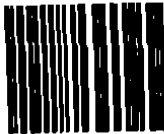


SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCIÓN



DAT 00 97862

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 60171968 **CONTINUA**

Fecha: 4/2/99

Fecha (UTC): 2000-12-26 17:22:00

Trámite: 1 062 PATENTES E 1 REGISTRO 400 FOLIOS D

Expediente: 2363 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

LEAH ELIZABETH APPEL, RONALD ARTHUR BEYERINCK, MARK

BRIAN CHILDLAW, WILLIAM JOHN CURATOLO, DWAYNE

THOMAS FRIESEN, KELLY LINCOLN SMITH, AVINASH GOVIND

THOMBRE.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **FORMA DE DOSIFICACION DE FARMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Diciembre 23, 1999

(31) No. Solicitud

60/171,968

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/22, 9/36

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior ☐
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☒
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

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

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Inscripción : 64397652 00000000 Folios: 464
Fecha (MCC): 2000-12-26 17:32:00
Trámite : 302 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTADO
Superintendencia: 2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,724
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

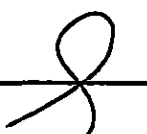
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de Patenté de Invención
Titulada : "FORMA DE DOSIFICACION DE FARMACOS
ACCIONADA POR UN HIDROGEL".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá,
D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS
R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con
la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de
Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No.

expedida en

T.P. 202

y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son tuyas y que el conte-
nido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

Interesado

Santafé de Bogotá, D.C.

12 DE

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

120 / 100

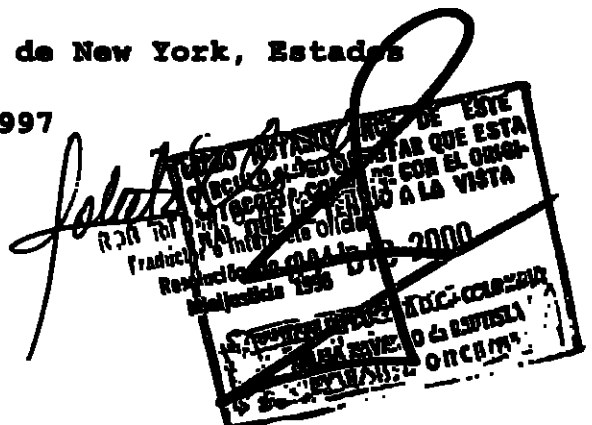
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

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

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

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

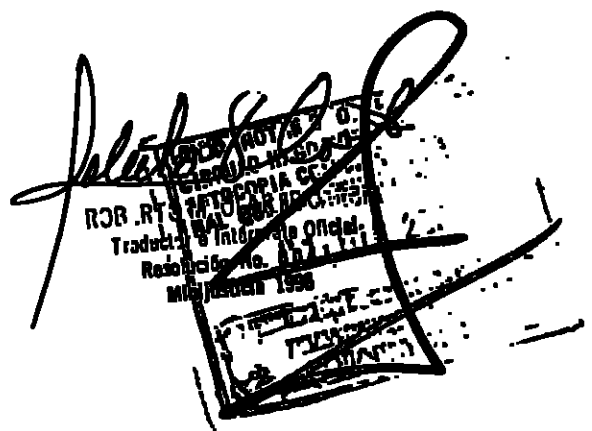
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

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

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresiones de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha febrero de 1997.

[Firma manuscrita]



8

b.i.

No. 21320

JOHN ALPHONSO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Condado
la Corte Suprema,
a York

[Handwritten signature]

[Circular stamp: CIRCULO HAZO DE...]

DIC 20

Minijusticia

Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

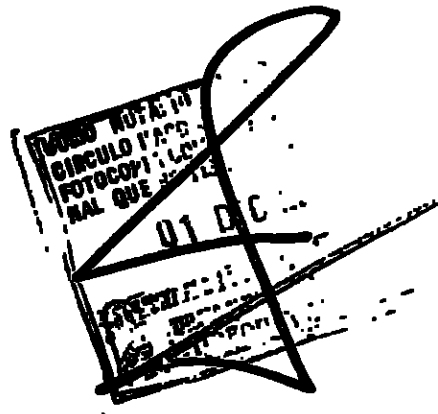
98 AUG 19 AM 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

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

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

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

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

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

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

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

PAGADO IMPUESTO DE TIENRE Y PASEJOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 1488



Federico M...
 Consúl de Colombia
 01 DIC 2022
 COMANDO EN JEFE
 FUERZA ARMADA NACIONAL
 COMANDO EN JEFE
 FUERZA ARMADA NACIONAL



NO SE AGUINE
REPOSICION DEL TEXTO
98 AUG 13 9:15
SRE DE LEGACIONES
SANTO DOMINGO D.R.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
1065918
CITA EN LA OFICINA EN
DOCUMENTO DE SECTORES
LOS ESTADOS UNIDOS

BOSS NOTARY
CIRCUIT HAGO C...
FOT...
NOL...
01...
1065918

State of New York }
County of New York }

NEW YORK

21320

Page 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

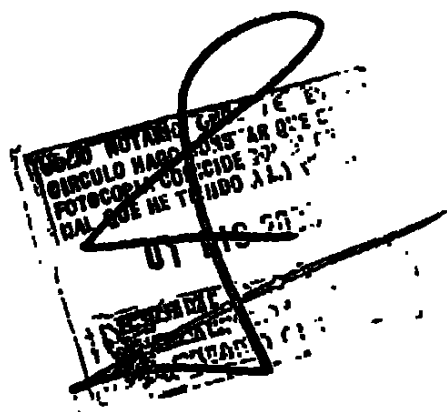
John Alphonso
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County





12

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 303-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

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

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

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

Allen J. Spiegel
ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

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

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

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

Dado y firmado en New York, Estado de

New York

United States of America

Condado de New York

a los 8 días del mes de Octubre, 1997.

State of New York)
County of New York)

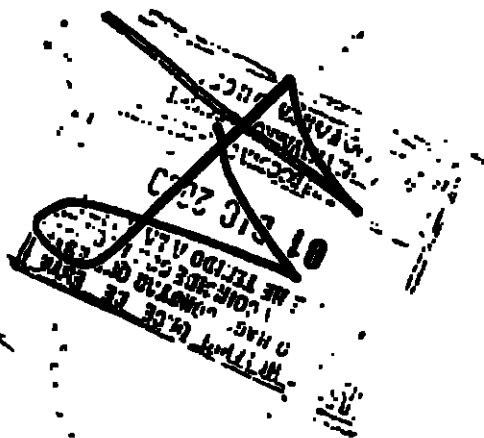
SUBSCRIBED AND SWORN before me this
8th day of October 1997.

John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998



* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **ALLEN J. SPIEGEL**

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.



JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
New York 504659888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que ésta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



141

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

18 de octubre de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/171,968

FECHA DE PRESENTACION: 23 de diciembre de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

T. LAWRENCE

Oficial de certificaciones

PATENT HIGH MORENO
Por favor, escriba un signo más (+) en la casilla
Telé. 503-227-5631

15

CUBIERTA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE
Esta es una solicitud de presentación de una SOLICITUD
PROVISIONAL DE PATENTE según 37 CFR 1.53 (c)

INVENTOR(ES)					
Nombre (primero y segundo)		Apellidos		Domicilio (ciudad y estado o país extranjero)	
William J.		CURATOLO		18 Patrick Place Norwalk, CT 06357	
☒ Los inventores adicionales se mencionan en 1 hoja separada numerada unida a ésta					
TÍTULO DE LA INVENCIÓN (máximo 250 caracteres) FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL					
DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA					
Dirigir toda la correspondencia a:					
Número de cliente Escribir aquí el número de cliente Colocar la etiqueta de código de barras del número de cliente aquí					
☒ Empresa o Nombre individual Bruce W. DeKock/Chernoff Vilhauer McChung & Stenzel					
Dirección 1600 ODS Tower					
Dirección 601 S.W. Second Avenue					
Ciudad País	Portland. EE.UU.	Estado Teléfono	OR 503/227-5631	ZIP Fax	97204-3157 503/228-4373
PARTES ADJUNTAS DE LA SOLICITUD (marcar todo lo que se solicita)					
☒ Memoria		Número de páginas	108	Declaración de pequeña entidad	
☒ Dibujos		Número de páginas	1	Otros (especificar)	
PROCEDIMIENTO DE PAGO DE LAS TASAS DE PRESENTACION PARA ÉSTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (marcar una)					
☒ Se adjunta un comprobante u orden de pago para cubrir las tasas de presentación Importe de las tasas de presentación (\$) 150.00					
☒ Se autoriza por la presente al Comisario para cobrar las tasas de presentación o abonar cualquier exceso de pago al número de cuenta depósito 03-1550					
La invención fue realizada por una agencia del gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del gobierno de los Estados Unidos					
☒ No					
Si, el nombre de la agencia del gobierno de los EE.UU. y el número de contrato del gobierno son:					

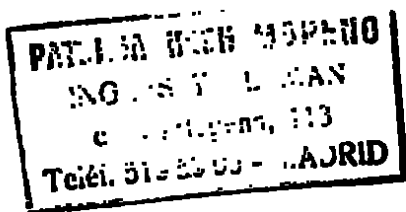
Se remite respetuosamente Fecha: 23-12-99

FIRMA No de REGISTRO: 40.585
(si es apropiado)

NOMBRE ESCRITO A MANO O A MAQUINA Bruce W. DeKock

TELEFONO (503) 227-5631 Número de registro:
BWD:7783.007

UTILIZAR SOLO PARA PRESENTAR UNA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE



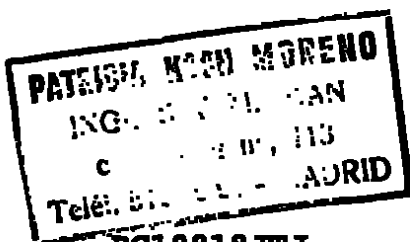
**CERTIFICADO DE C RRE
POR "CORREO URGENTE"**

Correo Urgente No. EL399607477US

Fecha de Depósito: 23 de diciembre de 1999

Por la presente certifico que la solicitud provisional de patente aquí adjunta titulada **FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL** (108 páginas), junto a 1 página de dibujos, cubierta de Solicitud Provisional (por duplicado), cubierta de Tasa de Transmisión (por duplicado), un comprobante por 150,00 \$, este Certificado de Correo por Correo Urgente, y una devolución, acuse de tarjeta postal está siendo depositada en el Servicio de Correos de los Estados Unidos "Correo Urgente a Destinatario" servicio en la fecha indicada arriba y dirigida al Buzón de Solicitud Provisional, Comisionado Asistente para Patentes, Washington, DC 20231.

**Firma ilegible
DWIGHT BERGQUIST-MOODY**



PC10818JTTJ

1

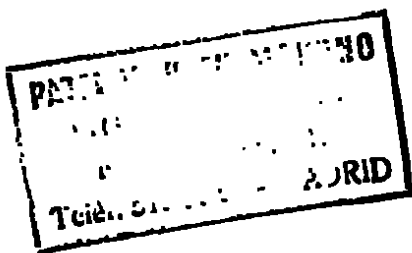
EE.UU. 60/171,968 solicitada el 23-12-99

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS ACCIONADA POR UN HIDROGEL

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

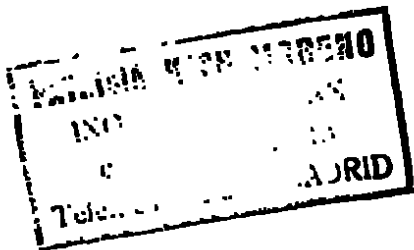
Desde hace tiempo se conocen en la técnica dispositi-
vos de aporte de fármacos, osmóticos y activados por un
10 hidrogel para la liberación de un fármaco. Formas de
dosificación típicas incluyen un comprimido que comprende
una pared semipermeable que rodea a un compartimento que
contiene el fármaco y una capa de un hidrogel hinchable,
aportándose el fármaco a través del conducto existente en
15 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
20 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
25 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
5 mezclado con un hidrogel y la otra capa es un hidrogel, descrito en la patente de los Estados Unidos n° 5.516.527.

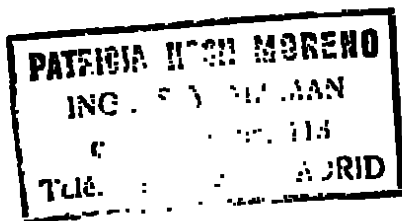
Aunque las formas de dosificación convencionales antes descritas son funcionales, sin embargo dichas formas de dosificación adolecen de diversos inconvenientes. Idealmen-
10 te una forma de dosificación de liberación controlada debe aportar sustancialmente todo el fármaco desde la forma de dosificación al entorno de uso. Sin embargo, un problema común encontrado en formas de dosificación osmóticas y accionadas por un hidrogel, particularmente cuando el
15 fármaco tiene solubilidad acuosa baja, es que queda fármaco residual en el interior del interior 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
20 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
25 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.

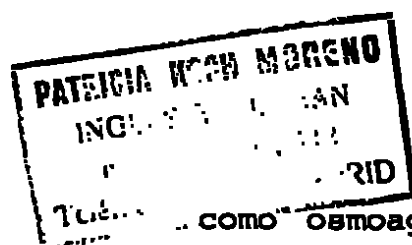
Además, frecuentemente se desea que la forma de dosificación empiece a extruir fármaco de modo relativamente rápido después de entrar en el entorno de uso. Sin embargo, muchos sistemas de aporte exhiben un desfase de tiempo antes de extruir el fármaco. Esto es particularmente un problema cuando el fármaco 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



21
h

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,

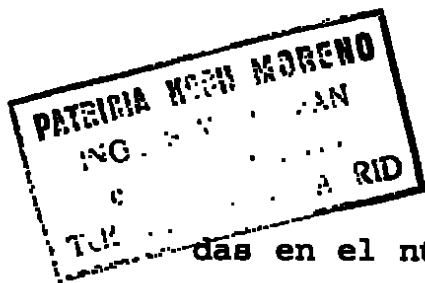


como osmoagentes, incrementa los costes de fabricación debido a la necesidad de asegurar concentraciones uniformes de los ingredientes por toda la forma de dosificación y puede tener otros inconvenientes, como efectos negativos sobre propiedades de compresión y sobre la estabilidad del fármaco.

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 separa-



23

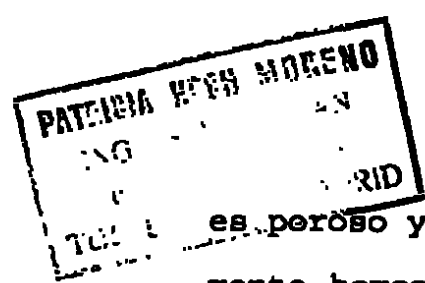
das en el núcleo. La composición que contiene el fármaco comprende un fármaco de baja solubilidad y un agente que retiene el fármaco. Un recubrimiento alrededor del núcleo es permeable al agua e insoluble en agua y tiene por lo
5 menos un orificio de salida.

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
10 lo menos 15% en peso de la composición que contiene el 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
15 y la composición hinchable en agua comprende un agente 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/cm² (kp son kilopondios).

20 En un tercer aspecto de la invención, la composición hinchable en agua comprende un agente de hinchamiento. El recubrimiento alrededor del núcleo tiene una durabilidad mínima de 1 kp/cm² y un flujo de agua (40/75) mínimo de por lo menos 1,0x10⁻³g/cm².h.

25 En un cuarto aspecto de la invención, el recubrimiento



es peroso y se forma a partir de una solución sustancialmente homogénea que comprende un disolvente, un polímero celulósico hidrófilo y un no disolvente.

5 En un quinto aspecto de la invención, la composición que contiene el fármaco comprende además un agente fluidizante. 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.

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

15 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 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.

20 En una realización, la forma de dosificación incluye 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
25 aportar cantidades mayores de fármaco al entorno deseado

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. 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

24

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) 26 quedando muy poco fármaco residual.

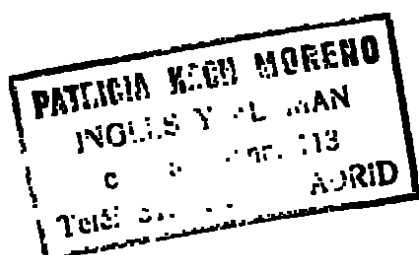
La forma de dosificación de la presente invención libera el fármaco a un entorno de uso, principalmente por "extrusión" en lugar de por difusión. El término "extrusión", tal como se usa en la presente Memoria, significa realizar la expulsión o salida de algo o de todo el fármaco a través de uno o más 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.

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 tragado o uso de implantes o supositorios, cuando el entorno de uso es *in vivo*, o colocarla 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



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

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 5 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 10 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.

15 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 20 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 25 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 (KH₂PO₄ 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

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



34 #

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 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 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 vivo*.

En el primer 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 de sangre en el eje de abscisas (eje X). Generalmente se supone que la velocidad de absorción de un fármaco es proporcional a la concentración de fármaco no absorbido multiplicada por la constante de su velocidad de absorción (K_a) y que el fármaco es eliminado o "filtrado" de la corriente sanguínea a una velocidad proporcional a la

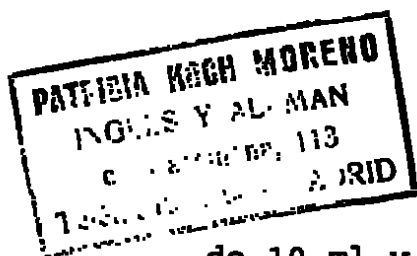
constante de su velocidad de filtración (K_f). Véase Well-
ling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS
Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., 1986).
El tratamiento de los datos de esta manera proporciona un
5 perfil aparente *in vivo* de liberación del fármaco, pero un
perfil que tiende a infravalorar la cantidad de fármaco
liberado, particularmente cuando el fármaco tiene una
solubilidad acuosa baja. Esto es cierto porque el fármaco
liberado desde la forma de dosificación puede permanecer
10 sin disolverse en el tracto gastrointestinal donde la
solubilidad del fármaco es baja. Esta es una razón adicio-
nal para preferir el ensayo *in vitro* antes descrito para
determinar si el perfil de liberación de un fármaco de una
forma de dosificación está dentro del alcance de la
15 presente invención.

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
20 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 distin-
ta, de la composición hinchable en agua y constituye
25 aproximadamente 50 a 90% en peso del núcleo, preferiblemen-

te 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.

- 5 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", lo cual 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 fisiológicamente 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, 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

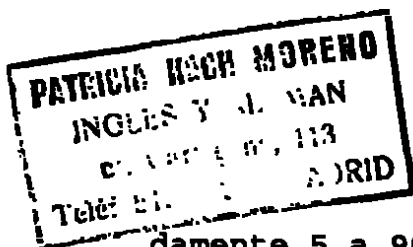
específico de antiprotozoario es metronidazol; un ejemplo
específico de antineoplásico del tipo de imidazol es
tubulazol; ejemplos específicos de agentes antihelmínticos
incluyen tiobendazol y oxfendazol; ejemplos específicos de
5 antihistamínicos incluyen astemizol, levocabastina,
cetirizina y cinarizina; ejemplos específicos de antisicó-
ticos incluyen fluspirileno, penfluridol, risperidona y
ziprasidona; ejemplos específicos de agentes gastrointesti-
nales incluyen loperamida y cisaprida; ejemplos específicos
10 de antagonistas de la serotonina incluyen ketanserina y
mianserina; un ejemplo específico de anestésico es lidocaí-
na; un ejemplo específico de agente hipoglucemiante es
acetoexamida; un ejemplo específico de antiemético es
dimenhidrinato; un ejemplo específico de antibacteriano es
15 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 antiulceroso/antagonista H₂ es
famotidina; ejemplos específicos de sedantes/hipnóticos
20 incluyen clordiazepóxido y triazolam; un ejemplo específico
de vasodilatador es alprostadil; un ejemplo específico de
inhibidor de plaquetas es prostaciclina; ejemplos específi-
cos de antihipertensivos/inhibidores ACE incluyen ácido
enalaprílico y lisinopril; ejemplos específicos de antibió-
25 ticos del tipo de tetraciclinas incluyen oxitetraciclina

14

y minociclina; ejemplos específicos de antibióticos macrólidos incluyen azitromicina, claritromicina, eritromicina y espiramicina; ejemplos específicos de inhibidores de la glucógeno fosforilasa incluyen [R-(R'S')]-5-cloro-N-
5 [2-hidroxi-3-(metoximetilamino)-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
10 son el fármaco reductor del nivel de glucosa clorpropamida, el antifúngico fluconazol, el antihipercolesterodémico atorvastatina cálcica, el antisicótico hicrocloruro de tiotixeno, los ansiolíticos hidroxizina e hidrocloruro de doxepina, el antihipertensivo besilato de amlodipino, los
15 antiinflamatorios piroxicam, celicoxib y valdicoxib y los antibióticos carbenicilinindanilo sódico, hidrocloruro de bacampicilina, troleandomicina e hiclato de doxiciclina.

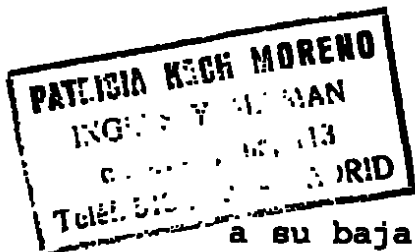
En una realización alternativa, el fármaco está presente en forma de dispersión sólida amorfa. Dispersión
20 sólida amorfa significa que el fármaco está disperso en un polímero de modo que una porción principal del fármaco está en estado sustancialmente amorfo o no cristalino y se demuestra su naturaleza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



497

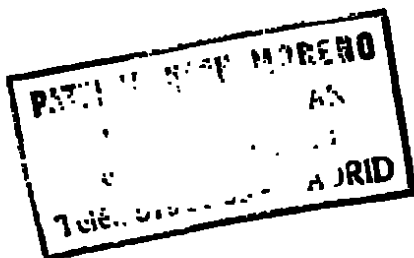
damente 5 a 90% en peso de fármaco, preferiblemente de 10 a 70% en peso. El polímero es soluble en agua e inerte y preferiblemente es un compuesto que aumenta la concentración. Polímeros y métodos adecuados para preparar dispersiones sólidas amorfas se describen en las solicitudes de patente de los Estados 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



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.

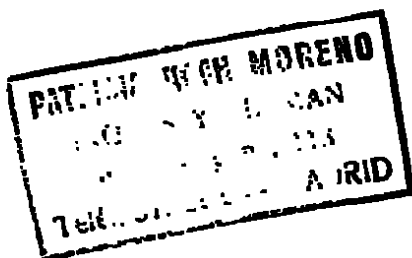
La cantidad de agente de retención presente en la composición que contiene el fármaco puede variar de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 98% en peso de la composición que contiene el fármaco. El agente de retención puede ser un único material o una mezcla de



47

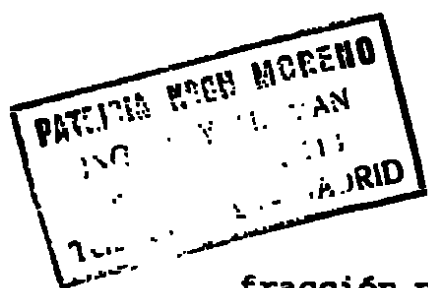
materiales. Ejemplos de tales materiales incluyen polioles y oligómeros de poliéteres, como oligómeros de etilenglicol u oligómeros de propilenglicol. Además, se pueden usar mezclas de ácidos orgánicos polifuncionales y materiales catiónicos, como aminoácidos, o sales multivalentes, como sales de calcio. 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), 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 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, entonces el agente de retención debe tener un peso molecular 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 rodea a la forma de dosificación. Así, por ejemplo, cuando



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 una 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



46

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

5 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.

10 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 sustan-

15 cialmente 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

20 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/cm², 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

25 de la superficie transversal máxima (en cm²) normal a la

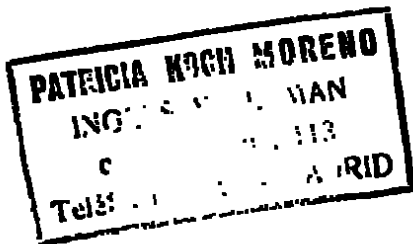
dirección de la fuerza. Por ejemplo, se pueden comprimir aproximadamente 500 mg de un agente de hinchamiento en un troquel de 10,3 mm usando una "prensa f". Se mide el hinchamiento de una masa compacta colocándola entre dos fritas de vidrio poroso en una probeta de vidrio y poniéndola en contacto con 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

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.

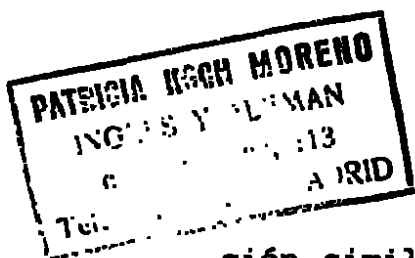
En una realización de la invención en la que la composición que contiene el fármaco comprende un fármaco de baja solubilidad, un agente de retención y un agente de
10 hinchamiento, el agente de hinchamiento está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de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



50

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

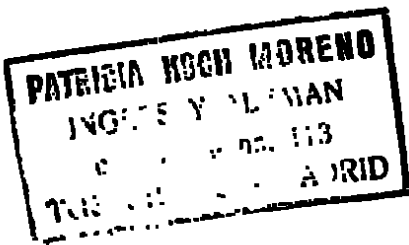
5 composición similar sin el agente fluidizante. Esta fluidez incrementada puede ser temporal, lo cual significa que la fluidez incrementada ocurre sólo durante un tiempo corto después de la introducción de la forma de dosificación en un entorno de uso (por ejemplo, 2 horas) o la fluidez

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 propi-

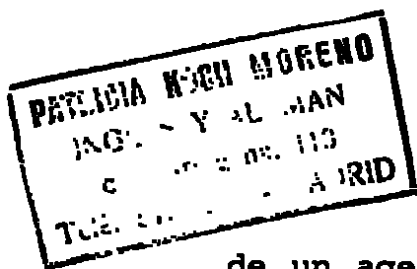
20 lenglicol y sorbitol. Oligómeros típicos de polímeros de peso molecular bajo son polietilenglicoles con pesos moleculares de 10.000 daltones o menos. Los agentes fluidizantes particularmente preferidos son azúcares y ácidos orgánicos. Se prefieren dichos agentes fluidizantes

25 porque frecuentemente mejoran propiedades de compresión y



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

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 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 fluidizante no debe exceder generalmente 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 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 fármaco de baja solubilidad y aproximadamente 30% en peso



25

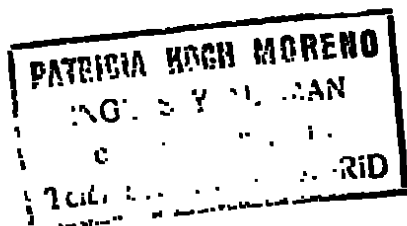
de un agente fluidizante, como un azúcar, es preferible aproximadamente 20 a 50% en peso de un polímero de peso molecular alto, como PEO con un peso molecular de aproximadamente 500.000 a 800.000 daltones, a un PEO de peso molecular menor.

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

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

Propiedades de agentes solubilizantes
del tipo de ácidos orgánicos

5

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

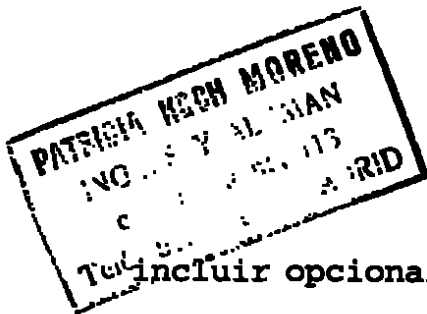
10

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



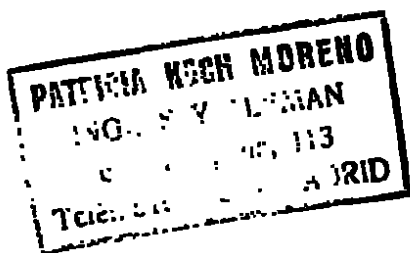
95

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

de equilibrio, se aproxima a su concentración de equilibrio. 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 concentración, 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 apropiados se discuten en la solicitud de patente pendiente, 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, 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 estabilidad del fármaco. Ejemplos de dichos agentes estabilizantes 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 clase de agentes estabilizantes son antioxidantes, como



88

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

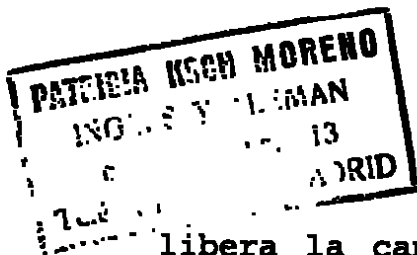
sódico y estearato de zinc; ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos, como ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol; ésteres de ácidos grasos, como mono- y di-estearatos de glicerilo, 5 triglicéridos, ésteres (palmítico y esteárico) de glicerilo, monoestearato de sorbitán, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y estearilfumarato sódico; alquilsulfatos, como laurilsulfato sódico y laurilsulfato magnésico; polímeros, como polietilenglicoles, polioxeti- 10 lenglicoles 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

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 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 25 la forma de dosificación sea la máxima y asegurar que se

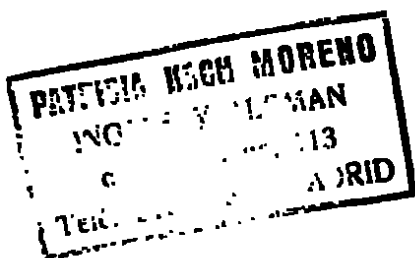


60

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
5 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 gene-
10 ralmente 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
15 composición hinchable en agua, midiendo su índice de hinchamiento.

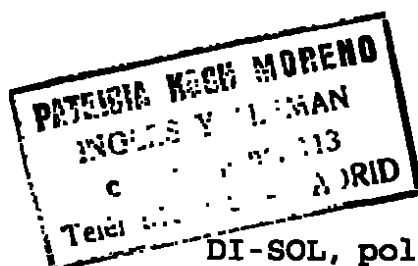
Los agentes de hinchamiento adecuados para la composición hinchable en agua son generalmente polímeros hidrófilos que tienen índices de hinchamiento de aproximadamente
20 2,0 o más. Polímeros hidrófilos típicos incluyen polioxómeros, como PEO, polímeros celulósicos, como HPMC y HEC, y polímeros iónicos. 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
25 como agentes de retención de modo que, en un tiempo dado



19

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-



29

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

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.

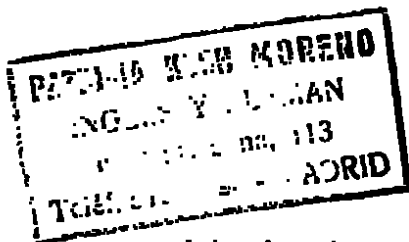
En una realización de la invención, la composición 16 hinchable en agua carece sustancialmente de un agente osmóticamente eficaz, lo cual significa que hay una cantidad suficientemente pequeña de osmoagente o que el osmoagente presente tiene una solubilidad suficientemente baja por lo que no incrementa 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 croscarme-
losa sódica. Como se ha descrito anteriormente, se pueden
identificar materiales de gran hinchamiento midiendo el
"índice de hinchamiento" del material conformado en una
5 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
10 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
15 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
20 de la forma de dosificación puesto que la composición 16
hinchable en agua puede omitir la etapa de incluir un
osmoagente.

En una realización de la invención, la composición 16
hinchable en agua comprende un agente de hinchamiento y un
25 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
5 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
10 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
15 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 comer-
20 cializadas 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
25 que la composición 16 hinchable en agua tenga un índice de

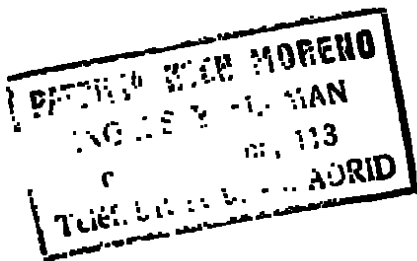


66
4D

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.

5 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/cm²) y preferiblemente de por lo menos 5 kp/cm². En la presente Memoria, "resistencia", conocida también como "dureza" del núcleo, es la fuerza de fractura requerida
10 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
15 agua, comprimida, y el núcleo 12 resultante deben tener una resistencia de por lo menos 3 kp/cm² y preferiblemente de por lo menos 5 kp/cm².

En una realización preferida, la composición 16 hinchable en agua comprende una mezcla de agentes de
20 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
25 sódica es menor que el del glicolato de almidón sódico. Se



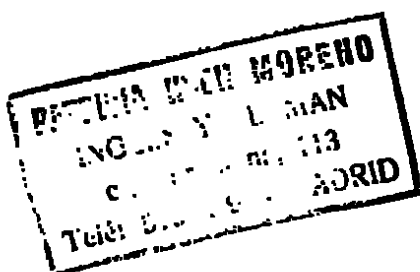
62

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 diferen-



68

tes de mamíferos. 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.
- 10

- 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
- 15
- 20
- 25

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

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/cm².

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-

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.

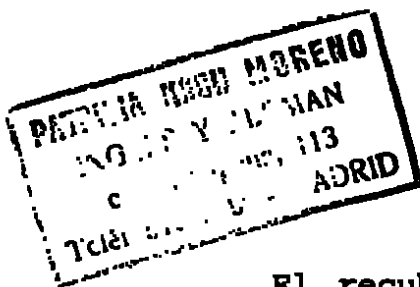
Como se ha descrito anteriormente, el recubrimiento 18 es muy permeable al agua para permitir la imbibición rápida de agua en el núcleo 12 y, como resultado, una liberación rápida de la composición 14 que contiene el fármaco. Se puede hacer una medida relativa de la permeabilidad acuosa del recubrimiento 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

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 $1,0 \times 10^{-3}$ g/h.cm² y preferiblemente de por lo menos $1,3 \times 10^{-3}$.

Como se ha mencionado, el recubrimiento también debe tener una resistencia alta para asegurar que el recubrimiento 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-

ción de la presente invención, el recubrimiento debe tener una durabilidad de por lo menos 1 kp/cm², preferiblemente de por lo menos 2 kp/cm² y lo más preferiblemente de por lo menos 3 kp/cm². Recubrimientos de esta o mayor durabilidad
5 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 plastifica-
10 dos. 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
15 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
20 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,
25 por lo tanto, de mayor permeabilidad.



46

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

5 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

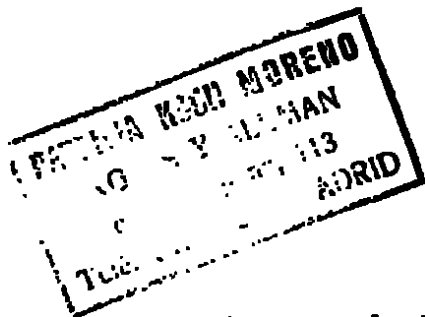
10 isobutil cetona, metil propil cetona, monometil éter de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, "diglyme" (dimetil éter de dietilenglicol) y mezclas de los mismos. Un disolvente particularmente

15 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

20 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

25 y su uso para fabricar recubrimientos se describen en las



28

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



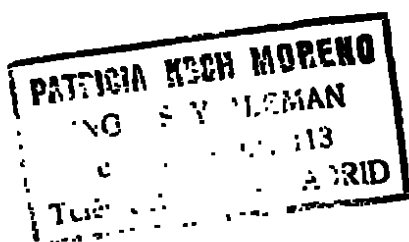
36

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 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 material

particular para uso como no disolvente añadiendo progresi-
vamente el posible no disolvente a la solución de recubri-
miento hasta que aparezca turbiedad. Si no ocurre esto a
cualquier nivel de adición de hasta aproximadamente 50% en
5 peso de la solución de recubrimiento, generalmente el
material no es apropiado para uso como no disolvente.
Cuando se observa turbiedad, denominado "punto de enturbia-
miento", un nivel apropiado de no disolvente para conseguir
la porosidad máxima es la cantidad justo por debajo del
10 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
15 aproximadamente el 20% de la concentración de no disolvente
que origina el punto de enturbiamiento.

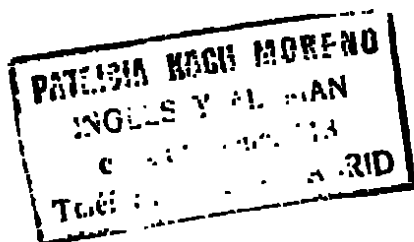
Los no disolventes adecuados son materiales que tienen
una solubilidad apreciable en el disolvente y reducen la
solubilidad del polímero de recubrimiento en el disolvente.
20 El no disolvente preferido depende del disolvente y del
polímero de recubrimiento elegidos. En el caso de usar un
disolvente volátil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



78

daltones), propilenglicol y sus oligómeros de peso molecular bajo (por ejemplo, menor de aproximadamente 1.000 daltones), alcoholes C_1 a C_4 , 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



66

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.

Los recubrimientos preferidos son generalmente porosos
20 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

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 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-

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.

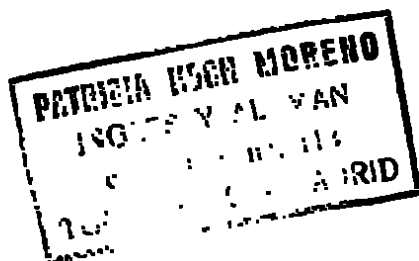
El peso del recubrimiento alrededor del núcleo depende de la composición y porosidad del recubrimiento, de la relación superficie/volumen de la forma de dosificación y de la velocidad deseada de liberación del fármaco, pero generalmente debe estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente 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

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 μm a más de 100 μm . 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



87

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.

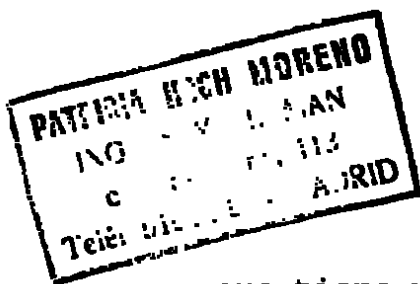
- 5 En total, la superficie total de núcleo expuesta por orificios de salida es menor de 5% y más preferiblemente típicamente menor de 1%.

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 sildenafil (denominado en lo sucesivo fármaco
25 1), para el tratamiento de la disfunción eréctil del pene,



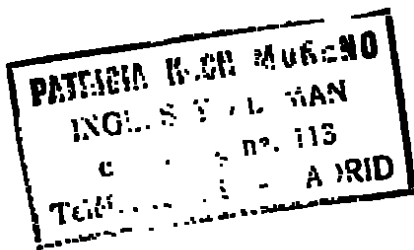
88

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

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 m³/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



87

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 (KH₂PO₄ 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 C₁₈. 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.

Tabla 1

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso)
0	0
2	25
4	46
8	74
14	94
20	98

5

10

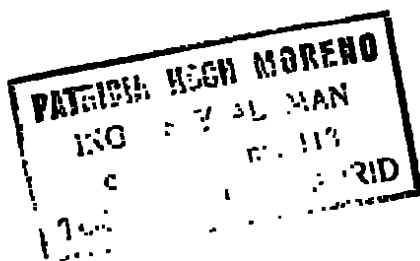
15

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



65

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.

Tabla 2

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

5

10

15

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

20

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

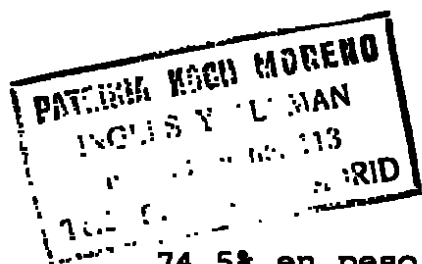
1,25% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,5% en peso de EXPLOTAB, 25% en peso de PROSOLV 90 y 0,5% en peso de estearato magnésico. Se prepararon estos comprimidos como en el ejemplo 1.

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.

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 5 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.

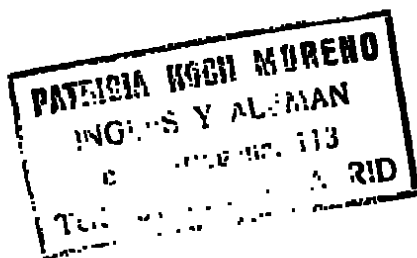
१३

१३

१३

१३

१३



74

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.

Tabla 4

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

5

10

15

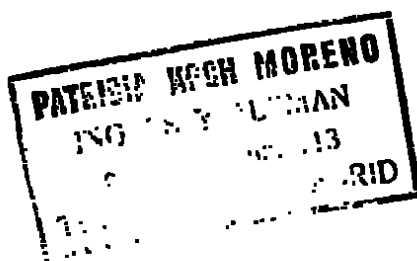
Los datos muestran que se liberó 15% en peso del fármaco en 2 horas y 87% en peso en 24 horas cuando no había agente iónico de hinchamiento en la composición hinchable en agua.

Ejemplos 5A-5C

20

Estos ejemplos demostrarán 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



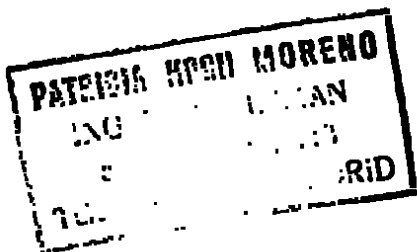
96

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



76

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
5 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
10 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.

PATRICIA KUCH MORENO
ING. EN FARMACIA
C. 13
URID

81

Tabla 5

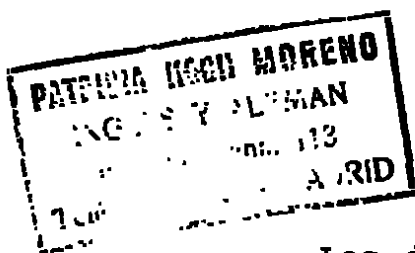
5

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

10

(*) Relación aproximada

98



906

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.

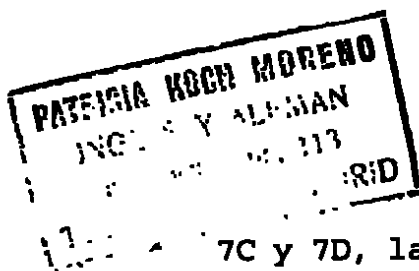
Tabla 4

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

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,



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.

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

Los ejemplos 7A-7D muestran que cuando disminuye la 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 aspersion 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 aspersion 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 aspersion 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 (horas)	Fármaco liberado (% 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)-dihidroxipirrolidín-1-il]-(2R)-hidroxi-3-oxipropil}amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (fármaco 4) (un inhibidor de la glucógeno fosforilasa; de Pfizer Inc.), que tiene una

solubilidad en agua 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:

5 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

10 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 μm . La composición que contiene el fármaco comprendía 44,4% en peso de la dispersión

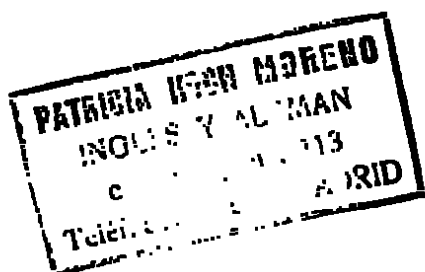
15 sólida, 26,1% en peso de XYLITAB 200, 25,2% en peso de PEO con un peso molecular medio de 600.000, 3,5% en peso de EXPLOTAB y 0,8% en peso de estearato magnésico. La composición hinchable en agua comprendía 74,8% en peso de EXPLO-

TAB, 24,8% en peso de PROSOLV 90 y 0,4% en peso de estearato

20 to 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

25 trituraron los comprimidos resultantes a partículas de



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 μ 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

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 (horas)	Fármaco liberado (% 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 6) desde
un comprimido de dos capas. El fármaco estaba en forma de
una dispersión sólida que comprendía 10% en peso de fármaco
6, 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 6, 2,7% en peso de HPMCAS y 97% en peso de metanol. Se secó
5 esta solución por aspersión 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

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 EXPLATAB, 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.

Tabla 11

5

10

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso)
0	0
1	3
2	17
4	49
8	70
12	84
20	88
24	92

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

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/cm². 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.

114
PATRICIA K388 MORENO
ING. n. 113
RD

97
Tabla 12

Composición hinchable en agua			Índice de hinchamiento (v/v)		
Agente de hinchamiento	Aditivo/adyuvante de prensado	Relación $Ag_{\text{agua}}/Ady_{\text{prens}}$	Tampón gástrico	Tampón intestinal	Agua
PEO 5 000 000	Ninguno	100/0	2,4	2,4	2,4
PEO 5 000 000	Celulosa microcristalina ¹	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
Polí (ácido acrílico) ¹	Celulosa microcristalina silicificada ¹	70/30	1,9	1,5	
Polí (ácido acrílico)	Celulosa microcristalina	50/50	1,8	1,7	

114

115
PATRIA POR MORENO
JUG - Y - 1 - 1971

Tabla 12 (continuación)

Composición hinchable en agua			Índice de hinchamiento (v/v)		
Agente de hinchamiento	Aditivo/adyuvante de prensado	Relación Ag_{hinch}/Ady_{prens}	Tampón gástrico	Tampón intestinal	Agua
Croscarmelosa sódica'	Ninguno	100/0	7,0	5,4	7,1
Croscarmelosa sódica	Celulosa microcristalina	85/15	7,1	5,9	7,2
Croscarmelosa sódica	Celulosa microcristalina	70/30	5,5	6,3	5,5
Croscarmelosa sódica	Celulosa microcristalina	50/50	4,6	5,3	5,7
Glicolato de almidón sódico'	Celulosa microcristalina	50/50	7,1	7,7	25,2
Glicolato de almidón sódico	Celulosa microcristalina	70/30	9,0	9,6	26,8
Glicolato de almidón sódico	Celulosa microcristalina	85/15	10,9	11,9	34,7

115

116
PARTIDA REG. MORENO
NO
Y
HAB
RID

Tabla 12 (continuación)

Composición hinchable en agua			Índice de hinchamiento (v/v)		
Agente de hinchamiento	Aditivo/adyuvante de prensado	Relación $Ag_{\text{agua}}/Ady_{\text{prens}}$	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 ^a	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	

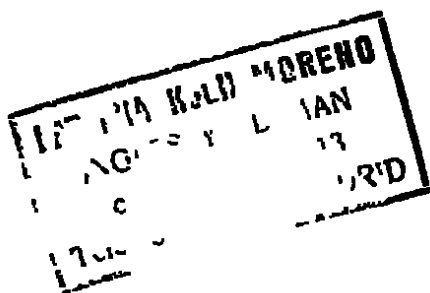
116

Tabla 12 (continuación)

Composición hinchable en agua			Índice de hinchamiento (v/v)		
Agente de hinchamiento	Aditivo/adyuvante de prensado	Relación Ag _{agua} /Ady _{agua}	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'	Celulosa microcristalina silicificada	50/50	2,7	2,9	
Hidroxietil-celulosa'	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

HP



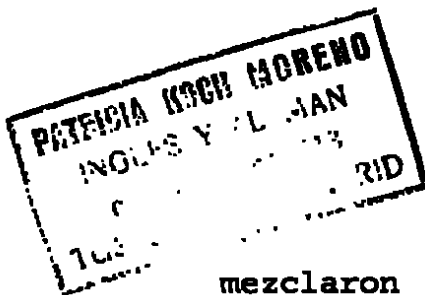
118

Ejemplo 13

Se prepararon formas de dosificación típicas de la presente invención con una geometría de núcleo de dos capas del tipo representado 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, 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



111

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 hidrocioruro 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 hidrocioruro 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

PT. F. M. HSCB MORENO
NO. 18 Y L. MAN
C. 113
TUG. 113
AORID

071

103

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 m³/min) para mantener la temperatura de salida del aparato de recubrir en bandeja 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 μ m 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.

Tabla 13

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso)
0	0
1	2
2	19
4	51
8	78
12	99
18	99
24	99

Ejemplo 14

15 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
20 ingredientes indicados en las tablas A, B y C. Se realiza-
ron ensayos de disolución como se ha descrito en el ejemplo
3A. Los resultdos se muestran en la tabla 14 y se resumen
en la tabla D.

Tabla 14

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso)
0	0
1	7
2	25
4	65
8	97
12	98
18	98
24	98

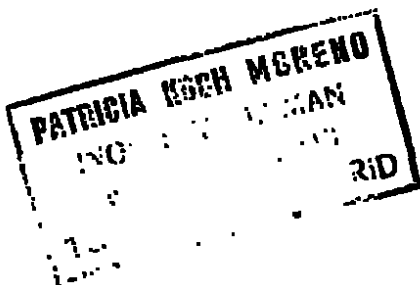
5

10

15

20

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 recubrimien-
5 tos, 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
10 comprimido tenía una superficie de aproximadamente 4,35 cm².

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
15 usó acetona como disolvente.

Tabla 15.1

Ejemplo	Formulación de la solución de recubrimiento (% en peso)			Peso de recubrimiento 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 Para determinar valores del flujo de agua (40/75), se
colocaron cinco comprimidos de cada ejemplo en una naveci-
10 lla 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 compri-
midos y se pesaron. La tabla 15.2 da los datos de este
experimento.

PATRICIA KOGH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. 113
MADRID

Tabla 15.2

Tiempo (horas)	Peso de cinco comprimidos (g)		
	Ejemplo 15A	Ejemplo 15B	Ejemplo 15C
5	0	4,0241	4,0383
	0,5	4,0491	4,0590
	1	4,0611	4,0876
	3	4,0882	4,0901
	4	4,0943	4,0966
10	5	4,1025	4,1031
	6	4,1082	4,1076
	7	4,1119	4,1110
	22	4,1338	4,1303
	23	4,1374	4,1341
15	24	4,1406	4,1356

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)

125

cuando se incrementa la cantidad relativa de PEG incluido en la solución de recubrimiento con respecto a la cantidad de CA.

5

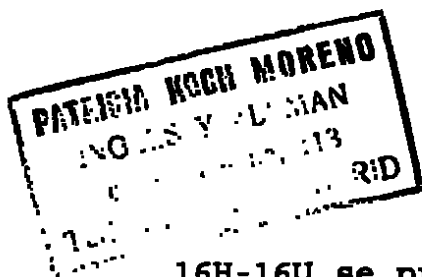
Tabla 15.3

10

Ejemplo	Relación CA/PEG (en peso)	Flujo de agua (40/75) (g/h.cm ²)
15A	7:3	1,7x10 ⁻³
15B	8:2	1,4x10 ⁻³
15C	9:1	1,1x10 ⁻³

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



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 cm². 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 cm²). En la tabla 16.2 se indican estos valores.

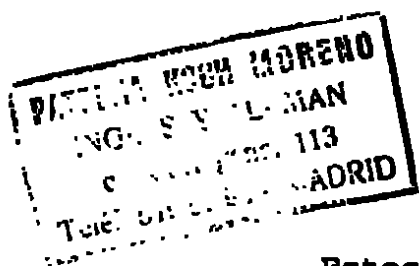
128

Ejemplo	Formulación de la solución de recubrimiento (% en peso)			Peso de recubrimiento por comprimido (% 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

PRATICA KICH MORENO
INGLES Y LEWAN
C. 113
T. 113
A. RID

Tabla 16.2

Ejemplo	Durabilidad (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

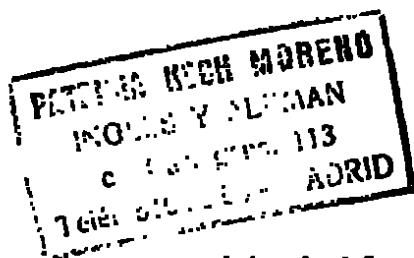


Estos datos muestran que las durabilidades de los recubrimientos muy permeables de la presente invención son altas y que se incrementa la durabilidad del recubrimiento cuando se incrementa la cantidad de recubrimiento aplicado al comprimido. Los datos también muestran que, para la misma cantidad de recubrimiento, 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



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 17.2

Ejemplo	Tiempo (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.

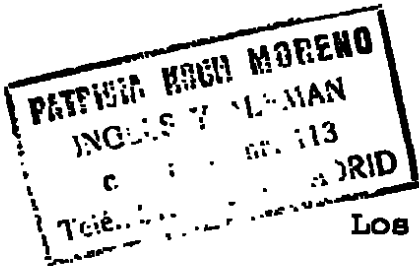
161

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 fosfato 0,05M (pH 7,5). Los resultados se muestran en la tabla 18.2.

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

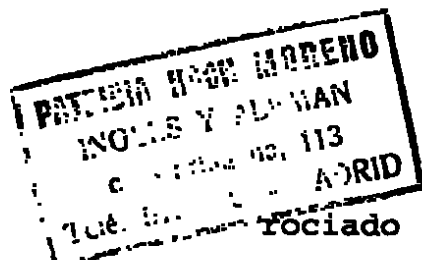
Este ejemplo demuestra el aporte *in vivo* de tenidap (fármaco 8) desde comprimidos de dos capas. La solubilidad del fármaco 7 es 0,2 mg/ml a pH 7,4 y 0,002 mg/ml a pH 3,7.

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 8. Se recubrió después el núcleo de dos capas en una bandeja de

25 recubrimiento Freund HCT-30 EP usando una solución de



5 recubierto 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, se hicieron cuatro ranuras en el borde cada comprimido.

10 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, 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 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.

Tabla 19.1

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% 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)

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.

147

5

10

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso)
8	57,8 (n = 2)
16-25	83,4 (n = 2)

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 dissoette 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.

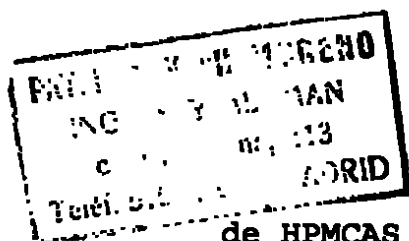
Tabla 19.3

	Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso) 4 ranuras en el borde	Fármaco liberado (% en peso) 1 ranura en la cara
5	0	0	0
	2	16	6
	4	43	24
	8	75	61
	12	84	80
10	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*.

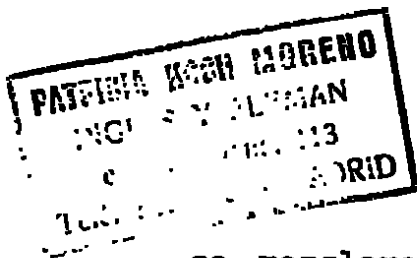
Ejemplo 20

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



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,



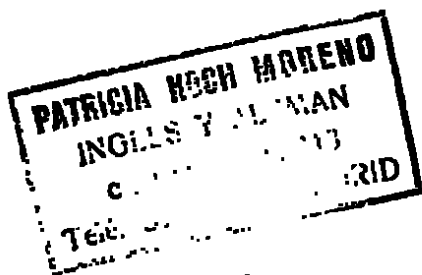
se mezclaron los ingredientes (sin el colorante ni el estearato magnésico) durante 20 minutos en un mezclador de doble carcasa y después se trituro usando un molino de martillos y se pasó a través de un tamiz con orificios de 2,49 mm. Este material se mezcló de nuevo durante 20 minutos en un mezclador 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 aplano 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 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% en peso de estearato magnésico, 21,9% en peso de PEO

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 m³/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, disosette 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 (KH₂PO₄ 6 mM, KCl 64 mM, NaCl 35 mM, pH 7,2, 210
25 mOsm/kg). En los dos matraces, se colocó la forma de



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

5 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

10 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 ultra-

15 violeta 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

20 se resumen en la tabla D.

Tabla 20

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (% en peso)
0	0
1	3
2	4
4	32
8	74
12	78
16	86
20	89

5

10

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

146

PATRICIA KICH MORENO
INGENIERO Y FARMACIA
C. V. 13
Tel: 511 1311 ADRID

130

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.

147

Tabla A

Resumen de composiciones que contienen al fármaco de todos los ejemplos

Ej	Fármaco		PEO		EXPLOTAB (%)	XYLITAB (%)	Estear Mg (%)	Otros ingredientes		RD
		%	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

148
PATRICIA REYES MORENO
C
INGENIERA
Técnic

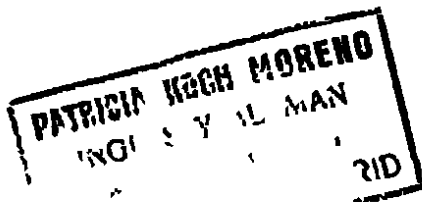
148

Tabla A (continuación)

Ej	Fármaco		PEO		EXPLOTAB (%)	XYLITAB (%)	Estear Mg (%)	Otros ingredientes		200
		%	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	

149
PATRICIA RICH MORENO
AC 11 AN

149



21 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

Resumen de las composiciones hinchables en agua de todos los ejemplos

~~157~~

Tabla B (continuación)

Ej	EXPLOTAB (% peso)	PROSOLV 90 (% peso)	Estear Mg (% peso)	Otros ingredientes		Método de 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	

152

PROCESADO POR MORENO

NO-2 x 1 man

310

752

Tabla B (continuación)

Ej	EXPLATAB (% peso)	PROSOLV 90 (% peso)	Estear Mg (% peso)	Otros ingredientes		Método de procesamiento
					% peso	
15C	0	0	0,6	METHOCEL K3LV PEO 5 000 000 NaCl	5,1 65,0 29,3	Mezclado en seco
16A-16G	74,5	25	0,5			Mezclado en seco
16H-16U	0	0	0,6	METHOCEL K3LV PEO 5 000 000 NaCl	5,1 65,0 29,3	Mezclado en seco
17A	0	0	0,6	METHOCEL K3LV PEO 5 000 000 NaCl	5,9 64,3 29,2	Mezclado en seco
17B	0	0	0,5	METHOCEL K3LV PEO 5 000 000 NaCl Red Lake #40	5,1 64,4 29,9 0,1	Mezclado en seco

5
FRENK RICH MORENO
INC
20

75

Tabla B (continuación)

Ej	EXPLOTAB (% peso)	PROSOLV 90 (% peso)	Estear Mg (% peso)	Otros ingredientes		Método de 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	

154
 PRECISE HIGH PORENO
 100%
 100%
 100%
 100%

154

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

255
BIBLIOTECA DE LA UNAM
FARMACIA Y QUIMICA
MEXICO

155

Resumen de detalles de las formulaciones de comprimidos de todos los ejemplos

156

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 (mm)
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

157

152
PITTSBURGH MORENO
ING
ID

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

158

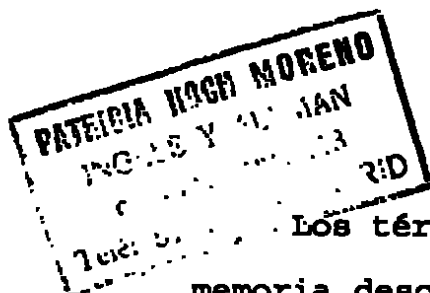
Tabla D (continuación)

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

159
FARMACIA MORENO
NO. 2
L. N.

159



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.

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:

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, un agente de hinchamiento y un agente
10 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
15 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
20 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,

25 (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 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 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 resistencia después de formar los comprimidos de por lo menos 3 kp/cm².

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 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 insoluble en agua, tiene por lo menos un orificio de salida, tiene un flujo de agua (40/75) de por lo menos 1,0x10⁻³ g/cm².h y una durabilidad de por lo menos 1 kp/cm².

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM.

REGISTRO DE PATENTES
Radicación: 10037652
Fecha (A.M.): 2001-12-20 17:32:00
Trámite: 002 PATENTES D. 003 REGIS. -D/ 001 PRESENTAR
Recepciones: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente 1 []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud 1 []
- Descripción de la invención 2 []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

fer
Firma Responsable

Fecha: _____

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

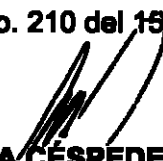
REFERENCIA:	Radicación No.	00-97852
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0798
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia