y de la composición hinchable en agua, como se ha descrito en el ejemplo 9.

El núcleo resultante de dos capas tenía un peso total  
25 de 700 mg y contenía 247,8 mg de dispersión sólida, de los

4450

que 22,84 mg eran de fármaco 5. Se recubrió después este núcleo de dos capas como en el ejemplo 1 para obtener un peso de recubrimiento de 11,3% y se taladraron cinco orificios de 2 mm.

5            Se estudió la disolución de fármaco colocando los comprimidos de dos capas en tampón intestinal y agitando a 50 rpm. Se disolvieron los comprimidos en metanol/agua 75/25 (peso/peso) para análisis del contenido de fármaco residual. Se determinó la concentración de fármaco usando  
10        HPLC con una fase móvil de 60% en volumen de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,02M, pH 3,0, en acetonitrilo y detección por ordenación de diodos a 254 nm. Los resultados se muestran en la tabla 10 y se resumen en la tabla D.

Tabla 10

15

20

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 5                               |
| 2                 | 13                              |
| 4                 | 26                              |
| 8                 | 46                              |
| 12                | 73                              |
| 18                | 76                              |
| 24                | 74                              |

Los datos muestran una liberación satisfactoria de una dispersión de fármaco 5 desde el comprimido de dos capas.

#### Ejemplo 11

5           Este ejemplo demuestra el aporte de la invención de fármaco 2 desde comprimidos de dos capas sin un agente de hinchamiento en la composición que contiene el fármaco. En los comprimidos del ejemplo 11, la composición que contiene el fármaco comprendía 22,8% en peso de fármaco 2, 71,7% en  
10           peso de PEO con un peso molecular medio de 200.000, 5% en peso de METHOCEL y 0,5% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,5% en peso de EXPLOTAB, 25,0% en peso de PROSOLV 90 y 0,5% en peso de estearato magnésico. Se prepararon estos comprimidos como  
15           en el ejemplo 1 excepto que, para preparar el comprimido, se usaron 490 mg de la composición que contiene el fármaco y 245 mg de la composición hinchable en agua. Se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la  
20           tabla 11 y se resumen en la tabla D.

442

Tabla 11

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 3                               |
| 2                 | 17                              |
| 4                 | 49                              |
| 8                 | 70                              |
| 12                | 84                              |
| 20                | 88                              |
| 24                | 92                              |

5

10

15

Los datos muestran que se obtiene un aporte satisfactorio de fármaco con formas de dosificación de la invención sin un agente de hinchamiento en la composición que contiene el fármaco.

#### Ejemplo 12

20

Este ejemplo describe los resultados de ensayos para determinar el volumen de hinchamiento de agentes de hinchamiento que se pueden usar en la formulación de la composición hinchable en agua.

Se usó el siguiente experimento para determinar el índice de hinchamiento de materiales. Se mezclaron primero .

los materiales y después se comprimieron 500 mg del material para formar un comprimido usando un troquel de 10,3 mm, teniendo el comprimido una resistencia que variaba de 3 a 16 kp/cm'. Se colocó después este material comprimido en una probeta de vidrio de aproximadamente el mismo diámetro interior que el comprimido. Se midió después la altura del comprimido. Usando esta altura y el diámetro del comprimido, se determinó el volumen del material seco. A continuación, se llenó la probeta de vidrio con agua desionizada, tampón intestinal simulado o tampón gástrico simulado, como medios de ensayo. Se equilibraron la probeta de vidrio y los medios de ensayo a una temperatura constante de 37°C. Cuando los materiales del comprimido absorbían agua, se incrementaba la altura del comprimido. A cada intervalo de tiempo se midió la altura del comprimido, a partir de la cual se determinó el volumen del comprimido hinchado. La relación del volumen del comprimido después de alcanzar una altura constante al volumen del comprimido seco es el índice de hinchamiento del material. Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12

| Composición hinchable en agua     |                                                    |                                                | Índice de hinchamiento (v/v) |                   |      |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|------|
| Agente de hinchamiento            | Aditivo/adyuvante de prensado                      | Relación Ag <sub>max</sub> /Ady <sub>max</sub> | Tampón gástrico              | Tampón intestinal | Agua |
| PEO 5 000 000                     | Ninguno                                            | 100/0                                          | 2,4                          | 2,4               | 2,4  |
| PEO 5 000 000                     | Celulosa microcristalina <sup>1</sup>              | 85/15                                          | 2,2                          | 2,1               | 2,4  |
| PEO 5 000 000                     | Celulosa microcristalina                           | 70/30                                          | 2,0                          | 2,1               | 2,4  |
| PEO 5 000 000                     | Celulosa microcristalina                           | 50/50                                          | 2,0                          | 1,9               | 1,9  |
| PEO 5 000 000                     | NaCl                                               | 70/30                                          | 2,6                          | 2,6               | 2,8  |
| PEO 2 000 000                     | Celulosa microcristalina                           | 85/15                                          | 2,8                          | 2,8               | 3,0  |
| Poli(ácido acrílico) <sup>1</sup> | Celulosa microcristalina silicificada <sup>1</sup> | 70/30                                          | 1,9                          | 1,5               |      |

445

|                          |                             |       |     |     |  |
|--------------------------|-----------------------------|-------|-----|-----|--|
| Poli (ácido<br>acrílico) | Celulosa<br>microcristalina | 50/50 | 1,8 | 1,7 |  |
|--------------------------|-----------------------------|-------|-----|-----|--|

Tabla 12 (continuación)

| Composición hinchable en agua               |                                  |                                    | Índice de hinchamiento (v/v) |                      |      |
|---------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------|------|
| Agente de<br>hinchamiento                   | Aditivo/adyuvante<br>de prensado | Relación<br>Agua/Ady <sub>pm</sub> | Tampón<br>gástrico           | Tampón<br>intestinal | Agua |
| Croscarmelosa<br>sódica <sup>1</sup>        | Ninguno                          | 100/0                              | 7,0                          | 5,4                  | 7,1  |
| Croscarmelosa<br>sódica                     | Celulosa<br>microcristalina      | 85/15                              | 7,1                          | 5,9                  | 7,2  |
| Croscarmelosa<br>sódica                     | Celulosa<br>microcristalina      | 70/30                              | 5,5                          | 6,3                  | 5,5  |
| Croscarmelosa<br>sódica                     | Celulosa<br>microcristalina      | 50/50                              | 4,6                          | 5,3                  | 5,7  |
| Glicolato de<br>almidón sódico <sup>1</sup> | Celulosa<br>microcristalina      | 50/50                              | 7,1                          | 7,7                  | 25,2 |
| Glicolato de<br>almidón sódico              | Celulosa<br>microcristalina      | 70/30                              | 9,0                          | 9,6                  | 26,8 |

402

100

|                                |                             |       |      |      |      |
|--------------------------------|-----------------------------|-------|------|------|------|
| Glicolato de<br>almidón sódico | Celulosa<br>microcristalina | 85/15 | 10,9 | 11,9 | 34,7 |
|--------------------------------|-----------------------------|-------|------|------|------|

Tabla 12 (continuación)

| Composición hinchable en agua |                                       |                                            | Índice de hinchamiento (v/v) |                   |      |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------|------|
| Agente de hinchamiento        | Aditivo/adyuvante de prensado         | Relación Ag <sub>h</sub> /Ady <sub>p</sub> | Tampón gástrico              | Tampón intestinal | Agua |
| Glicolato de almidón sódico   | Celulosa microcristalina silicificada | 50/50                                      | 7,9                          | 8,7               |      |
| Glicolato de almidón sódico   | Celulosa microcristalina silicificada | 75/25                                      | 7,4                          | 9,1               | 14,4 |
| Glicolato de almidón sódico   | Celulosa microcristalina silicada     | 70/30                                      | 10,6                         | 11,2              |      |
| Glicolato de almidón sódico   | Hidroxipropil-celulosa <sup>a</sup>   | 98/2                                       |                              | 17,2              |      |
| Glicolato de almidón sódico   | Hidroxipropil-celulosa                | 95/5                                       | 5,6                          | 8,4               |      |
| Glicolato de almidón sódico   | Hidroxipropil-celulosa                | 90/10                                      | 7,2                          | 6,9               |      |

405

Tabla 12 (continuación)

| Composición hinchable en agua     |                                       |                                                  | Índice de hinchamiento (v/v) |                   |      |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|------|
| Agente de hinchamiento            | Aditivo/adjuvante de prensado         | Relación Ag <sub>hinch</sub> /Ady <sub>pre</sub> | Tampón gástrico              | Tampón intestinal | Agua |
| Glicolato de almidón sódico       | Hidroxipropil-celulosa                | 85/15                                            |                              | 3,8               | 3,8  |
| Glicolato de almidón sódico       | Hidroxipropil-celulosa                | 70/30                                            | 3,7                          | 3,9               | 3,3  |
| Glicolato de almidón sódico       | Hidroxipropil-celulosa                | 50/50                                            | 2,4                          | 2,5               | 2,4  |
| Alginato sódico <sup>1</sup>      | Celulosa microcristalina silicificada | 50/50                                            | 2,7                          | 2,9               |      |
| Hidroxietil-celulosa <sup>4</sup> | Ninguno                               | 100/0                                            | 2,8                          | 2,8               | 2,7  |
| Hidroxietil-celulosa              | Celulosa microcristalina              | 50/50                                            | 2,4                          | 2,1               | 2,5  |

(1) AVICEL

(2) CARBOPOL 974PNF

(3) PROSOLV 90

(4) AC-DI-SOL

(5) EXPLOTAB

(6) KLUCEL

(7) KELTONE LVRC

(8) NATROSOL

449 407

Ejemplo 13

Se prepararon formas de dosificación típicas de la presente invención con una geometría de núcleo de dos capas del tipo representdo en la figura 1 Este ejemplo ilustra formas de dosificación de la invención que liberan fármaco en un período corto de tiempo, utilizando un recubrimiento resistente muy permeable La composición que contiene el fármaco comprendía los siguientes materiales 22,8% en peso de fármaco 2, 71,7% en peso de PEO con un peso molecular medio de 200 000 (Polyox WSR M80), 5,0% en peso de METHOCEL K3LV Prem (un aglutinante de comprimidos) y 0,5% en peso del lubricante estearato magnésico

Para formar la composición que contiene el fármaco, se mezclaron los ingredientes (sin el estearato magnésico) durante 20 minutos en un mezclador Turbula Se tamizó esta mezcla a través de un tamiz con aberturas de 1,65 mm y después se mezcló de nuevo durante 20 minutos A continuación, se añadió el estearato magnésico y se mezclaron los materiales de nuevo 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 (Polyox WSR Coagulant), 29,3% en peso de cloruro sódico, 5,1% en peso de METHOCEL K3LV Prem y 0,6% en peso de estearato magnésico

Para formar la composición hinchable en agua se

450

mezclaron los ingredientes (sin el estearato magnésico) durante 20 minutos en un mezclador Turbula y después se mezclaron de nuevo durante 4 minutos con el estearato magnésico.

5           Se comprimieron juntas la composición que contiene el fármaco y la composición hinchable en agua usando compresión directa. Se colocó una porción de la composición que contiene el fármaco (490 mg) en una prensa f con un troquel cóncavo redondo estándar de 11,9 mm y después se aplanó  
10           suavemente con el punzón superior. Encima de este comprimido prensado se colocó una porción de 245 mg de la composición hinchable en agua. Se ajustó la distancia de compresión entre los punzones superior e inferior de la prensa f para obtener una dureza de los comprimidos resultantes  
15           de 15 kp. El comprimido resultante de dos capas contenía un total de 15,2% de hidrocloruro de sertralina, 47,8% en peso de PEO 200.000, 5,0% en peso de METHOCEL, 0,5% en peso de estearato magnésico, 21,7% en peso de PEO 5.000.000 y 9,8% en peso de cloruro sódico. Los ensayos de estos  
20           comprimidos confirmaron 112 mg de hidrocloruro de sertralina o 100 mg de sertralina activa (mgA).

          Se recubrieron los comprimidos con un recubrimiento de gran permeabilidad acuosa en un aparato de recubrir en bandejas Vector LDCS-20 como se ha descrito en el ejemplo  
25           1. La solución de recubrimiento contenía acetato de

607  
451

celulosa (CA 398-10), polietilenglicol (PEG 3350), agua y acetona en una relación ponderal de 7/3/5/85. Se ajustó el aire caliente de secado (1,132 m<sup>3</sup>/min) para mantener la temperatura de salida del aparato de recubrir en bandejas a 25°C. Se usó nitrógeno a 138 kPa para atomizar la solución de recubrimiento desde la boquilla rociadora, con una distancia boquilla a lecho de 51 mm. La bandeja giraba a 20 rpm. El recubrimiento seco final fue 12,9% en peso del núcleo del comprimido. Se taladró a mano un orificio de 900 μm en la cara del comprimido. El peso total del comprimido recubierto fue 830 mg.

Se realizó un ensayo *in vitro* de fármaco residual como se ha descrito en el ejemplo 3A. Los resultados se muestran en la tabla 13 y se resumen en la tabla D. Los datos muestran que se liberó 19% del fármaco en 2 horas y 98% del fármaco en 8 horas. Observaciones de los comprimidos durante el ensayo de liberación indicaron que el recubrimiento pudo soportar el hinchamiento del núcleo basado en PEO y permaneció intacto durante la duración del ensayo.

456

Tabla 13

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 2                               |
| 2                 | 19                              |
| 4                 | 51                              |
| 8                 | 98                              |
| 12                | 99                              |
| 18                | 99                              |
| 24                | 99                              |

Ejemplo 14

Este ejemplo demuestra el aporte de la invención de fármaco 2 desde un comprimido de la presente invención, incrementando el porcentaje de fármaco en la composición que contiene el fármaco a 35% en peso. Se prepararon los comprimidos del ejemplo 14 como en el ejemplo 13 con los ingredientes indicados en las tablas A, B y C. Se realizaron ensayos de disolución como se ha descrito en el ejemplo 3A. Los resultados se muestran en la tabla 14 y se resumen en la tabla D.

Tabla 14

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 7                               |
| 2                 | 25                              |
| 4                 | 65                              |
| 8                 | 97                              |
| 12                | 98                              |
| 18                | 98                              |
| 24                | 98                              |

Los datos muestran que, incluso con un porcentaje alto de fármaco en la composición que contiene el fármaco, la velocidad de liberación permaneció alta, mostrando una liberación de 25% después de 2 horas. Además, se liberó 97% del fármaco en 8 horas. Este ejemplo muestra que se puede obtener un aporte satisfactorio de fármaco desde formas de dosificación de esta invención incluso para aporte de cantidades grandes de fármaco como porcentaje de la composición que contiene el fármaco. Dichas cargas altas de fármaco son deseables cuando se desee aportar una dosis alta de fármaco manteniendo aceptablemente pequeño el tamaño del comprimido.

Ejemplos 15A-15C

Estos ejemplos muestran los efectos de la formulación del material de recubrimiento sobre la permeabilidad acuosa del recubrimiento midiendo el flujo de agua (40/75), una medida relativa de la permeabilidad acuosa de recubrimientos, útil para comparar recubrimientos. Se prepararon comprimidos como en el ejemplo 13 con las excepciones indicadas en las tablas A, B y C. Se prepararon comprimidos usando utillaje de 11,9 mm con compresión a 13,4 kp. Cada comprimido tenía una superficie de aproximadamente 4,35 cm<sup>2</sup>.

Se aplicaron recubrimientos a estos comprimidos como en el ejemplo 1. La tabla 15.1 indica la composición de las soluciones de recubrimiento usadas. En todos los casos se usó acetona como disolvente.

473  
451

Tabla 15.1

| Ejemplo | Formulación de la<br>solución de recubrimiento<br>(% en peso) |     |      | Peso de<br>recubrimiento<br>por comprimido |           |
|---------|---------------------------------------------------------------|-----|------|--------------------------------------------|-----------|
|         | CA 398-10                                                     | PEG | Agua | mg                                         | % en peso |
| 15A     | 7                                                             | 3   | 5    | 82                                         | 11,2      |
| 15B     | 8                                                             | 2   | 5    | 84                                         | 11,4      |
| 15C     | 9                                                             | 1   | 5    | 86                                         | 11,7      |

5

10

Para determinar valores del flujo de agua /40/75), se colocaron cinco comprimidos de cada ejemplo en una navetilla de pesada en una cámara medioambiental que tenía una temperatura constante de 40°C y una humedad relativa constante de 75%. Periódicamente, se sacaron los comprimidos y se pesaron. La tabla 15.2 da los datos de este experimento.

456  
2777

Tabla 15.2

|    | Tiempo<br>(horas) | Peso de cinco comprimidos (g) |             |             |
|----|-------------------|-------------------------------|-------------|-------------|
|    |                   | Ejemplo 15A                   | Ejemplo 15B | Ejemplo 15C |
| 5  | 0                 | 4,0241                        | 4,0383      | 4,0703      |
|    | 0,5               | 4,0491                        | 4,0590      | 4,0867      |
|    | 1                 | 4,0611                        | 4,0876      | 4,0948      |
|    | 3                 | 4,0882                        | 4,0901      | 4,1158      |
|    | 4                 | 4,0943                        | 4,0966      | 4,1213      |
| 10 | 5                 | 4,1025                        | 4,1031      | 4,1281      |
|    | 6                 | 4,1082                        | 4,1076      | 4,1338      |
|    | 7                 | 4,1119                        | 4,1110      | 4,1370      |
|    | 22                | 4,1338                        | 4,1303      | 4,1593      |
|    | 23                | 4,1374                        | 4,1341      | 4,1627      |
| 15 | 24                | 4,1406                        | 4,1356      | 4,1649      |

Se determinaron los valores del flujo de agua (40/75) de los recubrimientos dividiendo la pendiente inicial, obtenida representando gráficamente el peso en función del tiempo, por la superficie de los cinco comprimidos. La tabla 15.3 indica los resultados de estos cálculos (usando un ajuste de regresión lineal de los tres primeros puntos para determinar la pendiente inicial). Los datos muestran que se incrementan los valores del flujo de agua (40/75)

577  
457

cuando se incrementa la cantidad relativa de PEG incluido en la solución de recubrimiento con respecto a la cantidad de CA.

5

Tabla 15.3

| Ejemplo | Relación CA/PEG<br>(en peso) | Flujo de agua (40/75)<br>(g/h.cm²) |
|---------|------------------------------|------------------------------------|
| 15A     | 7:3                          | 1,7x10 <sup>-3</sup>               |
| 15B     | 8:2                          | 1,4x10 <sup>-3</sup>               |
| 15C     | 9:1                          | 1,1x10 <sup>-3</sup>               |

10

Ejemplos 16A-16U

Estos ejemplos miden la "durabilidad" del recubrimien-  
to, una medida relativa de la resistencia de los recubri-  
mientos que se ha encontrado es una medida útil para  
comparar recubrimientos. En los ejemplos 16A-16G se  
prepararon comprimidos como en el ejemplo 1 con las excep-  
ciones indicadas en las tablas A y B. Como se indica en la  
tabla C, para recubrir estos comprimidos se usaron dos  
tipos diferentes de recubrimientos y diversos pesos de  
recubrimiento. Se prepararon los recubrimientos usando  
utillaje de 10,3 mm, produciéndose comprimidos con una  
superficie transversal máxima de 0,84 cm². En los ejemplos

15

20

16H-16U se prepararon los comprimidos como en el ejemplo 14 con las excepciones indicadas en las tablas A y B. Se recubrieron estos comprimidos con diversos pesos de recubrimiento indicados en la tabla C. Se prepararon los comprimidos usando utillaje de 11,1 mm, produciéndose comprimidos con una superficie transversal máxima de 0,97 cm<sup>2</sup>. La tabla 16.1 enumera las composiciones y pesos de recubrimiento del ejemplo 16. En todos los casos se usó acetona como disolvente.

Para determinar la durabilidad del recubrimiento, los comprimidos se colocaron a 37°C durante 16 a 24 horas en agua desionizada. Después, los comprimidos se sacaron, se lavaron con agua desionizada y se ensayó su dureza con un medidor de dureza Schleuniger, modelo 6D. Se colocaron los comprimidos en el medidor de modo que el orificio de salida quedara bloqueado contra la placa del medidor donde se aplica la fuerza. A partir de estos ensayos se calculó la durabilidad de cada comprimido, definida como la dureza del comprimido (en kp) dividida por la superficie transversal máxima (en cm<sup>2</sup>). En la tabla 16.2 se indican estos valores.

459  
477

Tabla 16.1

| Ejemplo | Formulación de la<br>solución de recubrimiento<br>(% en peso) |     |      | Peso de<br>recubrimiento<br>por comprimido<br>(% en peso) |
|---------|---------------------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------------------------|
|         | CA 398-10                                                     | PEG | Agua |                                                           |
| 16A     | 4                                                             | 1   | 2,5  | 11,7                                                      |
| 16B     | 4                                                             | 1   | 2,5  | 11,2                                                      |
| 16C     | 8                                                             | 2   | 5    | 6,9                                                       |
| 16D     | 7                                                             | 3   | 5    | 8,1                                                       |
| 16E     | 7                                                             | 3   | 5    | 8,3                                                       |
| 16F     | 7                                                             | 3   | 5    | 12,0                                                      |
| 16G     | 7                                                             | 3   | 5    | 12,8                                                      |
| 16H     | 7                                                             | 3   | 5    | 12,4                                                      |
| 16I     | 7                                                             | 3   | 5    | 11,1                                                      |
| 16J     | 7                                                             | 3   | 5    | 10,3                                                      |
| 16K     | 7                                                             | 3   | 5    | 7,9                                                       |
| 16L     | 7                                                             | 3   | 5    | 11,7                                                      |
| 16M     | 7                                                             | 3   | 5    | 22,8                                                      |
| 16N     | 7                                                             | 3   | 5    | 13,4                                                      |
| 16O     | 7                                                             | 3   | 5    | 18,0                                                      |
| 16P     | 7                                                             | 3   | 5    | 21,6                                                      |
| 16Q     | 7                                                             | 3   | 5    | 26,8                                                      |
| 16R     | 7                                                             | 3   | 5    | 13,6                                                      |
| 16S     | 7                                                             | 3   | 5    | 18,2                                                      |
| 16T     | 7                                                             | 3   | 5    | 21,4                                                      |
| 16U     | 7                                                             | 3   | 5    | 25,2                                                      |

460

Tabla 16.2

| Ejemplo | Durabilidad<br>(kp/cm²) |
|---------|-------------------------|
| 16A     | 30,3                    |
| 16B     | 20,5                    |
| 16C     | 4,3                     |
| 16D     | 10,3                    |
| 16E     | 7,6                     |
| 16F     | 13,4                    |
| 16G     | 12,7                    |
| 16H     | 8,5                     |
| 16I     | 7,7                     |
| 16J     | 7,6                     |
| 16K     | 4,0                     |
| 16L     | 6,0                     |
| 16M     | 22,6                    |
| 16N     | 13,8                    |
| 16O     | 18,7                    |
| 16P     | 22,8                    |
| 16Q     | 30,6                    |
| 16R     | 13,7                    |
| 16S     | 17,3                    |
| 16T     | 23,0                    |
| 16U     | 29,8                    |

461

Estos datos muestran que las durabilidades de los recubrimientos muy permeables de la presente invención son altas y que se incrementa la durabilidad del recubrimiento cuando se incrementa la cantidad de recubrimiento aplicado al comprimido. Los datos también muestran que, para la misma cantidad de recubrimiento, los recubrimientos hechos con una relación CA/PEG alta (ejemplos 16A a 16C) tienen mayor durabilidad que los hechos con una relación CA/PEG baja (ejemplos 16D a 16U). Estos resultados, combinados con los resultados del ejemplo 15, muestran que los recubrimientos de la presente invención tienen permeabilidad acuosa alta y resistencia alta.

#### Ejemplos 17A-17C

Incluir ácidos solubilizantes en la composición que contiene el fármaco puede incrementar la biodisponibilidad del fármaco. Estos ejemplos demuestran la utilidad de la presente invención para liberar un ácido orgánico con el fármaco 2, sertralina. En este caso, es deseable que el ácido solubilizante se libere junto con la sertralina para incrementar la solubilidad de la sertralina en el entorno de uso, lo cual a su vez incrementa la biodisponibilidad.

En los ejemplos 17A-17C, se prepararon formas de dosificación de la presente invención en las que la composición que contiene el fármaco o la composición

074  
462

hinchable en agua incluían un ácido solubilizante seleccionado de ácido cítrico y ácido fumárico. Se prepararon estos comprimidos como en el ejemplo 3A con las excepciones indicadas en las tablas A, B y C. En el ejemplo 17A, la  
5 composición que contiene el fármaco contenía 15% en peso de ácido cítrico. En el ejemplo 17B, la composición que contiene el fármaco contenía 7% en peso de ácido fumárico. En el ejemplo 17C, tanto la composición que contiene el fármaco como la composición hinchable en agua contenían 15%  
10 en peso de ácido cítrico.

Se realizaron en estos comprimidos ensayos de disolución en tampón USP de acetato sódico usando el ensayo directo. Los resultados de los ejemplos 17A-17C se muestran en las tablas 17.1 y 17.2 y se resumen en la tabla D.

Tabla 17.1

| Ejemplo | Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|---------|-------------------|---------------------------------|
| 17A     | 0                 | 0                               |
|         | 1                 | 0                               |
|         | 2                 | 3                               |
|         | 4                 | 23                              |
|         | 6                 | 47                              |
|         | 8                 | 69                              |
|         | 10                | 88                              |
|         | 12                | 91                              |
|         | 16                | 92                              |
|         | 20                | 92                              |
|         | 24                | 92                              |
| 17B     | 0                 | 0                               |
|         | 1                 | 0                               |
|         | 2                 | 9                               |
|         | 4                 | 31                              |
|         | 6                 | 57                              |
|         | 8                 | 79                              |
|         | 10                | 92                              |
|         | 12                | 96                              |
|         | 16                | 96                              |
|         | 20                | 96                              |

463  
127

Tabla 17.2

| Ejemplo | Tiempo<br>(horas) | % en peso liberado |               |
|---------|-------------------|--------------------|---------------|
|         |                   | Fármaco            | Ácido cítrico |
| 17C     | 0                 | 0                  | 0             |
|         | 1                 | 0                  | 0             |
|         | 2                 | 6                  | 9             |
|         | 4                 | 24                 | 28            |
|         | 6                 | 46                 | 47            |
|         | 8                 | 65                 | 62            |
|         | 10                | 81                 | 76            |
|         | 12                | 94                 | 84            |
|         | 16                | 96                 | 89            |
|         | 20                | 96                 | 93            |

Los resultados de los ejemplos 17A y 17B muestran que se pueden obtener velocidades altas de liberación de sertralina (91 y 96% en 12 horas, respectivamente) cuando se incluye el ácido solubilizante en la forma de dosificación. La comparación con formas de dosificación que no contienen el ácido solubilizante (por ejemplo, el ejemplo 14) muestra que los ácidos solubilizantes no afectan al perfil de liberación del fármaco.

Los resultados del ejemplo 17C muestran que el ácido cítrico se liberó a aproximadamente la misma velocidad que

la sertralina (84% de ácido cítrico y 94% de sertralina en 12 horas). Además, el ácido cítrico se liberó siempre que se liberó la sertralina. Durante los ensayos de liberación de los ejemplos 17A-17C, la solución receptora tenía un pH de aproximadamente 3 en la proximidad de los comprimidos, lo cual indica que la inclusión de ácidos orgánicos en la forma de dosificación origina un pH localmente bajo. Este ensayo demuestra que se puede esperar que el entorno de uso contenga ácido solubilizante suficiente en la proximidad donde el fármaco es liberado para originar un pH localmente menor, lo cual a su vez origina una concentración mayor de fármaco disuelto y, por lo tanto, una biodisponibilidad incrementada.

15

Ejemplo 18

Este ejemplo demuestra la liberación *in vivo* de carprofeno (fármaco 6) desde comprimidos de dos capas. La solubilidad del fármaco 6 es aproximadamente 0,015 mg/ml a pH 5,9. En los comprimidos del ejemplo 18, la composición que contenía al fármaco estaba compuesta de 12,6% en peso de fármaco 6, 52,4% en peso de XYLITAB 200, 28,8% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 5,0% en peso de EXPLOTAB y 1,2% en peso de estearato magnésico; y la composición hinchable en agua estaba compuesta de 74,4% en peso de EXPLOTAB, 24,6% en peso de celulosa microcristalina

(AVICEL pH 200) y 1,0% en peso de estearato magnésico. Se prepararon estos comprimidos por un método directo de mezcla y compresión usando un prensa f Manesty de una sola etapa con utillaje redondo cóncavo estándar de 10,3 mm. En

5 estos comprimidos, la composición que contiene el fármaco constituía 400 mg mientras que la composición hinchable en agua constituía 100 mg. Los comprimidos contenían 50 mg de fármaco activo. Después se recubrió el núcleo de dos capas con una solución de recubrimiento formada por 7% en peso

10 de acetato de celulosa, 3% en peso de PEG 3350, 5% en peso de agua y 85% en peso de acetona, para obtener un recubrimiento de 11% en peso (peso/peso del núcleo) y se hicieron cuatro ranuras de 1 mm en el borde del comprimido. Se realizaron ensayos *in vivo* de fármaco residual en cinco

15 perros de la manera siguiente: se administró a cada perro por vía oral un comprimido mediante una sonda de 50 ml. Se rastrearon los comprimidos en las evacuaciones intestinales y se anotaron los tiempos de recuperación. Se determinó mediante un ensayo residual el fármaco residual no aportado

20 y se calculó el fármaco liberado restando de la cantidad inicial conocida de fármaco presente en los comprimidos la cantidad de fármaco residual. Los resultados se muestran en la tabla 18.1.

467  
1925

Tabla 18.1

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 9                 | 48, 57, 58                      |
| 20                | 84, 92                          |

5

10

También se ensayaron *in vitro* estos comprimidos usando un ensayo de disolución residual. Se realizaron estos ensayos en un matraz dissoette tipo 2 de la USP usando las siguientes condiciones: 37°C, 100 rpm y tampón fostato 0,05M (pH 7,5). Los resultados se muestran en la tabla 18.2.

Tabla 18.2

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 2                 | 12                              |
| 4                 | 37                              |
| 8                 | 66                              |
| 12                | 78                              |
| 20                | 95                              |
| 24                | 98                              |

15

20

Los datos muestran un aporte in vivo satisfactorio de fármaco con formas de dosificación de la invención. Se observa una buena correlación entre los datos in vitro y los datos in vivo.

5

#### Ejemplo 19

Este ejemplo demuestra el aporte in vivo de tenidap (fármaco 7) desde comprimidos de dos capas. La solubilidad del fármaco 7 es 0,2 mg/ml a pH 7,4 y 0,002 mg/ml a pH 3,7.

10 En los comprimidos del ejemplo 19, la composición que contiene el fármaco comprendía 12,5% en peso de fármaco 7, 37,5% en peso de XYLITAB 200, 36,15% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 12,5% en peso de EXPLOTAB y 1,25% en peso de estearato magnésico; y la composición

15 hinchable en agua comprendía 74,0% en peso de EXPLOTAB, 24,5% en peso de celulosa microcristalina (AVICEL pH 200), 0,5% en peso de PD&C Red y 1,0% en peso de estearato magnésico. Se prepararon estos comprimidos usando un proceso de fabricación directa de mezcla y compresión con

20 una prensa f Manesty de una sola etapa. En estos comprimidos, la composición que contiene el fármaco constituía 400 mg y la composición hinchable en agua constituía 100 mg. Los comprimidos contenían 50 mg de fármaco activo 7. Se recubrió después el núcleo de dos capas en una bandeja de

25 recubrimiento Freund HCT-30 EP usando una solución de

469  
1241

rociado formada por 7% en peso de acetato de celulosa, 3% en peso de PEG, 5% en peso de agua y 85% en peso de acetona, para obtener un recubrimiento de 10% (peso/peso del núcleo). En lugar de taladrar un orificio de salida,  
5 se hicieron cuatro ranuras en el borde cada comprimido.

Se realizaron ensayos *in vivo* de fármaco residual en perros de la manera siguiente: se administraron comprimidos a cada uno de cinco perros (de modo que aquellos pudieran ser identificados) en un período de seis horas (esto es,  
10 un comprimido cada dos horas) mediante una sonda oral de 50 ml de agua. Se rastrearon los comprimidos en las evacuaciones intestinales y se anotaron los tiempos de recuperación. Todos los comprimidos se recuperaron intactos, esto es, no había roturas en los recubrimientos. Se  
15 determinó el fármaco no aportado restando de los comprimidos el fármaco no liberado y se determinó el fármaco liberado restando de la cantidad inicial conocida de fármaco presente en los comprimidos la cantidad no liberada. Los resultados se muestran en la tabla 19.1.

424  
410

Tabla 19.1

5

10

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 4                 | 25,8 (n = 2)                    |
| 6                 | 43,9 (n = 2)                    |
| 8                 | 59,7 (n = 1)                    |
| 20                | 74,9 (n = 3)                    |
| 21,5              | 83,3 (n = 1)                    |
| 22,0              | 80,2 (n = 2)                    |
| 23,5              | 87,7 (n = 1)                    |
| 24,0              | 83,6 (n = 2)                    |
| 25,5              | 87,0 (n = 1)                    |

15

20

Además del ensayo *in vivo* anterior, se realizó la recuperación residual a partir de un estudio farmacocinético en perros de la manera siguiente: se administró a cada perro un comprimido y periódicamente se tomaron muestras de sangre a tiempos seleccionados. Se rastrearon los comprimidos en las evacuaciones intestinales y se anotaron los tiempos de recuperación. Se determinó el fármaco residual no aportado por extracción y se calculó el fármaco liberado como se ha descrito anteriormente. Los resultados del estudio farmacocinético residual están de acuerdo con los resultados anteriores; se muestran en la tabla 19.2.

122/2  
471

Tabla 19.2

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 8                 | 57,8 (n = 2)                    |
| 16-25             | 83,4 (n = 2)                    |

5

10

También se ensayaron *in vivo* estos comprimidos usando una disolución residual. Para comparar, se muestra la disolución de comprimidos con una ranura en la cara del comprimido. Estos ensayos se realizaron usando un matraz disoette tipo 2 de la USP en las siguientes condiciones: 900 ml de tampón fosfato (pH 7,5), 100 rpm y 37°C. Los resultados se muestran en la tabla 19.3.

Tabla 19.3

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso)<br>4 ranuras en el borde | Fármaco liberado<br>(% en peso)<br>1 ranura en la cara |
|-------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                   |                                                          |                                                        |
| 0                 | 0                                                        | 0                                                      |
| 2                 | 16                                                       | 6                                                      |
| 4                 | 43                                                       | 24                                                     |
| 8                 | 75                                                       | 61                                                     |
| 12                | 84                                                       | 80                                                     |
| 20                | 91                                                       | 94                                                     |
| 24                | 94                                                       | 94                                                     |

Los datos muestra un aporte *in vivo* satisfactorio de fármaco con formas de dosificación de la invención. Se observa una buena correlación entre los datos *in vitro* y los datos *in vivo*.

Ejemplo 20

Este ejemplo muestra la utilidad de incluir un polímero que aumenta la concentración, un solubilizante y un agente fluidizante en la composición que contiene el fármaco. La composición que contiene el fármaco comprendía los siguientes materiales: 20% en peso de fármaco 2, 15% en peso de ácido tartárico (un solubilizante), 20% en peso

157  
423

de HPMCAS (HPMCAS calidad LG) (un polímero que aumenta la concentración), 29% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000 (Polyox WSR-205) (un agente polimérico de retención), 15% en peso de xilitol (XYLITAB 200) (un agente fluidizante) y 1% en peso de estearato magnésico (un lubricante). Para formar la composición que contiene el fármaco se mezclaron los ingredientes (sin el estearato magnésico) durante 10 minutos en un mezclador Turbula. Se granuló esta mezcla en húmedo usando un mortero y su mano con una mezcla de alcohol isopropílico y agua en una relación volumétrica de 85:15. El material granulado en húmedo se secó durante una noche en una estufa a 40°C. El granulado seco se pasó a través de un molino de martillos Fitzpatrick, modelo L1A, a 3.000 rpm y se tamizó a través de un tamiz con aberturas de 1,65 mm. Este material se mezcló de nuevo en el mezclador Turbula durante 10 minutos. A continuación, se añadió el estearato magnésico y se mezclaron los materiales durante 4 minutos adicionales.

La composición hinchable en agua comprendía los siguientes materiales: 64,4% en peso de PEO con un peso molecular medio de 5 millones (Polyox WSR Coagulant), 30% en peso de cloruro sódico, 5% en peso de HPMC (METHOCEL E5LV Prem) (un aglutinante de comprimidos), 0,1% en peso de un colorante (Red Lake #40) y 0,5% en peso de estearato magnésico. Para formar la composición hinchable en agua,

se mezclaron los ingredientes (sin el colorante ni el estearato magnésico) durante 20 minutos en un mezclador de doble carcasa y después se trituró usando un molino de martillos y se pasó a través de un tamiz con orificios de 2,49 mm. Este material se mezcló de nuevo durante 20 minutos en un mezclador de doble carcasa. Se mezclaron el colorante y el estearato magnésico durante 1 minuto y se añadieron a la mezcla. Se mezclaron estos ingredientes durante 4 minutos adicionales.

10           Se comprimieron juntas la composición que contiene el fármaco y la composición hinchable en agua usando compresión directa para formar el núcleo. Se colocó una porción de la composición que contiene el fármaco (441,5 mg) en una prensa f con un troquel redondo cóncavo estándar de 11,1 mm y después se aplanó suavemente con el punzón superior. Encima de la composición que contiene el fármaco se colocó una porción de la composición hinchable en agua (227,5 mg) y se comprimió. Se ajustó la distancia de compresión entre los punzones superior e inferior de la prensa f para 20 obtener una dureza del núcleo resultante de 11,4 kp. El núcleo resultante de dos capas pesó 669 mg y contenía un total de 13,2% en peso de hidrocloreuro de sertralina, 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% 25 en peso de estearato magnésico, 21,9% en peso de PEO

47/127

5.000.000, 10,2% en peso de cloruro sódico, 1,7% en peso de HPMC y 0,03% en peso de colorante. Los ensayos de estos comprimidos mostraron 82 mg de hidrocloreto de sertralina o 73 mg de sertralina activa (mgA).

5           Se recubrieron los comprimidos con un recubrimiento de gran permeabilidad acuosa en un aparato de recubrir en bandejas Vector LDCS-20. La solución de recubrimiento contenía VA 398-10, polietilenglicol (PEG 3350), agua y acetona en una relación ponderal de 7/3/5/85. Se ajustó el  
10   aire caliente de secado (1,132 m<sup>3</sup>/min) para mantener la temperatura de salida del aparato de recubrir en bandejas a 25°C. Se usó nitrógeno a 138 kPa para atomizar la solución de recubrimiento desde la boquilla rociadora, con una distancia boquilla a lecho de 51 mm. La bandeja giraba  
15   a 20 rpm. El recubrimiento seco final fue 20,4% en peso (sobre peso del núcleo del comprimido). Se taladró un orificio de 2 mm con láser en la cara del comprimido. El peso total del comprimido recubierto fue 805 mg.

          Se realizó un ensayo *in vitro* de fármaco residual. Se  
20   colocaron comprimidos en un matraz agitado, disoette tipo 2 de la USP, que contenía una solución de tampón gástrico (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 2,0, 261 mOsm/kg) durante 2 horas y se transfirieron después a una solución de tampón intestinal (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 6 mM, KCl 64 mM, NaCl 35 mM, pH 7,2, 210  
25   mOsm/kg). En los dos matraces, se colocó la forma de

4.16

dosificación sobre un soporte de malla metálica para mantener el comprimido separado del fondo del matraz para que todas las superficies estuvieran expuestas a la solución, y se agitaron las soluciones usando paletas que giraban a 50 revoluciones por minuto. A intervalos de tiempo espaciados, se sacó un solo comprimido y se colocó en solución de recuperación (etanol/agua 50/50 p/p, pH 3) para disolver el fármaco remanente en el comprimido. Se analizó el fármaco residual por HPLC usando una columna Phenomenex Ultracarb 5 ODS 20. La fase móvil estaba formada por 35% en volumen de tampón de TEA-acetato (3,48 ml de trietanol-amina y 2,86 ml de ácido acético glacial en 1 litro de agua para HPLC) en acetonitrilo. Se calculó la concentración de fármaco comparando la absorbancia ultravioleta a 230 nm con la absorbancia de patrones de fármaco conocidos. La cantidad remanente en los comprimidos se restó de la cantidad inicial de fármaco en los comprimidos (73 mgA) para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo. Los resultados se muestran en la tabla 20 y se resumen en la tabla D.

471  
471

Tabla 20

5

10

| Tiempo<br>(horas) | Fármaco liberado<br>(% en peso) |
|-------------------|---------------------------------|
| 0                 | 0                               |
| 1                 | 3                               |
| 2                 | 4                               |
| 4                 | 32                              |
| 8                 | 74                              |
| 12                | 78                              |
| 16                | 86                              |
| 20                | 89                              |

15

20

Los datos muestran que se liberó 4% en peso de fármaco activo en 2 horas y 74% en peso de fármaco activo en 8 horas. Después de 20 horas, se había liberado 89% del fármaco contenido en el comprimido. Observaciones de los comprimidos durante el ensayo de liberación indicaron que el recubrimiento permaneció intacto durante la duración del ensayo.

Para comparar, se prepararon comprimidos idénticos pero sin el agente fluidizante xilitol. Durante los ensayos de disolución de estos comprimidos, se observó que el recubrimiento se rompió en uno de cada cuatro comprimidos. Por lo tanto, la inclusión de un agente fluidizante en la

formulación (como en el ejemplo 20) reduce la presión a la que la composición que contiene el fármaco se aporta a través de los orificios de salida.

26/2  
478

Tabla A

Resumen de composiciones que contienen al fármaco de todos los ejemplos

| Ej | Fármaco |       | PEO  |       | EXPLOTAB<br>(%) | XYLITAB<br>(%) | Estear Mg<br>(%) | Otros ingredientes |       |   |
|----|---------|-------|------|-------|-----------------|----------------|------------------|--------------------|-------|---|
|    |         | %     | Tipo | %     |                 |                |                  |                    | %     |   |
| 1  | 1       | 35    | 600K | 29    | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 2  | 1       | 56    | 600K | 19    | 4,0             | 20,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 3A | 2       | 35,0  | 600K | 28,75 | 5,0             | 30,0           | 1,25             |                    |       | A |
| 3B | 3       | 32,4  | 600K | 29,9  | 5,2             | 31,2           | 1,3              |                    |       | A |
| 4  | 2       | 35,0  | 600K | 29,0  | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 5A | 1       | 35,0  | 600K | 29    | 5               | 30             | 1,0              |                    |       | B |
| 5B | 1       | 35,0  | 600K | 29    | 5               | 30             | 1,0              |                    |       | B |
| 5C | 1       | 35,0  | 600K | 29    | 5               | 30             | 1,0              |                    |       | B |
| 6  | 1       | 56,0  | 600K | 19,0  | 4,0             | 20,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 7A | 1       | 35    | 600K | 29,0  | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 7B | 1       | 35    | 600K | 29,0  | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 7C | 1       | 35    | 600K | 29,0  | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 7D | 1       | 35    | 600K | 29,0  | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |       | A |
| 8  | 2       | 20,57 | 600K | 26,75 | 4,33            | 26,75          | 1,0              | HPMCP              | 20,57 | C |
| 9  | 4       | 22,2  | 600K | 25,2  | 3,5             | 26,1           | 0,8              | HPMCAS-MF          | 22,2  | A |
| 10 | 5       | 4,16  | 600K | 25    | 3,9             | 25             | 1,0              | HPMCAS-HF          | 40,94 | A |
| 11 | 2       | 22,8  | 200K | 71,7  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0   | A |
| 13 | 2       | 22,8  | 200K | 71,7  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0   | A |
| 14 | 2       | 35    | 200K | 59,6  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0   | A |

Tabla A (continuación)

| Ej      | Fármaco |      | PEO  |       | EXPLOTAB<br>(%) | XYLITAB<br>(%) | Estear Mg<br>(%) | Otros ingredientes |      |   |
|---------|---------|------|------|-------|-----------------|----------------|------------------|--------------------|------|---|
|         |         | %    | Tipo | %     |                 |                |                  |                    | %    |   |
| 15A     | 2       | 22,8 | 200K | 71,7  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0  | A |
| 15B     | 2       | 22,8 | 200K | 71,7  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0  | A |
| 15C     | 2       | 22,8 | 200K | 71,7  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0  | A |
| 16A-16G | 1       | 35   | 600K | 29    | 5,0             | 30,0           | 1,0              |                    |      |   |
| 16H-16U | 2       | 35   | 200K | 59,6  | 0               | 0              | 0,5              | METHOCEL K3LV      | 5,0  | A |
| 17A     | 2       | 30   | 200K | 49,5  | 0               | 0              | 1,5              | KLUCEL EF          | 4,5  | A |
|         |         |      |      |       |                 |                |                  | Ác cítrico         | 15,0 |   |
| 17B     | 2       | 37,8 | 200K | 48,8  | 0               | 0              | 1,0              | KLUCEL EF          | 4,9  | A |
|         |         |      |      |       |                 |                |                  | Ác fumárico        | 7,0  |   |
| 17C     | 2       | 29,9 | 200K | 49,2  | 0               | 0              | 1,5              | KLUCEL EF          | 4,5  | A |
|         |         |      |      |       |                 |                |                  | Ác cítrico         | 14,9 | A |
| 18      | 6       | 12,6 | 600K | 28,8  | 5,0             | 52,4           | 1,2              |                    |      | A |
| 19      | 7       | 12,5 | 600K | 36,15 | 12,5            | 37,5           | 1,25             |                    |      | A |
| 20      | 2       | 20   | 600K | 29    | 0               | 15             | 1,0              | Ác tartárico       | 15   | D |
|         |         |      |      |       |                 |                |                  | HPMCAS             | 20   |   |

481/95/1

Notas a la Tabla A

Los porcentajes son en peso

La última columna indica el método de procesamiento

- A mezclado en seco
- 5 B granulado en húmedo
- C precomprimido, triturado
- D mezclado, granulado en húmedo con alcohol isopropílico/agua (85/15), secado, triturado, mezclado

Tabla B

Resumen de las composiciones hinchables en agua de todos los ejemplos

| Ej | EXPLOTAB<br>(% peso) | PROSOLV 90<br>(% peso) | Estear Mg<br>(% peso) | Otros ingredientes |        | Método de<br>procesamiento |
|----|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------|----------------------------|
|    |                      |                        |                       |                    | % peso |                            |
| 1  | 74,5                 | 25                     | 0,5                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 2  | 74,5                 | 25                     | 0,5                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 3A | 74,5                 | 25                     | 0,5                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 3B | 74,5                 | 24,5                   | 1,0                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 4  | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV      | 5,0    | Mezclado en seco           |
|    |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 65,0   |                            |
|    |                      |                        |                       | NaCl               | 29,4   |                            |
| 5A | 74,35                | 24,85                  | 0,3                   | Red Lake #40       | 0,3    | Granulado en húmedo        |
| 5B | 49,4                 | 49,4                   | 1,0                   | Red Lake #40       | 0,25   | Granulado en húmedo        |
| 5C | 59,35                | 39,4                   | 1,0                   | Red Lake #40       | 0,25   | Granulado en húmedo        |
| 6  | 74,3                 | 25,2                   | 0,5                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 7A | 74,35                | 24,85                  | 0,3                   | Red Lake #40       | 0,3    | Mezclado en seco           |
| 7B | 74,35                | 24,85                  | 0,3                   | Red Lake #40       | 0,3    | Mezclado en seco           |
| 7C | 74,35                | 24,85                  | 0,3                   | Red Lake #40       | 0,3    | Mezclado en seco           |
| 7D | 74,35                | 24,85                  | 0,3                   | Red Lake #40       | 0,3    | Mezclado en seco           |

1/10

Tabla B (continuación)

| Ej  | EXPLOTAB<br>(% peso) | PROSOLV 90<br>(% peso) | Estear Mg<br>(% peso) | Otros ingredientes |        | Método de<br>procesamiento |
|-----|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------|----------------------------|
|     |                      |                        |                       |                    | % peso |                            |
| 8   | 74,66                | 24,73                  | 0,47                  | Red Lake #40       | 0,14   | Mezclado en seco           |
| 9   | 74,8                 | 24,8                   | 0,4                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 10  | 74,8                 | 24,7                   | 0,5                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 11  | 74,5                 | 25,0                   | 0,5                   |                    |        | Mezclado en seco           |
| 13  | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV      | 5,1    | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 65,0   |                            |
|     |                      |                        |                       | NaCl               | 29,3   |                            |
| 14  | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV      | 5,1    | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 65,0   |                            |
|     |                      |                        |                       | NaCl               | 29,3   |                            |
| 15A | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV      | 5,1    | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 65,0   |                            |
|     |                      |                        |                       | NaCl               | 29,3   |                            |
| 15B | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV      | 5,1    | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 65,0   |                            |
|     |                      |                        |                       | NaCl               | 29,3   |                            |

4/7/

Tabla B (continuación)

| Ej      | EXPLATAB<br>(% peso) | PROSOLV 90<br>(% peso) | Estear Mg<br>(% peso) | Otros ingredientes                                     |                            | Método de<br>procesamiento |
|---------|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|         |                      |                        |                       |                                                        | % peso                     |                            |
| 15C     | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV<br>PEO 5 000 000<br>NaCl                 | 5,1<br>65,0<br>29,3        | Mezclado en seco           |
| 16A-16G | 74,5                 | 25                     | 0,5                   |                                                        |                            | Mezclado en seco           |
| 16H-16U | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV<br>PEO 5 000 000<br>NaCl                 | 5,1<br>65,0<br>29,3        | Mezclado en seco           |
| 17A     | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV<br>PEO 5 000 000<br>NaCl                 | 5,9<br>64,3<br>29,2        | Mezclado en seco           |
| 17B     | 0                    | 0                      | 0,5                   | METHOCEL K3LV<br>PEO 5 000 000<br>NaCl<br>Red Lake #40 | 5,1<br>64,4<br>29,9<br>0,1 | Mezclado en seco           |

Tabla B (continuación)

| Ej  | EXPLOTAB<br>(% peso) | PROSOLV 90<br>(% peso) | Estear Mg<br>(% peso) | Otros ingredientes |        | Método de<br>procesamiento |
|-----|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------|----------------------------|
|     |                      |                        |                       |                    | % peso |                            |
| 17C | 0                    | 0                      | 0,6                   | METHOCEL K3LV      | 5,9    | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 64,3   |                            |
|     |                      |                        |                       | NaCl               | 14,6   |                            |
|     |                      |                        |                       | Ácido cítrico      | 14,6   |                            |
| 18  | 74,4                 | 0                      | 1,0                   | AVICEL             | 24,6   | Mezclado en seco           |
| 19  | 74,0                 | 0                      | 1,0                   | AVICEL             | 24,5   | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | Red Lake #40       | 0,5    |                            |
| 20  | 0                    | 0                      | 0,5                   | METHOCEL K3LV      | 5,0    | Mezclado en seco           |
|     |                      |                        |                       | PEO 5 000 000      | 64,4   |                            |
|     |                      |                        |                       | NaCl               | 30,0   |                            |
|     |                      |                        |                       | Red Lake #40       | 0,1    |                            |

Tabla C

Resumen de detalles de las formulaciones de comprimidos de todos los ejemplos

| Ej | Peso núcleo (mg) | Capa fármaco (mg) | Capa hinchable (mg) | R   | CA (%) | PEG (%) | Agua (%) | Recubrimiento (%) | Número orific | Tamaño orific (µm) |
|----|------------------|-------------------|---------------------|-----|--------|---------|----------|-------------------|---------------|--------------------|
| 1  | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 8,1               | 5             | 900                |
| 2  | 600              | 500               | 100                 | 5,0 | 7      | 3       | 5        | 10,6              | 5             | 900                |
| 3A | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 9,6               | 5             | 900                |
| 3B | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 10,2              | 5             | 900                |
| 4  | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 13,0              | 1             | 900                |
| 5A | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 8,1               | 5             | 900                |
| 5B | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 9,3               | 5             | 900                |
| 5C | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 8,7               | 5             | 900                |
| 6  | 700              | 500               | 200                 | 2,5 | 7      | 3       | 5        | 11,1              | 5             | 900                |
| 7A | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 5,8               | 5             | 900                |
| 7B | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 11,3              | 5             | 900                |
| 7C | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 17,9              | 5             | 900                |
| 7D | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 24,9              | 5             | 900                |
| 8  | 700              | 550               | 150                 | 3,7 | 7      | 3       | 5        | 9,7               | 5             | 2 000              |
| 9  | 600              | 450               | 150                 | 3,0 | 7      | 3       | 5        | 8,9               | 5             | 900                |
| 10 | 700              | 550               | 150                 | 3,7 | 7      | 3       | 5        | 11,3              | 5             | 900                |
| 11 | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 12,6              | 1             | 900                |
| 13 | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 12,9              | 1             | 900                |

2944

Tabla C (continuación)

Resumen de detalles de las formulaciones de comprimidos de todos los ejemplos

| Ej  | Peso núcleo (mg) | Capa fármaco (mg) | Capa hinchable (mg) | R   | CA (%) | PEG (%) | Agua (%) | Recubrimiento (%) | Número orific | Tamaño orific (μm) |
|-----|------------------|-------------------|---------------------|-----|--------|---------|----------|-------------------|---------------|--------------------|
| 14  | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 13,0              | 1             | 900                |
| 15A | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 11,2              | 1             | 900                |
| 15B | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 8      | 2       | 5        | 11,4              | 1             | 900                |
| 15C | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 9      | 1       | 5        | 11,7              | 1             | 900                |
| 16A | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 4      | 1       | 2,5      | 11,7              | 5             | 900                |
| 16B | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 4      | 1       | 2,5      | 11,2              | 5             | 900                |
| 16C | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 8      | 2       | 5        | 6,9               | 5             | 900                |
| 16D | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 8,1               | 5             | 900                |
| 16E | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 8,3               | 5             | 900                |
| 16F | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 12,0              | 5             | 900                |
| 16G | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 12,8              | 5             | 900                |
| 16H | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 12,4              | 1             | 900                |
| 16I | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 11,1              | 1             | 900                |
| 16J | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 10,3              | 1             | 900                |
| 16K | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 7,9               | 1             | 900                |
| 16L | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 11,7              | 1             | 900                |
| 16M | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 22,8              | 1             | 900                |
| 16N | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 13,4              | 1             | 900                |

Tabla C (continuación)  
Resumen de detalles de las formulaciones de comprimidos de todos los ejemplos

| Ej  | Peso núcleo (mg) | Capa fármaco (mg) | Capa hinchable (mg) | R   | CA (%) | PEG (%) | Agua (%) | Recubrimiento (%) | Número orific | Tamaño orific (µm) |
|-----|------------------|-------------------|---------------------|-----|--------|---------|----------|-------------------|---------------|--------------------|
| 16O | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 18,0              | 1             | 900                |
| 16P | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 21,6              | 1             | 900                |
| 16Q | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 26,8              | 1             | 900                |
| 16R | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 13,6              | 1             | 900                |
| 16S | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 18,2              | 1             | 900                |
| 16T | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 21,4              | 1             | 900                |
| 16U | 735              | 490               | 245                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 25,2              | 1             | 900                |
| 17A | 887              | 591               | 296                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 21,9              | 1             | 700                |
| 17B | 700              | 469               | 231                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 20,0              | 1             | 700                |
| 17C | 887              | 591               | 296                 | 2,0 | 7      | 3       | 5        | 21,9              | 1             | 700                |
| 18  | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 11                | 4             | 1 000              |
| 19  | 500              | 400               | 100                 | 4,0 | 7      | 3       | 5        | 10                | 4             | 1 000              |
| 20  | 669              | 441,5             | 227,5               | 1,9 | 7      | 3       | 5        | 20,4              | 1             | 2 000              |

Los porcentajes son en peso

R Relación de capa de fármaco a capa hinchable (p/p)

Recubrimiento Cantidad de recubrimiento (% en peso de comprimido no recubierto)

(\*) Ranuras

417A

Tabla D

Resumen de liberación (% en peso de fármaco liberado) de todos los ejemplos

| Ejemplo | 2 horas | 8 horas | 12 horas | 16 horas  | 20 horas | 24 horas |
|---------|---------|---------|----------|-----------|----------|----------|
| 1       | 25      | 74      | 87       | 95        | 98       |          |
| 2       | 16      | 57      | 70       | 78        | 86       |          |
| 3A      | 22      | 79      | 88       | 93        | 94       |          |
| 3B      | 18      | 68      | 85       | 88        |          | 91       |
| 4       | 15      | 80      | 90       | 93        |          | 87       |
| 5A      | 15      | 69      | 86       | 95        | 97       |          |
| 5B      | 15      | 67      | 82       | 91        | 96       |          |
| 5C      | 16      | 69      | 82       | 91        | 96       |          |
| 6       | 16      | 65      | 81       | 91        | 94       |          |
| 7A      | 30      | 88      | 95       | 98 (14 h) | 97       |          |
| 7B      | 19      | 69      | 86       | 95        | 98       |          |
| 7C      | 8       | 60      | 75       | 85        | 94       |          |
| 7D      | 0       | 48      | 61       | 75        | 88       |          |
| 8       | 17      | 68      | 86       | 89        |          | 86       |
| 9       | 4       | 63      | 81       | 91        |          | 97       |
| 10      | 13      | 46      | 73       | 75        |          | 74       |
| 11      | 17      | 70      | 84       | 86        |          | 92       |
| 13      | 19      | 98      | 99       | 99        |          | 99       |
| 14      | 25      | 97      | 98       | 98        |          | 98       |

877

490

Tabla D (continuación)

| Ejemplo             | 2 horas | 8 horas | 12 horas | 16 horas | 20 horas | 24 horas |
|---------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 17A                 | 3       | 69      | 91       | 82       |          | 92       |
| 17B                 | 9       | 79      | 96       | 96       | 96       |          |
| 17C (fármaco)       | 6       | 65      | 94       | 96       | 96       |          |
| 17C (ácido cítrico) | 9       | 62      | 84       | 89       | 93       |          |
| 18                  | 12      | 66      | 78       | 87       |          | 98       |
| 19 (in vivo)        | 12,9    | 59,7    | 64,8     | 69,8     |          | 83,6     |
| 20                  | 4       | 74      | 78       | 86       | 89       |          |

(\*) Algunos valores se han interpolado de concentraciones obtenidas en otros tiempos

446  
491

Los términos y expresiones que se han empleado en la memoria descriptiva antes descrita se usan como términos descriptivos y no limitativos y no hay intención alguna, en el uso de dichos términos y expresiones, de excluir 5 equivalentes de las características mostradas y descritas o de porciones de las mismas, admitiéndose que el alcance de la invención está definido y limitado sólo por las siguientes reivindicaciones.

bhh

1450  
492

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo;

(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco, un agente de hinchamiento y un agente que retiene el fármaco,

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un orificio de salida,

(d) el citado agente de hinchamiento tiene un índice de hinchamiento de por lo menos 3,5 y

(e) el citado agente que retiene el fármaco constituye por lo menos 15% en peso de la citada composición que contiene el fármaco.

2. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua,

1450

451  
493

ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco y un agente que retiene el fármaco,

(c) la citada composición hinchable en agua comprende  
5 un agente de hinchamiento y un adyuvante de prensado,

(d) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un orificio de salida,

(e) la relación ponderal de la citada composición que  
10 contiene el fármaco a la citada composición hinchable en agua tiene un valor de por lo menos 1,5,

(f) la citada composición hinchable en agua tiene un índice de hinchamiento de por lo menos 3,5 y

(g) el citado núcleo tiene una registencia después de  
15 formar los comprimidos de por lo menos 3 kp/cm<sup>2</sup>.

3. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que  
20 contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco y un agente que retiene el fármaco y

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e  
25 insoluble en agua, tiene por lo menos un orificio de

451

452  
494

salida, tiene un flujo de agua (40/75) de por lo menos  $1,0 \times 10^{-3}$  g/cm<sup>2</sup>.h y una durabilidad de por lo menos 1 kp/cm<sup>2</sup>.

4. Una forma de dosificación, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor  
5 del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco  
10 comprende un fármaco y un agente que retiene el fármaco y

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble al agua, tiene por lo menos un orificio de salida, es poroso y se forma a partir de una solución sustancialmente homogénea que comprende un disolvente, un  
15 polímero celulósico y un no disolvente.

5. Una forma de dosificación de un fármaco, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que  
20 contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco, un agente que retiene el fármaco y un agente fluidizante, teniendo el citado agente fluidizante  
25 te una solubilidad de por lo menos 30 mg/ml y constituyendo

452

453  
495

por lo menos 10% en peso de la citada composición que contiene el fármaco y

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble al agua y tiene por lo menos un orificio de salida,

en la que por lo menos aproximadamente 70% en peso del citado fármaco de baja solubilidad se libera a un entorno de uso aproximadamente en el transcurso de 12 horas después de su introducción en el citado entorno de uso.

6. Una forma de dosificación, de liberación controlada, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco, un solubilizante y un agente que retiene el fármaco y

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble al agua y tiene por lo menos un orificio de salida.

7. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el citado agente de hinchamiento es un agente iónico de hinchamiento, seleccionado del grupo formado por croscarmelosa sódica y glicolato de almidón

453

454

496

sódico.

8. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en la que la citada composición que contiene el fármaco comprende además un agente iónico de hinchamiento, seleccionado del grupo formado por croscarmelosa sódica y glicolato de almidón sódico.

9. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el citado núcleo incluye un solubilizante y la citada composición que contiene el fármaco incluye además un polímero que aumenta la concentración.

10. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la citada composición que contiene el fármaco incluye además un polímero que aumenta la concentración.

11. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la citada composición que contiene el fármaco comprende además un solubilizante.

12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el citado solubilizante es un ácido orgánico y el citado fármaco tiene mayor solubilidad en presencia del citado ácido orgánico.

13. La forma de dosificación de acuerdo con la

454

455  
497

reivindicación 6, en la que el citado solubilizante es un ácido orgánico y el citado fármaco tiene mayor solubilidad en presencia del citado ácido orgánico.

5 14. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en la que la citada composición que contiene el fármaco comprende además un agente fluidizante.

10 15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el citado agente fluidizante se selecciona del grupo formado por un ácido orgánico y un azúcar.

15 16. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el citado agente fluidizante se selecciona del grupo formado por un ácido orgánico y un azúcar.

20 17. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado agente de hinchamiento de la citada composición hinchable en agua se selecciona del grupo formado por glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica.

25 18. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en la que la citada composición hinchable en agua comprende además un agente de hinchamiento, seleccionado del grupo formado por glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica.

455

456  
498

19. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, en la que la citada composición hinchable en agua tiene un índice de hinchamiento de por lo menos 3,5.

5 20. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, en la que la relación ponderal de la citada composición que contiene el fármaco a la citada composición hinchable en agua es por lo menos 1,5.

10 21. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado fármaco tiene una solubilidad máxima de 20 mg/ml en una solución acuosa que tiene un pH entre 1 y 8.

15 22. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 ó 6, en la que el citado recubrimiento tiene un flujo de agua (40/75) de por lo menos  $1,0 \times 10^{-3}$  g/cm<sup>2</sup>.h.

20 23. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-6, en la que el citado recubrimiento es poroso y se forma a partir de una solución homogénea que comprende un disolvente, un polímero celulósico hidrófilo y un no disolvente.

25 24. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el citado recubrimiento es poroso con una densidad en estado seco 0,9

456

457  
499

veces inferior a la del mismo material de recubrimiento en forma no porosa.

25. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 6, en la que, después de introducir la citada forma de dosificación en un entorno de uso, por lo menos 70% en peso del citado fármaco se libera al citado entorno de uso en aproximadamente 12 horas.

No def.  
7  
Alto.  
a. Est.

26. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la citada composición que contiene el fármaco incluye además un polímero que aumenta la concentración, seleccionado del grupo formado por:

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

27. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el citado fármaco de baja solubilidad está en forma de dispersión amorfa y la citada dispersión amorfa es una dispersión sólida de un fármaco de baja solubilidad en un polímero que aumenta la concentración.

28. Una forma de dosificación, de liberación controla-

457

456  
500

da, que comprende un núcleo y un recubrimiento alrededor del citado núcleo, en la que:

(a) el citado núcleo comprende una composición que contiene el fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el citado núcleo,

(b) la citada composición que contiene el fármaco comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero que retiene el fármaco,

(c) el citado recubrimiento es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un orificio de salida y

(d) el citado fármaco de baja solubilidad está en forma de dispersión amorfa.

29. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1.

30. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2.

31. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho

456

459  
501

tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3.

5      32. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4.

10      33. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5.

15      34. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6.

20      35. Un procedimiento para tratar un trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, incluido un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 28.

459

460  
502

RESUMEN

Una forma de dosificación de liberación controlada tiene un núcleo recubierto, comprendiendo el núcleo una composición que contiene a un fármaco y una composición hinchable en agua, ocupando cada una regiones separadas en el núcleo. La composición que contiene el fármaco comprende un fármaco de solubilidad baja y un agente que retiene el fármaco. El recubrimiento alrededor del núcleo es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo menos un orificio de salida. Se describen diversas formulaciones que tienen perfiles específicos de liberación del fármaco.

460

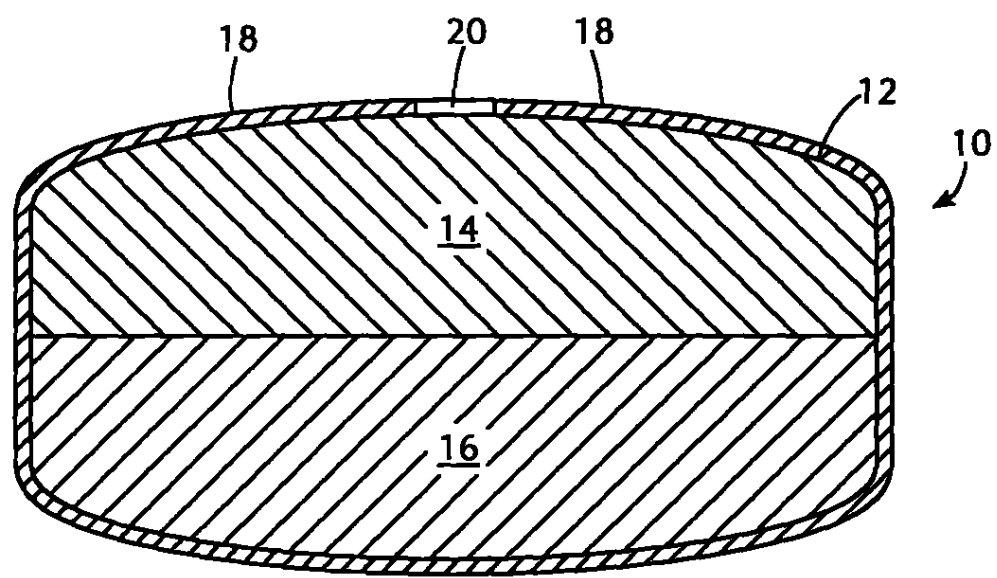


FIG. 1