

01 21774

Radicación : 81021774 8883333

FOLIO 11

Fecha (MM): 2001-03-16 17:10:32

Grupos : 622 FICHAS D

Dependencia: 2323 DIVISION DE LEYES CIENTÍFICAS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad②
SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Edison Point Road, Groton, Connecticut 06340
Teléfono: 570-0010 Fax: 283-6908
E-Mail: _____
Domicilio: Estado de Connecticut, Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____③
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4
Teléfono: 570-0010 Fax: 283-6908
E-Mail: patents.bogota@bahernot.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 79 782.747 TP 74.293④
INVENTOR (ES)
(72)Nombre: WALTER C. BABCOCK, DWAYNE THOMAS FRIESEN DOUGLAS ALAN LORENZ, CHRIS MACRI, JAMES ALAN SCHRIVER
Dirección: NIGHTINGALE, RAVI MYSORE SHANKER, BRUNO CASPER HANCOCK, MARSHALL D CREW
Teléfono: _____ Fax: _____
E-Mail: _____
Domicilio: _____

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

⑤ Título (54)

INHIBIDOR DE LA GLUCOGENO FOSFORILASA

⑥ Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4045

⑦ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 16, 2000

(31) Número de Solicitud

60/190,125

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐⑨ Comprobante de pago No. 15.748; 10.671Fecha Marzo 9, 2001 Febrero 21 2001

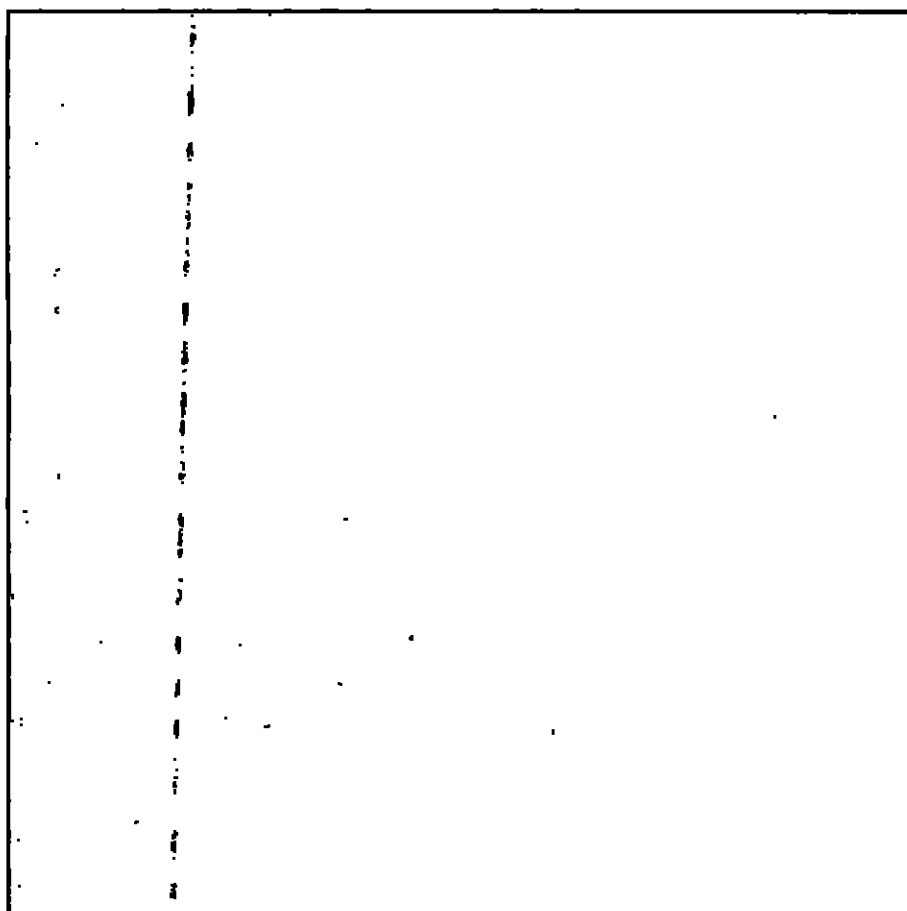
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

⑩

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12;

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

NOMBRE:

CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Bú T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PETITORIO

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre:

PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección:

Estern Point Road, Groton,
Connecticut 06340

Teléfono:

570-0010

Fax:

283-6908

E-Mail:

Domicilio:

Estado de Connecticut, Estados Unidos de
América

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre:

CARLOS R. OLARTE

Dirección:

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Teléfono:

570-0010

Fax:

283-6908

E-Mail:

patenta.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

79.782.747

TP

74.295

④

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre:

(1) WALTER C. BABCOCK, (2) DWAYNE
THOMAS FRIESEN (3) DOUGLAS ALAN LORENZ continua...

Dirección:

(1) 64815 Laidlaw Lane, Bend, Oregon 97701.
(2) 60779 Currant Way, Bend, Oregon 97702.

(3) 61332 King Jehu Way, Bend, Oregon 97702, USA Continua....

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio:

Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

⑤

Título (54)

INHIBIDOR DE LA GLUCOGENOFOSFORILASA.

⑥

Clasificación Internacional (51)

⑦

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 16, 2000

(31) Número de Solicitud

60/190,125

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

492
4
7

Continuación de inventores Expediente No. 01.021.774

(4) **CHRIS MACRI**, dirección : Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

(5) **JAMES ALAN SCHRIVER NIGHTINGALE**, dirección : 62900 Santa Cruz Avenue, Bend, Oregon 97701, Estados Unidos de América.

(6) **RAVI MYSORE SHANKER**, dirección : Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

(7) **BRUNO CASPAR HANCOCK**, dirección : Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

(8) **MARSHALL D. CREW**, dirección : 1986 Northeast Purser Lane, Bend, Oregon 97701, Estados Unidos de América.



~~SUPERINTENDENCIA~~

SECRET

Films to

၂။ အထက်ဖော်ပြပါ အချက်များကို အခြေခံ၍ အောက်ဖော်ပြပါ အချက်များကို
 အောက်ဖော်ပြပါ အချက်များကို အခြေခံ၍ အောက်ဖော်ပြပါ အချက်များကို
 အောက်ဖော်ပြပါ အချက်များကို အခြေခံ၍ အောက်ဖော်ပြပါ အချက်များကို

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3292138	08/03/2001	18,563,400.00

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176014

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 31021774 33000000

Folios: 477

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,671
FECHA : FEBRERO 21 DE 2001

Fecha (AMD): 2001-03-15 17:18:32

Tramite : 382 PATENTES D : REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3303982	21/02/2001	14,672,800.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EMPENDIO DE _____

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

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001. Kenneth Greenwood - Horne Engall & Freedom- sello notarial en alto relieve.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001.

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete
Inglés - Español
Resolución No 2117 del / 01

8

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a CARLOS R. OLARTE.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

Sello en español:

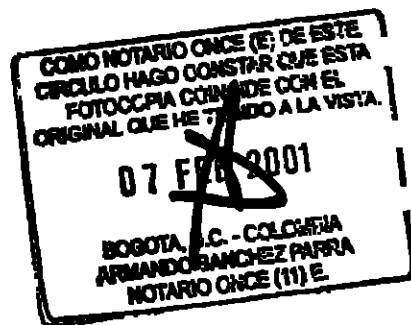
Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

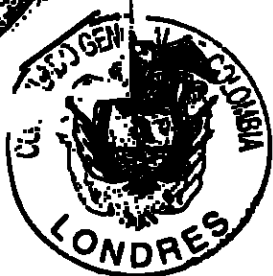
--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 11





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7837 8883 TELEFAX: 020 7837 5604
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFLZER PRODUCTS INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

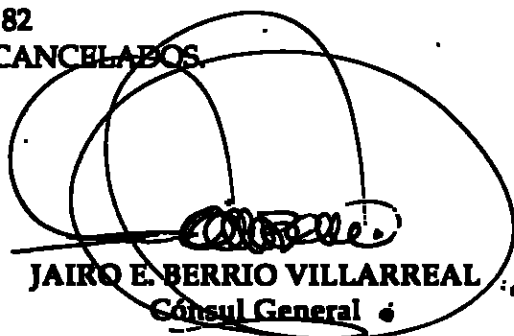
Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD.

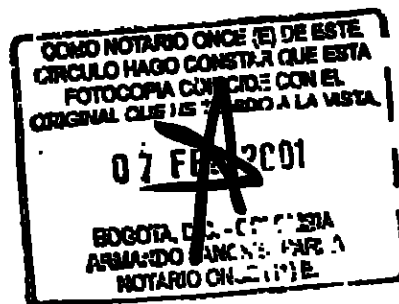
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Lino Sanz
407608
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INTERINAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB - 2 P 3 11

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES D.C.



RECEIVED
FEB 10 1963

217010
Armando Sanchez Parra
NOTARIO PUBLICO
CALLE 14 N. 1001

RECEIVED
FEB 10 1963

211 FEB 10 1963
Armando Sanchez Parra
NOTARIO PUBLICO
CALLE 14 N. 1001 D.C.

COMO NOTARIO ONCE (1) DE ESTA
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL
ORIGINAL QUE SE ENVIÓ A LA VISTA.
07 FEB 1963
ROBERTA D.M. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (1) E.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1499

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

10
X

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in U.S.A.

his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

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

5. That the grantor has in fact he 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:

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los dias del mes de

de 19, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio 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

de la persona jurídica

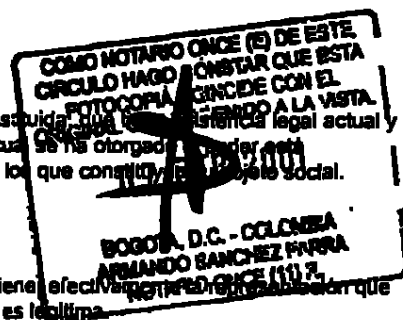
4. Que la persona jurídica

con sede en

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 el objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente representación que ostenta, y que esta 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:



El Notario Público

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

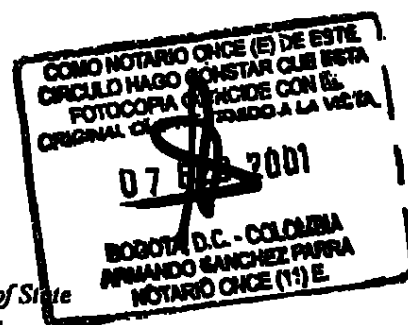
This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 283-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

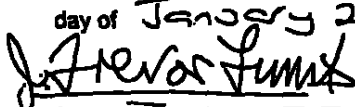
CARLOS R. OLARTE

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

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 patents, 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,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001

J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

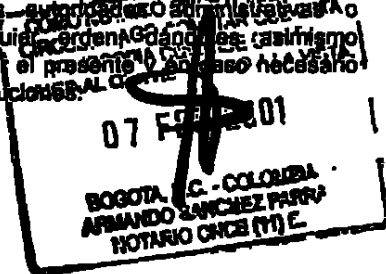
Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, casiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

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 patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, otorgandoles también facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

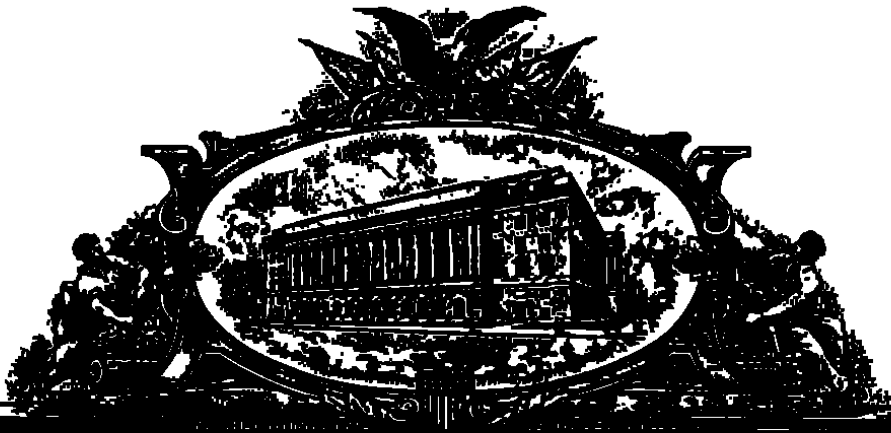
Dado y firmado en

A los días del mes de

19



63
14



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 29, 2001

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

APPLICATION NUMBER: 60/190,125

FILING DATE: March 16, 2000



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

E. Bornett

E. BORNETT

Certifying Officer

03-20-00

A/paou 147

03/16/00

Jc712 U.S. PTO

2017-400 04/99

FORM 23-11

23-11

Please type a plus sign (+) inside this box → ☒

Approved for use through 01/01/2001. OBSOLETE-0037
 Patent and Trademark Office U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
 with CMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.63 (a).

 1:541 U.S. PTO
 60/190125
 03/16/00

INVENTOR(S)			
Given Name (last and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and other State or Foreign Country)	
WALTER C.	BABCOCK	BEND, OREGON	
DWAYNE T.	FRIESEN	BEND, OREGON	
DOUGLAS A.	LORENZ	BEND, OREGON	
☒ Additional inventors are being named on the <u>1</u> separately numbered sheets attached hereto			
TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)			
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF A SPARINGLY SOLUBLE GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITOR			
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS			
☒ Customer Number	000152	Place Customer Number Bar Code Label here	
OR			
☐ Firm or Individual Name			
Address			
Address			
City	State	ZIP	
Country	Telephone	Fax	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)			
☒ Specification Number of Pages	112	☐ Small Entity Statement	
☐ Drawing(s) Number of Sheets		☐ Other (specify)	
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)			
☒ A check or money order is enclosed to cover the filing fees	FILING FEE AMOUNT (\$)		
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:	03-1550	\$150	
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.			
☒ No.			
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:			

Respectfully, (Signature)

Date 3/16/00

SIGNATURE

TYPED or PRINTED NAME DENNIS E. STENZEL

REGISTRATION NO.

28,763

(If appropriate)

Deposit Number:

7783.010

TELEPHONE (503) 227-5631

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

This collection of information is required by 37 CFR 1.61. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 4 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, D.C., 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

(Provisional Application Cover Sheet (PTO/SB/16) [23-1.1]—page 1 of 1)

60190125.031600

15 2

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET
Additional Page

+

PTO/BB/16 (2-88)
Approved for use through 01/31/2001, CMB 0001-0007
Patent and Trademark Office, U. S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a
valid OMB control number.

Docket Number		7783.010	Type a plus sign (+) inside this box →	+
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)				
Given Name (Include middle if any)	Family or Surname	Residence (City and other State or Foreign Country)		
CHRIS	MACRI	MYSTIC, CONNECTICUT		
JAMES A.	NIGHTINGALE	BEND, OREGON		
RAVI	SHANKER	GROTON, CONNECTICUT		

00970-5210 109

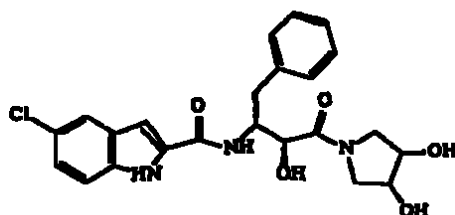
Number 1 of 1

+

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF A SPARINGLY SOLUBLE
GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITOR

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Type 2 diabetes is often treated by drugs designed to suppress hepatic glucose production. One class of drugs having this capability are drugs that inhibit glycogen phosphorylase, the enzyme which mediates the breakdown of glycogen. Such glycogen phosphorylase inhibitors (GPIs) inhibit the liver's production of glucose by inhibiting this enzyme's ability to catalyze glycogonolysis, or the breakdown of the glucose polymer glycogen. A particularly effective GPI is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide, having the structure



and, for ease of reference, hereinafter referred to as Drug A. See PCT Application WO 96/39385 A1.

25 Although most known classes of GPIs have relatively high aqueous solubility and correspondingly high bioavailability when dosed orally, Drug A is a sparingly soluble drug, the lowest energy crystalline form of which has an aqueous solubility of from about 0.06 to about 0.08 mg/mL. Because of such low aqueous solubility, when tested *in vitro* Drug A has low maximum concentration (c_{max}) and area under the concentration vs. time curve (AUC) values in a given environment of use. In addition, when the lowest energy crystalline form of the drug is tested *in vivo* by orally dosing, the c_{max} of Drug A in the blood plasma, its AUC and its relative

60190125.031600

bioavailability are all low. Thus, it would be desirable to enhance the relative bioavailability of Drug A.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

5 It has been found that pharmaceutical compositions that combine Drug A in a variety of forms with a concentration-enhancing polymer can enhance the aqueous concentration in a use environment and the bioavailability of Drug A. For a given use environment, 10 such pharmaceutical compositions include (1) an amorphous solid dispersion of Drug A in the concentration-enhancing polymer; (2) an amorphous solid dispersion of Drug A and additional concentration-enhancing polymer, the composition being either preformed or formed *in situ*; and 15 (3) an amorphous form of Drug A and a concentration-enhancing polymer, the composition being either preformed or formed *in situ*. Such compositions provide in an aqueous environment of use or in blood plasma or serum, an AUC value for Drug A that is at least 1.25-fold, and a 20 C_{max} of Drug A that is at least 1.25-fold, and more typically 3- to 10-fold that of a control composition comprising an equivalent quantity of crystalline Drug A alone in the lowest energy crystalline form presently known to the inventors. In terms of concentration, such 25 compositions exhibit an aqueous solubility of at least 0.10 mg/mL, preferably at least 0.16 mg/mL, and more preferably at least 0.24 mg/mL. Such compositions can be used in virtually any device for administering the drug *in vivo*, including immediate release and controlled 30 release, *i.e.*, sustained and delayed release dosage forms.

Thus, a primary aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising amorphous solid dispersions of Drug A in a concentration-enhancing 35 polymer.

60190125-031600

187

A closely related aspect of the present invention pertains to methods for forming such amorphous solid dispersions and to techniques for processing the dispersions once made.

5 Another aspect of the present invention comprises a pharmaceutical composition comprising an amorphous solid dispersion of Drug A and additional concentration-enhancing polymer, the composition being formed either outside the environment of use or inside
10 the environment of use (*i.e.*, *in situ*).

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising amorphous Drug A and a concentration-enhancing polymer, the composition being formed either outside the environment of use or
15 inside the environment of use (*i.e.*, *in situ*).

Another aspect of the present invention comprises a dosage form based upon such pharmaceutical compositions of Drug A, including both immediate release and controlled release forms, the latter including both
20 delayed and sustained release forms.

Yet another aspect of the present invention comprises a method of treating a person in need of GPI therapy comprising administering to said person a pharmaceutical composition of the present invention.

25

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

The pharmaceutical compositions of the present invention are fabricated in three distinct forms:

- 30 (1) an amorphous solid dispersion of Drug A in a "concentration-enhancing polymer" (defined below);
 (2) an amorphous solid dispersion of Drug A and additional concentration-enhancing polymer; and
 (3) amorphous Drug A and a concentration-enhancing polymer.

35 As to forms (2) and (3), the component containing Drug A may be combined with the concentration-enhancing polymer component in a dosage form in

601 0125-031600

19
22

conventional fashion or it may be co-administered to the environment of use separately from the concentration-enhancing polymer component, but sufficiently close in time that the two components are in the environment of use together so that the enhancement of the concentration of Drug A takes place in the environment of use.

All three forms of the pharmaceutical compositions of the present invention meet the *in vitro* or *in vivo* solubility tests disclosed herein.

Each of these three forms may include solubilizers and excipients, may be formed into granules for processing, may be incorporated into water-erodible matrices for delivery by erosion or diffusion, or may be incorporated into water-soluble or water-swellaable cores and coated for delivery by osmotically driven mechanisms. All such forms may be formulated into any known dosage form and designed for immediate release of Drug A, delayed release, controlled release, or any combination of these two types of release. Such dosage forms may be used for the administration of Drug A to a person in need of GPI therapy.

Thus, each of the pharmaceutical compositions of the present invention are made from two key components: (1) Drug A, and (2) at least one concentration-enhancing polymer. Each of these components is discussed below.

Drug A

Drug A is a particularly effective GPI. It can be prepared according to the methods disclosed in PCT Application WO 96/39385 A1, the pertinent disclosure of which is incorporated herein by reference. Drug A, in pure form, can be isolated in various crystalline forms and in amorphous form. Although amorphous forms can vary in their physical nature, by "amorphous" is meant simply that a major portion of Drug A is in a non-crystalline state. As used herein, the phrase "a major portion" of

01 0125-031600

20/2

Drug A means that at least 60% of the GPI in the composition is in the amorphous form, rather than the crystalline form. Preferably, Drug A in the composition is "substantially amorphous." As used herein,

5 "substantially amorphous" means that the amount of Drug A in crystalline form does not exceed 25%. The amount of crystalline Drug A may be determined by generally accepted analytical methods such as Scanning Electron Microscope (SEM), Differential Scanning Calorimetry (DSC)
10 or Powder X-ray Diffraction (PXRD). Preferably, essentially all (>90%) of Drug A is in the amorphous state, or stated conversely, the amount of crystalline Drug A does not exceed 10%.

Drug A is generally prepared as its lowest
15 energy crystalline state known, characterized by a melting point of about 238°C and a solubility in distilled water or phosphate buffered solution (PBS) of from about 0.06 to about 0.08 mg/mL at 37°C. Drug A is nonionic over the physiologically relevant pH range of 1
20 to 8 and, as a result, has approximately the same solubility in dilute aqueous solutions with pH values in this range. Amorphous forms of Drug A as well as any crystalline states that may exist besides the lowest energy crystalline state known mentioned above generally
25 will have higher aqueous solubility than the lowest energy crystalline state known, generally referred to herein as the "crystalline state."

The Concentration-Enhancing Polymer

30 The second key component used in forming the pharmaceutical compositions of the present invention is polymeric, pharmaceutically acceptable, inert, aqueous-soluble, and concentration-enhancing.

By "polymeric" is meant that the material is
35 made up of a series of similar repeat units ranging in number from 5 to 10 up to many thousands. The repeat units essentially all may be the same, as would be the

0190125-031600

21/2

case for a polymer such as polyvinylpyrrolidone, or they may vary as would be the case for a substituted cellulosic polymer.

5 By "pharmaceutically acceptable" is meant that the polymer does not adversely affect the subject or patient when administered appropriately. By "inert" is meant not adversely reactive or bioactive, yet still having concentration-enhancing capacity and capable of enhancing Drug A's bioavailability.

10 Such polymers are "aqueous-soluble" in the sense that they are sufficiently soluble (≥ 0.1 mg/mL) in at least a portion of the 1 to 8 pH range that they exhibit a "concentration-enhancing" property with respect to Drug A. By "concentration-enhancing" is meant that,
15 following introduction of the polymer and a "high energy form" of Drug A into an aqueous environment of use, as compared to a control consisting of an equivalent quantity of Drug A in the same form but without the polymer, those objective measures of concentration that
20 correspond to enhanced bioavailability for either *in vitro* or *in vivo* testing and set forth below are met.

By "high energy form of Drug A" is meant any form that has an aqueous solubility of at least 1.25-fold that of the lowest energy crystalline form known, or at
25 least 0.10 mg/mL. This includes any substantially amorphous form of Drug A, including amorphous Drug A alone; Drug A dispersed in the concentration-enhancing polymer; Drug A dispersed in another matrix material; and any crystalline form of Drug A that has an aqueous
30 solubility of at least 0.10 mg/mL.

The compositions comprising Drug A and concentration-enhancing polymer provide enhanced concentration of Drug A in *in vitro* dissolution tests. It has been determined that enhanced drug concentration
35 in *in vitro* dissolution tests in Model Fasted Duodenal (MFD) or Phosphate Buffered Saline (PBS) solution is a good indicator of *in vivo* performance and

0190125-031600

22/4

bioavailability. In particular, a composition of the present invention can be dissolution-tested by adding it to MFD or PBS solution and agitating to promote dissolution. Exemplary MFD and PBS solutions are set forth in the Examples herein. Preferably, the composition of the present invention provides a c_{max} of dissolved Drug A that is at least 1.25-fold the equilibrium concentration of a control composition comprising an equivalent quantity of Drug A but free from the polymer. As used herein, c_{max} is the maximum concentration of dissolved Drug A in the test medium observed by analysis of the test medium. In other words, if the equilibrium concentration of dissolved Drug A provided by the control composition is 0.08 mg/mL, then a composition of the present invention provides a c_{max} of at least 0.10 mg/mL.

The control composition is conventionally undispersed Drug A alone (e.g., typically, crystalline Drug A alone in its most thermodynamically stable, lowest energy crystalline form). For the embodiment of this invention that comprises Drug A in an amorphous state and one or more concentration-enhancing polymers, the control may be amorphous Drug A alone or amorphous Drug A plus a weight of inert diluent equivalent to the weight of polymer in the test composition. More preferably, the c_{max} of dissolved Drug A achieved with the compositions of the present invention exceeds the equilibrium drug concentration of the control by at least 2-fold, and most preferably of at least 3-fold, meaning that the c_{max} is at least 0.16 mg/mL and 0.24 mg/mL, respectively.

Alternatively, in an *in vitro* dissolution test reflected by a plot of dissolved Drug A concentration versus time the compositions of the present invention provide an Area Under the Curve (AUC) for any period of at least 90 minutes between the time of introduction into the use environment and about 270 minutes following introduction that is at least 1.25-fold that of a control

60190125-031600

composition comprising an equivalent quantity of Drug A alone. The determination of AUCs is a well-known procedure and is described, for example, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

A typical test to evaluate enhanced drug concentration can be conducted by (1) suspending a sufficient quantity of control composition, typically Drug A alone, in the *in vitro* test medium, typically either MFD or PBS solution, to achieve the equilibrium concentration of dissolved Drug A; (2) suspending a sufficient quantity of test composition (e.g., the amorphous state Drug A and polymer or a dispersion of Drug A in polymer) in an equivalent test medium, such that if all Drug A is dissolved, the theoretical concentration of Drug A would exceed the equilibrium concentration of "dissolved Drug A" by at least 2-fold; and (3) determining whether the measured c_{max} of the test composition in the test medium is at least 1.25-fold that of the equilibrium concentration of the control composition.

The concentration of "dissolved Drug A" is typically measured as a function of time by sampling the test medium, measuring the concentration of "dissolved Drug A" and plotting concentration versus time so that the c_{max} can be ascertained. To avoid particulates of Drug A (e.g., undissolved) which would give an erroneous determination, the test solution is either filtered or centrifuged. "Dissolved Drug A" is typically taken as that material that either passes a 0.45 μ m syringe filter or, alternatively, the material that remains in the supernatant following centrifugation. Filtration can be conducted using a 13 mm, 0.45 μ m polyvinylidene difluoride syringe filter sold by Scientific Resources under the trademark TITAN®.

Centrifugation is typically carried out in a polypropylene microcentrifuge tube by centrifuging at

60190125-031600

24x

13,000 G for 60 seconds. Other similar filtration or centrifugation methods can be employed and useful results obtained. For example, using other types of microfilters may yield values somewhat higher or lower ($\pm 10-40\%$) than that obtained with the filter specified above but will still allow identification of preferred dispersions. It is recognized that this definition of "dissolved Drug A" encompasses not only monomeric solvated Drug A molecules but also a wide range of species such as polymer/Drug A assemblies that have submicron dimensions, Drug A aggregates, aggregates of mixtures of polymer and Drug A, micelles, polymeric micelles, colloidal particles or nanocrystals, polymer/Drug A complexes, and other such Drug A-containing species that are present in the filtrate or supernatant in the specified dissolution test.

Alternatively, compositions of the present invention, when dosed orally to a human or other animal, provide an AUC in Drug A concentration in the blood (plasma or serum) that is at least 1.25-fold that observed when a control composition comprising an equivalent quantity of Drug A is dosed alone (in the absence of the concentration-enhancing polymer), which is equivalent to the compositions having a relative bioavailability of 1.25 as compared to such a control composition.

Relative bioavailability of Drug A in the compositions of the present invention can be tested *in vivo* in animals or humans using conventional methods for making such a determination. An *in vivo* test, such as a crossover study, may be used to determine whether a composition of Drug A and polymer provides an enhanced Drug A concentration in the blood (serum or plasma) versus time Area Under the Curve (AUC) for a test subject dosed with the test composition relative to the Drug A concentration in the blood versus time AUC for a test subject dosed with a control composition comprised of

601 0125-031600

crystalline or amorphous Drug A but no polymer as described above.

In an in vivo crossover study a "test composition" of Drug A and polymer is dosed to half a group of 12 or more humans and, after an appropriate washout period (e.g., one week) the same subjects are dosed with a "control composition" that comprises an equivalent quantity of Drug A as the test composition. The other half of the group is dosed with the control composition first, followed by the test composition. The relative bioavailability is measured as the concentration in the blood (serum or plasma) versus time Area Under the Curve (AUC) provided by the test composition determined for each group divided by the AUC in the blood provided by the control composition. Preferably, this test/control ratio is determined for each subject, and then the ratios are averaged over all subjects in the study.

In vivo determinations of AUC can be made by plotting the serum or plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis). Generally, the values for AUC represent a number of values taken from all of the subjects in a patient test population, averaged over the entire test population. A preferred embodiment of the invention is one in which the relative bioavailability of the test composition is at least 1.25 relative to a control composition comprising Drug A but with no polymer. An even more preferred embodiment of the invention is one in which the relative bioavailability of the test composition is at least 2.0 relative to a control composition of Drug A but with no polymer present.

Polymers suitable for use with the present invention may be cellulosic or non-cellulosic. The polymers may be neutral or ionizable in aqueous solution. Of these, ionizable and cellulosic polymers are

5 1 0125-031600

25

16 X

preferred, with ionizable cellulosic polymers being more preferred.

A preferred class of polymers comprises polymers that are "amphiphilic" in nature, meaning that the polymer has hydrophobic and hydrophilic portions. Hydrophobic groups may comprise groups such as aliphatic or aromatic hydrocarbon groups. Hydrophilic groups may comprise either ionizable or non-ionizable groups that are capable of hydrogen bonding such as hydroxyls, carboxylic acids, esters, amines or amides.

Amphiphilic and/or ionizable polymers are preferred because it is believed that such polymers may tend to have relatively strong interactions with Drug A and may promote the formation in the use environment of the various types of polymer/drug assemblies described previously. In addition, the repulsion of the like charges of the ionized groups of such polymers may serve to limit the size of the polymer/drug assemblies to the nanometer or submicron scale. For example, while not wishing to be bound by a particular theory, such polymer/drug assemblies may comprise hydrophobic Drug A clusters surrounded by the polymer with the polymer's hydrophobic regions turned inward towards Drug A and the hydrophilic regions of the polymer turned outward toward the aqueous environment. Alternatively, the ionized functional groups of the polymer may associate, for example, via hydrogen bonds, with polar groups of Drug A. In the case of ionizable polymers, the hydrophilic regions of the polymer would include the ionized functional groups. Such drug/polymer assemblies in solution may well resemble charged polymeric micellar-like structures. In any case, regardless of the mechanism of action, the inventors have observed that such amphiphilic polymers, particularly ionizable cellulosic polymers, have been shown to improve the concentration of Drug A in aqueous solution relative to control compositions free from such polymers.

60190125-031600

One class of polymers suitable for use with the present invention comprises neutral non-cellulosic polymers. Exemplary of such polymers are polyvinyl alcohols that have at least a portion of their repeat units in the unhydrolyzed (vinyl acetate) form, polyvinyl alcohol polyvinyl acetate copolymers, polyethylene glycol/polypropylene glycol copolymers, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene polyvinyl alcohol copolymers, and chitosan.

Another class of polymers suitable for use with the present invention comprises ionizable non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: vinyl polymers and copolymers having substituents of hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido; carboxylic acid-functionalized polymethacrylates and carboxylic acid functionalized polyacrylates such as the EUDRAGITS[®] manufactured by Rohm Tech Inc., of Malden, Massachusetts; amine-functionalized polyacrylates and polymethacrylates; proteins; and carboxylic acid functionalized starches such as starch glycolate.

Non-cellulosic polymers that are amphiphilic are copolymers of a relatively hydrophilic and a relatively hydrophobic monomer. Examples include acrylate and methacrylate copolymers. Exemplary commercial grades of such copolymers include the EUDRAGITS, which are copolymers of methacrylates and acrylates.

A preferred class of polymers comprises ionizable and neutral cellulosic polymers with at least one ester- and/or ether- linked substituent in which the polymer has a degree of substitution of at least 0.05 for each substituent. It should be noted that in the polymer nomenclature used herein, ether-linked substituents are recited prior to "cellulose" as the moiety attached to the ether group; for example, "ethylbenzoic acid cellulose" has ethoxybenzoic acid substituents. Analogously, ester-linked substituents are recited after "cellulose" as

60190125-031600

the carboxylate; for example, "cellulose phthalate" has one carboxylic acid of each phthalate moiety ester-linked to the polymer and the other carboxylic acid unreacted.

It should also be noted that a polymer name such as "cellulose acetate phthalate" (CAP) refers to any of the family of cellulosic polymers that have acetate and phthalate groups attached via ester linkages to a significant fraction of the cellulosic polymer's hydroxyl groups. Generally, the degree of substitution of each substituent group can range from 0.05 to 2.9 as long as the other criteria of the polymer are met. "Degree of substitution" refers to the average number of the three hydroxyls per saccharide repeat unit on the cellulose chain that have been substituted. For example, if all of the hydroxyls on the cellulose chain have been phthalate substituted, the phthalate degree of substitution is 3. Also included within each polymer family type are cellulosic polymers that have additional substituents added in relatively small amounts that do not substantially alter the performance of the polymer.

Amphiphilic cellulose derivatives may be prepared by substituting the cellulosic at any or all of the 3 hydroxyl substituents present on each saccharide repeat unit with at least one relatively hydrophobic substituent. Hydrophobic substituents may be essentially any substituent that, if substituted to a high enough level or degree of substitution, can render the cellulosic polymer essentially aqueous insoluble. Hydrophilic regions of the polymer can be either those portions that are relatively unsubstituted, since the unsubstituted hydroxyls are themselves relatively hydrophilic, or those regions that are substituted with hydrophilic substituents. Examples of hydrophobic substituents include ether-linked alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; or ester-linked alkyl groups such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and ether- and/or ester-linked aryl groups such as phenyl,

60190125-031600

benzoate, or phenylate. Hydrophilic groups include ether- or ester-linked nonionizable groups such as the hydroxy alkyl substituents hydroxyethyl, hydroxypropyl, and the alkyl ether groups such as ethoxyethoxy or methoxyethoxy. Particularly preferred hydrophilic substituents are those that are ether- or ester-linked ionizable groups such as carboxylic acids, thiocarboxylic acids, substituted phenoxy groups, amines, phosphates or sulfonates.

One class of cellulosic polymers comprises neutral polymers, meaning that the polymers are substantially non-ionizable in aqueous solution. Such polymers contain non-ionizable substituents, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; hydroxy alkyl groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, etc.; and aryl groups such as phenyl. Exemplary ester-linked non-ionizable groups include: alkyl groups, such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and aryl groups such as phenylate, provided, however, especially when aryl groups are included, that the polymer include sufficient hydrophilic substituents that the polymer has at least some water solubility at pH 1 to 8.

Exemplary non-ionizable cellulosic polymers that may be used as the polymer include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose acetate, and hydroxyethyl ethyl cellulose.

A preferred set of neutral cellulosic polymers are those that are amphiphilic. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose and hydroxypropyl cellulose acetate, where cellulosic repeat units that have relatively high numbers of methyl or acetate substituents relative to the unsubstituted hydroxyl or

0190125-031600

29/5

308

hydroxypropyl substituents constitute hydrophobic regions relative to other repeat units on the polymer.

Another class of cellulosic polymers comprises polymers that are at least partially ionizable at

5 physiologically relevant pH and include at least one ionizable substituent, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as acetic acid, propionic acid, benzoic acid, salicylic acid,

10 alkoxybenzoic acids such as ethoxybenzoic acid or propoxybenzoic acid, the various isomers of alkoxyphthalic acid such as ethoxyphthalic acid and ethoxyisophthalic acid, the various isomers of alkoxy nicotinic acid such as ethoxynicotinic acid, and

15 the various isomers of picolinic acid such as ethoxypicolinic acid; thiocarboxylic acids, such as thioacetic acid; substituted phenoxy groups, such as hydroxyphenoxy, etc.; amines, such as aminoethoxy, diethylaminoethoxy, trimethylaminoethoxy, etc.;

20 phosphates, such as phosphate ethoxy; and sulfonates, such as sulphonate ethoxy. Exemplary ester linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as succinate, citrate, phthalate, terephthalate, isophthalate, trimellitate, and the various isomers of

25 pyridinedicarboxylic acid; thiocarboxylic acids, such as thiosuccinate; substituted phenoxy groups, such as aminosalicylic acid; amines, including natural or synthetic amino acids such as alanine and phenylalanine; phosphates, such as acetyl phosphate; and sulfonates,

30 such as acetyl sulfonate. For aromatic-substituted polymers to also have the requisite aqueous solubility, it is also desirable that sufficient hydrophilic groups such as hydroxypropyl or carboxylic acid functional groups be attached to the polymer to render the polymer

35 aqueous-soluble at least at pH values where any ionizable groups are ionized. In some cases, the aromatic group

60190125-031600

31/7

may itself be ionizable such as in the case of phthalate or trimellitate substituents.

Exemplary ionizable cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs that may be used as the dispersion polymer include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate, carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate (CAP), methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate phthalate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, ethyl picolinic acid cellulose acetate, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose acetate, and ionizable salts of all the foregoing.

60190125-031600

Exemplary cellulosic polymers that meet the definition of amphiphilic, having hydrophilic and hydrophobic regions include polymers such as CAP and CAT where the cellulosic repeat units that have one or more acetate substituents are hydrophobic relative to those that have no acetate substituents or have one or more ionized phthalate or trimellitate substituents.

A particularly desirable subset of cellulosic ionizable polymers are those that possess both a carboxylic acid functional aromatic substituent and an alkylate substituent and thus are amphiphilic. Exemplary polymers include cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

Another particularly desirable subset of cellulosic ionizable polymers are those that possess a non-aromatic carboxylate substituent. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate,

6019 125-031600

324

33
K

hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl
cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl
cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl
cellulose succinate, and hydroxyethyl cellulose acetate
5 succinate.

Especially preferred polymers are methyl
cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose
acetate phthalate, cellulose acetate terephthalate,
cellulose acetate isophthalate, hydroxypropyl methyl
10 cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl
cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, and
cellulose acetate trimellitate. Most preferred polymers
are hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate,
hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose
15 acetate phthalate, and cellulose acetate trimellitate.

While a wide range of amphiphilic polymers have
concentration-enhancing properties, those cited above as
being preferred generally provide greater enhancements in
 C_{max} , AUC and bioavailability relative to the other
20 polymers of the present invention. For example, it has
been found that compositions that utilize the most
preferred concentration-enhancing polymers provide a C_{max}
in an environment of use that is 4-fold to 30-fold that
of a control composition.

25 It should also be noted that while a few of the
concentration-enhancing polymers listed above are
commonly used in pharmaceutical formulations, their
conventional uses are not for concentration enhancement
and therefore they are normally used at lower levels than
30 required to observe substantial concentration
enhancement. For example, HPMC is a commonly used binder
in pharmaceutical formulations and CAP is commonly used
as an enteric coating for pharmaceutical tablets.
However, in such uses the amount of polymer used in a
35 tablet is generally much less than would be used to
enhance the concentration of Drug A. In addition, such
polymers are conventionally used with crystalline drug

60190125-031600

34
/

while, for such polymers to provide concentration enhancement the drug must be in a concentration-enhanced form such as an amorphous state or an amorphous dispersion.

5 While specific polymers have been discussed as being suitable for use in the mixtures of the present invention, blends of such polymers may also be suitable. Thus the term "polymer" is intended to include blends of polymers in addition to a single species of polymer. For
10 example, when it is desirable to combine two concentration-enhancing polymers such as PVP (a nonionic vinyl polymer that is highly water-soluble) and HPMCAS (an ionic cellulosic that has a high glass transition temperature (T_g) of 118°C), they can be combined in a wide
15 variety of ways. For example, a solid amorphous dispersion of Drug A and both polymers can be combined such that they are as homogeneous as possible by, for example, dissolving all three materials in a solvent and then solidifying by precipitation in a non-solvent or by
20 evaporation of the solvent. Alternatively, a dispersion may be formed from Drug A with a first concentration-enhancing polymer, followed by dry- or wet-blending a second concentration-enhancing polymer with the dispersion. The second concentration-enhancing polymer
25 may also be added as a coating or as a wet-granulating material.

DISPERSIONS OF DRUG AND CONCENTRATION-ENHANCING POLYMER

30 A first aspect of this invention comprises solid amorphous dispersions of Drug A and one or more aqueous-soluble, concentration-enhancing polymers. Broadly, a major portion ($\geq 60\%$) of Drug A is in amorphous, as opposed to crystalline, form. Preferably,
35 Drug A in such dispersions is substantially amorphous in the sense that at least 75% of Drug A is in a non-crystalline state (equivalent to 25% or less of

60190125.031600

25
H

Drug A being in a crystalline state). As previously mentioned, the amorphous nature of Drug A in the dispersion can be demonstrated, for example, by DSC or SEM analysis or by PXRD. Preferably, essentially all of Drug A is amorphous in the sense that less than 10% of Drug A in the dispersion is in the crystalline state.

Although, as discussed below, amorphous Drug A and the aqueous-soluble concentration-enhancing polymer can be a simple physical mixture, it is generally preferred that Drug A be at least partially dispersed in the concentration-enhancing polymer. Even more preferably, Drug A is as homogeneously dispersed as possible in the concentration-enhancing polymer. One method to determine whether Drug A is relatively homogeneously dispersed in the concentration-enhancing polymer is by DSC analysis. Generally, the observation of a single T_g for the dispersion that is between that of the polymer alone and that of Drug A alone is an indication of good homogeneity. Typically, for a non-homogeneous dispersion, such as a physical blend of amorphous Drug A and polymer, there will be two T_g s—one for Drug A and one for the polymer. Although dispersions may be prepared by any of the methods described below, some methods noted below are preferred in that they result in more homogeneous dispersions, and in a higher fraction of Drug A being in the amorphous state.

Methods of Forming Dispersion

The amorphous solid dispersion of drug may be prepared by any of the known ways for doing so, including, for example, by melt fusion, by melt congealing, by lyophilization, by extended mechanical processing such as by trituration, or in a twin-screw extruder or in a ball mill, or by solvent processing. When the dispersion is made by mechanical means such as by ball milling or extrusion, a major portion ($\geq 60\%$) of the drug is typically in an amorphous state, with the

60190125-031600

36
2

remaining portion in a crystalline state. However, in some cases mechanical processing may lead to larger fractions of Drug A being amorphous. When prepared by solvent processing, a major portion of the drug is in an amorphous state, usually substantially all (>75%) is in an amorphous state, and often essentially all (>90%) of the drug is in an amorphous state. By "amorphous state" is meant the drug may be present in the dispersion in any non-crystalline state such as any of the following three broad classes of forms: (a) in discrete, drug-rich domains; (b) homogeneously distributed therein, i.e., a solid solution; or (c) any state or combination of states between the extremes of (a) and (b).

In solvent processing, a homogeneous solution of solvent, drug and the concentration-enhancing polymer is formed, alone or along with other excipients that may or may not be dissolved, followed by solvent removal by precipitation or evaporation. Because solvent processing permits formation of homogeneous amorphous solid dispersions, it is the preferred class of fabrication methods for forming the amorphous solid dispersion of Drug A. All of the following forms of solvent processing are useful in forming the solid dispersion form of the pharmaceutical composition of the present invention: spray-drying, spray-coating, evaporation, rotovaporation, fluid bed drying, precipitation and combinations thereof. Precipitation is typically induced by contacting the drug/dispersion polymer solution with a non-solvent such as water, a liquid hydrocarbon or super-critical CO₂.

A preferred method of forming the dispersion is by dissolving the drug and dispersion polymer in a common solvent, then removing the solvent by spray-drying or spray-coating. Spray-drying and spray-coating processes and equipment are described generally in *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, pages 20-54 to 20-57 (6th Ed. 1984). More details on spray-drying processes and equipment are

60190125-03160

32

reviewed by Marshal in 50 Chem. Eng. Prog. Monogr.
series 2 (1954).

The terms "spray-drying" and "spray-coating"
in connection with the present invention are used
5 conventionally and broadly refer to processes involving
breaking up liquid mixtures into small droplets
(atomization) and rapidly removing solvent from the
mixtures in a vessel such as a spray-drying apparatus or
a fluidized bed- or pan-coater where there is a strong
10 driving force for evaporation of solvent from the
droplets. In the case of spray-coating, the droplets
impinge on a particle, bead, pill, tablet, or capsule,
resulting in a coating comprising the solid amorphous
dispersion. Spray-coating may also be conducted on a
15 metal, glass or plastic surface and the coated layer may
subsequently be removed and milled to the desired
particle size. In the case of spray-drying, the droplets
generally dry prior to impinging on a surface, thus
forming particles of solid amorphous dispersion on the
20 order of 1 to 200 micrometers in diameter. The strong
driving force for solvent evaporation is generally
provided by maintaining the partial pressure of solvent
in the spray-drying apparatus well below the vapor
pressure of the solvent at the temperature of the drying
25 droplets. This is accomplished by either (1) maintaining
the pressure in the spray-drying apparatus at a partial
vacuum (e.g., 0.01 to 0.50 atm); (2) mixing the liquid
droplets with a warm drying gas; or (3) both (1) and (2).
For example, a solution of drug and a dispersion polymer
30 such as HPMCAS in acetone may be suitably spray-dried by
spraying the solution at a temperature of 50°C (the vapor
pressure of acetone at 50°C is about 0.8 atm) into a
chamber held at 0.01 to 0.2 atm total pressure by
connecting the outlet to a vacuum pump. Alternatively,
35 such a solution may be sprayed into a chamber where it is
mixed with nitrogen gas at a temperature of 80°C to 250°C
and pressure of 1.0 to 1.2 atm.

60190125-031600

Generally, the temperature and flow rate of the drying gas is chosen so that dispersion polymer/drug solution droplets are dry enough by the time they reach the wall of the apparatus that they are essentially solid, so that they form a fine powder and do not stick to the apparatus wall. The actual length of time to achieve this level of dryness depends on the size of the droplets. Droplet sizes generally range from 1 to 500 μm in diameter, with 5 to 100 μm being more typical. The large surface-to-volume ratio for the droplets and the large driving force for evaporation of solvent generally leads to actual drying times of a few seconds or less, and more typically substantially less than a second. For some mixtures of drug/dispersion polymer/solvent this rapid drying generally leads to a more uniform, homogeneous composition, as opposed to the generally less desirable separation into drug-rich and polymer-rich phases. Such dispersions having a homogenous composition can be considered solid solutions and may be supersaturated in drug.

However, as described below, separation of Drug A from the dispersion polymer to form essentially a physical blend of particles or domains of amorphous Drug A and the concentration-enhancing polymer can also have good performance and also forms a part of this invention. As a result, solidification times can be quite long—even in excess of an hour as might occur by bulk evaporation of solvent from a stirred or agitated vessel. However, preferably, solidification times should be less than 100 seconds, preferably less than 20 seconds, and more preferably less than 1 second. In general, to achieve such rapid solidification of the drug/dispersion polymer solution, it is preferred that the solution be spray-dried or spray-coated by the formation of droplets during the spray-drying or spray-coating process that are less than 500 μm . The so-formed

0190125-031600

solid particles resulting from solidification of these droplets generally tend to be 1 to 200 μm in diameter.

Following solidification, the solid particles may remain in the spray-drying chamber for additional
5 time, evaporating more solvent. Generally, when the dispersion exits the spray-drying apparatus, its residual solvent content should be less than 10 wt% and preferably less than 2 wt%.

The solution spray-dried to form the solid
10 amorphous dispersion can be quite simple, containing only Drug A, one or more concentration-enhancing polymers and one or more solvents. In such cases, the solids content of the spray-drying solution is generally in the range of from 1 to 30 wt%, and more preferably from 5 to 20 wt%.
15 Following spray-drying and, if required, a secondary drying step, the resulting dispersion is essentially free of solvent and thus consists primarily of Drug A and one or more concentration-enhancing polymers.

When the dispersion is the only source of
20 concentration-enhancing polymer in the dosage form, the Drug A content of the dispersion is generally 5 to 75 wt%. Preferably, to limit the total mass of the dosage form, the Drug A content is at least 15 wt%, although good relative bioavailability is generally
25 expected at even very low drug loadings (Drug A content of 1 to 15 wt%). In addition, when concentration-enhancing polymer other than in the dispersion is included in the dosage form, rather surprisingly it has been found that the Drug A content of the dispersion can
30 be quite high, approaching 100%, since dispersions containing 99 wt% Drug A have shown marked enhancement of Drug A concentration.

When the concentration-enhancing polymer is HPMCAS, typically 5 to 10 wt% Drug A and 5 to 10 wt%
35 HPMCAS are dissolved either in pure acetone or acetone containing up to 10 wt% water. For example, to form a dispersion of 50% Drug A and 50% HPMCAS, 6.5 wt% Drug A

50190125-031600

39
72

and 6.5 wt% HPMCAS are dissolved in a solvent composed of 95% acetone and 5% water. Thus, the solution composition is 6.5 wt% Drug A, 6.5 wt% HPMCAS, 82.65 wt% acetone and 4.35 wt% water. It was found that Drug A was stable in this solution for up to 7 days' storage at ambient temperatures in a stainless steel container. Solids contents in such solutions have been increased to up to 15 wt% and have been successfully spray-dried with good results.

Other excipients may be added to the spray solution, either co-dissolved in the solvent along with the drug and dispersion polymer or suspended in the solution to form a slurry. Such excipients may include: acids, bases or buffers to modify the ionic state, stability or dissolution properties of the resulting dispersion; fillers, binders, disintegrants or other materials to improve the tableting process or final properties of the tablet such as tablet hardness or friability and the dissolution of the dispersion; antioxidants to improve the dispersion's stability; osmotic agents, including both osmotically effective solutes such as sugars, salts and polyols as well as surfactants, all of which affect the wetting or dissolution rate of the dispersion itself, as well as the dissolution rate of any granules, beads, tablets or capsules into which the dispersion has been incorporated.

In particular, it is desirable to add excipients to the spray solution that will improve the manner in which the dispersion wets, disperses, disintegrates and ultimately dissolves when introduced into an aqueous use environment.

Since Drug A is itself hydrophobic and a number of the concentration-enhancing polymers suitable for forming dispersions show a tendency to agglomerate to form "hydrogel"-type materials in aqueous solutions, addition of hydrophilic materials that swell or dissolve readily in aqueous solution are desirable.

60190125.031600

40
17

Suitable agents to accomplish this goal include
 (1) surfactants such as polyoxamers, sold under trade
 names such as PLURONIC, and polyoxyethylene sorbitan
 fatty acid esters, sold under the trade name TWEEN;

- 5 (2) water-swellaable or water-soluble polymers such as
 methylcellulose, hydroxyethylcellulose,
 hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose,
 crosslinked or uncrosslinked polyvinylpyrrolidone,
 polydextrose, starch glycolate and its salts and
 10 crosslinked or uncrosslinked carboxymethyl cellulose; and
 (3) hydrophilic solutes such as sugars (glucose, sucrose,
 lactose), carboxylic acids (citric acid, tartaric acid)
 or salts (sodium chloride, sodium acetate, sodium
 phosphate).

- 15 The amount of excipient to be added to the
 spray solution can vary widely depending on the type of
 excipient. For example, when a surfactant is added to
 the spray solution, often only a small amount is required
 to be added to positively affect the wetting properties
 20 of the dispersion, typically 0.1 to 5.0 wt% of the solids
 in the spray solution. For water-soluble polymers that
 promote disintegration of tablets or granules, typically
 the amount added makes up 1 to 10 wt% of the solids in
 the spray solution. In the case of hydrophilic solutes,
 25 larger amounts are often required, on the order of up to
 50 wt% of the final dispersion.

- As mentioned above, such excipients may be
 dissolved along with Drug A and one or more
 concentration-enhancing polymers in the spray solvent or
 30 may be suspended in the spray solution. To maximize
 distribution of the excipient throughout the dispersion
 it is often desirable to choose a solvent in which the
 excipient is soluble. For some hydrophilic excipients,
 this may require, for example, adding water or other
 35 solvent to the spray solution to enhance excipient
 solubility.

60190125-031600

12x

In some cases, however, it is preferred that the excipient is only suspended in the spray solution, inasmuch as a homogeneous mixture in the dispersion may adversely affect the physical or chemical stability of Drug A. For example, mixing a large amount of a polymer with a low T_g value into the dispersion may decrease the physical stability of the dispersion by lowering the overall T_g of the dispersion. Generally, it is preferred that the T_g of the composition be greater than the storage temperature of the composition. Thus, preferably the T_g of the composition is greater than about 40°C, more preferably greater than 60°C. When the excipient is suspended in the spray solution it is generally preferred that the excipient particle size be quite small, typically less than 100 μm and preferably less than 20 μm in average size.

Solvents suitable for spray-drying may be essentially any organic compound or mixtures of an organic compound and water in which Drug A and polymer are mutually soluble. Because Drug A has low water solubility, water alone is not a suitable solvent. However, mixtures of water and organic compounds are often suitable. Preferably, the solvent is also relatively volatile with a boiling point of 150°C or less. However, in those cases where the solubility of Drug A in the volatile solvent is low, it may be desirable to include a small amount, say 2 to 25 wt%, of a low volatility solvent such as N-methylpyrrolidone (NMP), dimethylsulfoxide (DMSO) or dimethylacetamide (DMAC) in order to enhance Drug A's solubility in the solvent mixture. Preferred solvents include lower alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, and butanol; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone; esters such as ethyl acetate and propylacetate; and various other solvents such as acetonitrile, methylene chloride, toluene, and 1,1,1-trichloroethane. Especially preferred

601 0125-031600

are methanol, acetone, mixtures of methanol and water, mixtures of acetone with water, and mixtures of methanol and acetone with water. In particular, a mixture of acetone and water with a water content between about 2 and 10 wt% has been found to yield excellent results when the concentration-enhancing polymer is HPMCAS.

The various spray solutions described above can be spray-dried under a wide variety of conditions and yet still yield dispersions with acceptable properties. For example, various types of nozzles can be used to atomize the spray solution, thereby introducing the spray solution into the spray-dry chamber as a collection of fine droplets. Essentially any type of nozzle may be used to spray the solution as long as droplets are formed that are sufficiently small that they are sufficiently dry (due to evaporation of solvent) by the time they impinge on the wall of the spray-drying chamber that they do not stick to or coat the wall.

Although the maximum droplet size varies widely as a function of the size, shape and flow pattern within the spray-dryer, it is generally true that droplets should be less than about 500 μm in diameter when they exit the nozzle. In many cases, spray-drying conditions are chosen that require the droplets be less than about 20 to 50 μm in diameter. One specific type of spray-dryer that has been successfully used to make dispersions of the present invention is the Niro portable Model PSD-1. Three types of nozzles that have successfully been used in this spray-dryer are the "fountain" type (a NIRO #HDO-046E with a NIRO 2.25 mm orifice disc #15633-0225 or a SPRAY SYSTEMS 1/8JN-SS with liquid cap #60150 and air cap #180), the "flat fan" type (SPRAY SYSTEMS 1/8JN-SS with liquid cap #60150 and air cap #189-6-62-160) and the "two-fluid" type (NIRO 2-fluid nozzle, cocurrent, external mix, with a 1.0 mm liquid orifice #15698-0100). When using the "fountain type" nozzle, spray solution is sprayed upward from the bottom

190125-031600

of the spray-drying chamber and drying gas is introduced into the top of the chamber. When using the "flat fan" type or the "two-fluid" type nozzles, the solution is sprayed from the center of the top of the spray-drying chamber and the drying gas is introduced through an annular channel at the top of the chamber that surrounds the nozzle. Multiple nozzles can also be used simultaneously.

The spray solution can be delivered to the spray nozzle or nozzles at a wide range of temperatures and flow rates. Generally, the spray solution temperature can range anywhere from just above the freezing point to about 20°C above the ambient pressure boiling point of the solvent, i.e., by placing the solution under pressure and in some cases even higher. For solutions of Drug A and concentration-enhancing polymer in acetone or an acetone/water mixture, good results can be obtained by spraying a solution at a temperature ranging from about 0° to about 70°C. Typically, solutions are sprayed at a temperature of 10° to 40°C.

Spray solution flow rates to the spray nozzle can vary over a wide range depending on the type of nozzle, spray-dryer size and spray-dry conditions such as the inlet temperature and flow rate of the drying gas. Generally, the energy for evaporation of solvent from the spray solution in a spray-drying process comes primarily from the drying gas. The relationship between the temperature drop of the drying gas and the flow rate of the spray solution is generally linear, i.e., the greater the difference between the temperature of the drying gas from the point at which it enters the drying chamber (T_{in}) to the point at which it exits the drying chamber (T_{out}) or (T_{in} minus T_{out}), the greater is the flow rate of the spray solution.

However, if the liquid spray flow rate is too high, the drying gas will cool to the point that the

0190125-031600

temperature drops significantly below the boiling point of the solvent. When this occurs, solvent evaporation slows to the point that the droplets are not sufficiently dry by the time they impinge on the drying chamber wall to form the desired powdered material. Thus, the liquid spray solution flow rate is preferably sufficiently low that T_{out} is no more than about 30 to 50°C less than the boiling point of the solvent. In addition, to prevent the dispersion components from being exposed to excessive temperatures and resulting discoloration or chemical degradation, the spray solution flow rate is preferably sufficiently high that T_{out} is no more than about 150°C or, when the boiling point of the solvent is 100°C or less, no more than about 120°C.

The drying gas can, in principle, be essentially any gas, but for safety reasons and to minimize undesirable oxidation of Drug A or other materials in the dispersion, an inert gas such as nitrogen, nitrogen-enriched air or argon is utilized. The drying gas is typically introduced into the drying chamber at a temperature between about 60° and 300°C and preferably between about 80° and 240°C. For example, when the spray solution is composed of 7.5 wt% Drug A, 7.5 wt% HPMCAS-MF, 80.75 wt% acetone and 4.25 wt% water, excellent results are obtained when the drying gas inlet temperature is about 100° to about 200°C and the outlet temperature is between about 30° and 80°C.

The solid dispersion made via the spray-drying process described above comprises a fine powder with an average particle size ranging from about 2 to about 50 μm in diameter. The density of such a fine powder can range from about 0.02 to about 0.4 g/cm³. The spray-dried dispersion is separated from the drying gas and collected by any convenient means such as a cyclone or a filter such as a porous screen filter or a bag filter.

Spray-drying may also be combined with other processes in order to form the solid dispersion of Drug

60190125-031600

16/17

A, such as with fluid bed drying and/or vacuum drying and/or wet granulation during or following spray-drying, spray-coating and freeze-drying. When the composition has been formed using a solvent process, the drug/polymer composition can be dried to remove residual solvent. Generally, it is desired that the drying process remove residual solvent in the composition to less than 1 wt%, preferably less than 0.1 wt%. Examples of suitable drying processes include tray drying, fluid bed drying, microwave drying, belt drying, rotary drying, and other drying processes known in the art. See, for example, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy by Lachman, et al. (1986)

In tray drying, the dispersion containing Drug A is spread onto a shallow tray, typically at a depth of about 0.5 to 10 cm, preferably 1 to 4 cm. The tray is then placed into an oven held at a temperature ranging from 25 to 60°C, preferably 30 to 50°C. Air at the temperature of the oven is then circulated through the dryer to remove residual solvent. The drying process can last from 2 to 24 hours, more typically 4 to 16 hours.

In fluid bed drying the composition is added to a chamber and a fluidizing/drying gas is introduced at a rate sufficient to fluidize the composition particles. The temperature of the fluidizing/drying gas generally ranges from 25 to 60°C, preferably 30 to 50°C. A fluid bed drying process typically will last from 0.25 to 8 hours, more typically from 0.5 to 4 hours.

As described below, various types of immediate-, delayed-, controlled- or sustained-release dosage forms can be prepared comprising the above solid dispersions and various other excipients.

60190125-031600

DRUG DISPERSION AND ADDITIONAL
CONCENTRATION-ENHANCING POLYMER

A second aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising any of the above
5 amorphous solid dispersions of Drug A and an additional amount of concentration-enhancing polymer, of the same or a different type from that used to form the dispersion. The composition may be conventional, such as a mixture or blend of the two components or the two components
10 incorporataed into a dosage form. The composition of the two components may also be combined *in situ*, with an amorphous solid dispersion of Drug A and the polymer coming together in the environment of use. The amount of additional concentration-enhancing polymer added to the
15 dispersion may vary widely, from near 0 to 20-fold the mass of Drug A.

A blend or mixture of the two components may be formed in any conventional way, including physical mixing by planetary mixers, vortex blenders, milling, extrusion,
20 trituration, granulation, melt congealing or spray-drying. Such blends or mixtures may be incorporated into any of the dosage forms mentioned herein, and may include any of the additives, excipients or coatings mentioned herein.

The additional concentration-enhancing polymer
25 can also be incorporated as a coating to the dispersion particles, with or without additional excipients, via wet granulation processes such as fluidized bed granulation or by coating in a fluid-bed coating process by coating
30 individual dispersion particles or by coating preformed granules, beads, tablets, or capsules (in which case the polymer may form, e.g., the capsule wall).

The pharmaceutical composition of amorphous solid dispersion of Drug A and additional concentration-
35 enhancing polymer may be effectively achieved *in situ* by coadministration of (1) any of the compositions of amorphous solid dispersions of Drug A mentioned above,

60190125-031600

and (2) additional concentration-enhancing polymer. By "coadministration" is meant delivery of (1) and (2) to an environment of use at substantially the same time or sufficiently close in time to achieve the improvements in bioavailability of Drug A mentioned herein, generally not greater than 60 minutes, preferably not greater than 15 minutes apart. In connection with such co-administration, either or both components may be separately incorporated into a dosage form so as to facilitate the formation of the pharmaceutical composition *in situ*. For example, if the amorphous solid dispersion of Drug A is incorporated into a dosage form, certain cellulosic polymers such as HPMCAS are formable in tablet or capsule form, making co-administration of the two components readily achievable.

AMORPHOUS DRUG AND CONCENTRATION-ENHANCING POLYMER

A third basic form of the pharmaceutical composition of the present invention comprises amorphous Drug A and concentration-enhancing polymer. Just as noted above in connection with the second aspect of the invention, the composition may be conventional, such as a blend or a mixture or in a dosage form, or may be effectively formed in the environment of use, *i.e.*, *in situ*, with one, or both, of the two components incorporated into a dosage form prior to co-administration. The concentration-enhancing polymer may also be incorporated as a coating in any of the ways mentioned in connection with the second aspect of the invention.

Amorphous forms of Drug A include both (1) substantially amorphous materials composed of Drug A alone; and (2) substantially amorphous materials composed of Drug A and one or more excipients other than concentration-enhancing polymer. This second type of amorphous form of Drug A can, for example, be a solid

60190125-031600

29/2

amorphous dispersion of Drug A in a material other than the concentration-enhancing polymer.

When the amorphous form of Drug A is composed of Drug A alone, it may be prepared by any known method for rendering materials amorphous that are crystalline in their lowest energy, equilibrium state. Such methods include (1) solvent processing, where Drug A is dissolved in a solvent and then solidified by removal of solvent by evaporation or precipitation in a non-solvent; (2) thermal processing, wherein Drug A is melted and then cooled; (3) mechanical processing, wherein Drug A is rendered amorphous by mechanical energy; and (4) combinations of (1) to (3).

Any of the processes previously listed as appropriate for forming dispersions may be used to form amorphous Drug A. In particular, amorphous Drug A may be made by dissolving in a solvent such as acetone or methanol and spray-drying in generally the same manner in which is described above for making dispersions of Drug A in concentration-enhancing polymer. Amorphous Drug A may also be made, for example, by feeding crystalline Drug A to a melt congeal apparatus such as that disclosed in U.S. Patent Nos. 5,183,493 or 5,549,917 such that droplets of molten Drug A are formed and then cooled by a cooling gas to form amorphous particles of Drug A ranging from about 1 to about 500 μm in diameter and preferably about 10 to 300 μm in diameter.

Amorphous Drug A alone (with no excipients) can be characterized by thermal analysis via DSC. When a sample of dry amorphous Drug A alone is subjected to DSC analysis at a scan rate of about 10°C per minute, the sample generally shows a glass transition temperature (T_g) of about 90° to 100°C and an exothermic peak due to the crystallization of Drug A of about 170° to 190°C. At even higher temperatures the DSC scan shows crystallized Drug A melting (an endotherm) at about 238°C. When amorphous Drug A alone is exposed to humidity it absorbs

60190125-031600

87

water, leading to a decrease in the observed T_g and crystallization temperatures. For example, amorphous state Drug A alone equilibrated with 25% relative humidity at about 20 to 25°C shows a T_g of about 60° to 90°C and a crystallization exotherm at about 160° to 180°C. The relative high values of the T_g and crystallization temperatures for amorphous state Drug A are an indication that the amorphous state is particularly stable, allowing Drug A to be formulated as the amorphous state.

The amorphous nature of Drug A can also be verified by Powder X-ray Diffraction (PXRD) analysis which generally should show diffuse scattering bands rather than sharp scattering lines due to the presence of crystalline Drug A. Generally, a major portion of Drug A is amorphous, meaning that at least 60% of Drug A is in the amorphous form. Preferably, amorphous Drug A should be substantially all in the amorphous state, meaning that 25 wt% or less of Drug A is in a crystalline state and preferably essentially all of Drug A is in the amorphous state, meaning that less than 10 wt% of Drug A is in a crystalline state, all as evidenced by DSC or PXRD analysis.

Alternatively, amorphous state Drug A may be a substantially amorphous material composed of Drug A and one or more excipients other than a concentration-enhancing polymer. For example, to promote the physical or chemical stability of amorphous state Drug A or to facilitate the incorporation of amorphous state Drug A into the various types of dosage forms disclosed herein, a dispersion of Drug A in one or more excipients may be formed in much the same manner that dispersions of Drug A in a concentration-enhancing polymer are formed, as described above.

For example, a dispersion of Drug A in a matrix comprising any of a wide variety of material such as citric acid, a sugar such as sucrose, lactose, or

60190125-031600

61Z

polydextrose, a lipid or a wax such as a fatty acid ester of glycerol, may be made by subjecting a solid or molten feed to a melt congeal process as described above for making amorphous Drug A alone. The resulting material
5 may be a solid solution of Drug A in the dispersion matrix material or Drug A and the excipients may separate into different phases as long as Drug A is substantially in the amorphous state.

Exemplary melt congeal processes and excipients
10 are described in U.S. Patent No. 5,183,493, the disclosure of which is incorporated herein by reference; this patent describes the formation of beads by coagulation of molten droplets from a liquid feed. Another suitable melt congeal or "flash flow" process
15 applies heat or a shear force or both to a solid feed so as to temporarily liquify part or all of the feed. See U.S. Patent Nos. 5,849,223, 5,549,917, 5,236,734 and 5,238,696, the disclosures of all of which are incorporated herein by reference.

20 Although in some cases such melt congeal processes can be operated so that primarily the excipients melt so as to entrap or coat crystalline Drug A by the excipients, in the context of this invention, such processes should be conducted so that
25 Drug A present in the resulting particulates is substantially amorphous. This condition implies that the mixture of Drug A and excipients reach, at least temporarily, a condition of temperature and shear such that crystalline Drug A melts or dissolves in the molten
30 excipients. Appropriate excipients to use in such processes generally include any pharmaceutically approved material that has a melting point between about 40°C and 250°C. Exemplary excipients include fats such as the hydrogenated or partially hydrogenated versions of
35 vegetable oils such as cotton seed, palm, or soybean oils; mono-, di-, and tri-glycerides of fatty acids; propylene glycol or ethylene glycol mono- and di-esters

5 1 0125-031600

S2 X

of fats and fatty acids; waxes; and long chain alcohols. It should also be noted that other excipients may be added to the melt congeal-processed mixture that may improve processing, stability or dissolution, such as
5 surfactants, emulsifiers, solvents or aqueous-soluble polymers.

The amorphous state Drug A material is then combined with a sufficient amount of concentration-enhancing polymer to meet one or more of the *in vitro* or
10 *in vivo* performance requirements to form the compositions of the invention. Generally, the amount of concentration-enhancing polymer combined with amorphous state Drug A is from about half up to about 20-fold the mass of Drug A. Amorphous state Drug A and the
15 concentration-enhancing polymer may be combined in any way that achieves at least one of the following objectives: (1) Drug A and the concentration-enhancing polymer are both dissolved in an aqueous environment of use (such as an *in vitro* test media or the fluids in the
20 GI tract of a mammal) sufficiently to meet the solubility criteria of the present invention; or (2) a relative bioavailability of Drug A is achieved that is at least 1.25 compared to a control of amorphous Drug A alone (*i.e.*, in the absence of concentration-enhancing
25 polymer).

Compositions can be simple physical mixtures of amorphous state Drug A and one or more concentration-enhancing polymers, or can be formed in a granulation process, or the concentration-enhancing polymer can be
30 applied from a solution as a coating to a powder, to granules, to capsules or to tablets containing the amorphous state Drug A.

For example, blends may be formed in any conventional way such as by blending the dry ingredients
35 including the amorphous state Drug A, one or more concentration-enhancing polymers, and any other

501 0125-031600

80/2

excipients appropriate to forming the desired dosage form using V-blenders, planetary mixers, vortex blenders, mills, extruders such as twin-screen extruders and trituration processes. The ingredients can be combined
5 in granulation processes utilizing mechanical energy, such as ball mills or roller compactors. They may also be combined using wet granulation methods in high-shear granulators or fluid bed granulators wherein a solvent or wetting agent is added to the ingredients or the
10 concentration-enhancing polymer may be dissolved in a solvent and used as a granulating fluid. The concentration-enhancing polymer may be added as a coating to tablets preformed by a compression process from a mixture containing the amorphous state Drug A, the
15 coating taking place in a spray-coating process using, for example, a pan coater or a fluidized-bed coater.

Post-Fabrication Processing

Once any of the foregoing drug/polymer
20 compositions has been formed, several processing operations can be used to facilitate incorporation of the composition into a dosage form. These processing operations include drying, granulation, and milling.

The drug/polymer composition may be granulated
25 to increase particle size and improve handling of the composition while forming a suitable dosage form. Preferably, the average size of the granules will range from 50 to 1000 μm . Such granulation processes may be performed before or after the composition is dried, as
30 described above. Dry or wet granulation processes can be used for this purpose. An example of a dry granulation process is roller compaction. Wet granulation processes can include so-called low shear and high shear granulation, as well as fluid bed granulation.

35 When the drug/polymer composition is made using a mixing or blending process, the granulation process can occur in the same equipment used to form the blend. High

50190125-031600

S4 X

shear or high speed mixers/granulators are routinely used for processing pharmaceutical compositions. In these processes, a granulation fluid is mixed with the composition after the dry components have been blended to aid in the formation of the granulated composition. Examples of granulation fluids include water, ethanol, isopropyl alcohol, n-propanol, the various isomers of butanol, and mixtures thereof.

If a wet granulation process is used, the granulated composition is often dried prior to further processing. Examples of suitable drying processes to be used in connection with wet granulation are the same as those described above. Where the drug/polymer composition is made by a solvent process, the composition can be granulated prior to removal of residual solvent. During the drying process, residual solvent and granulation fluid are concurrently removed from the composition.

Once the composition has been granulated, it may then be milled to achieve the particle size required for the specific dosage form. Examples of suitable processes for milling the composition include hammer milling, ball milling, fluid-energy milling, roller milling, cutting milling, and other milling processes known in the art.

When the drug/polymer composition is made by a spray-drying process, the spray-drying and fluid bed drying processes can be performed in the same piece of equipment. Here, the spray-dried particles formed in the spray-drying chamber can be directed to a second chamber where a fluidizing/drying gas is added to fluidize the particles and remove residual solvent. Alternatively, the particles from the spray-drying chamber can be continuously fed to a continuous dryer, such as a belt dryer or rotary drum dryer. Such "hybrid" systems have the advantage of allowing the spray-drying process to be optimized for its concentration-enhancing properties, as

0190125-031600

well as for density and particle size, rather than merely for solvent removal, with solvent removal taking place in the fluid bed drying chamber or the continuous drying process.

5 In other embodiments when the drug/polymer composition is made by a spray-drying process, the spray-dried particles formed in the spray-drying chamber can be directed to a second chamber where a wet, fluidized bed granulation process can be performed. Here, a
10 granulation fluid is sprayed into the granulation chamber to increase the density and particle size of the spray-dried dispersion. This process also has the advantage of allowing the spray-drying process to be optimized for its concentration-enhancement properties as well as for
15 residual solvent removal and therefore for stability of the dispersion. The granulation process can then be used to obtain a composition with the desired density and particle size.

20 In yet another embodiment when the drug/polymer composition is made by a spray-drying process, the spray-dryer can be equipped with both a granulation chamber and a fluid bed drying chamber, such that formation of the spray-dried dispersion, granulation, and drying can all be achieved in a single apparatus.

25 Alternatively, granulation can be achieved within the spray-drying chamber by spraying a second granulating fluid into the chamber simultaneously with the spray-drying process.

30 Incorporation Into Immediate Release Dosage Forms

The three basic types of pharmaceutical compositions of the invention may be used to formulate any conventional known dosage form. In general, many conventional materials and procedures for formulation and
35 preparation of oral dosage forms of drugs may be used by simply substituting the compositions of this invention

60190125-031600

5/2

56 2

for the drug or active agent that is to be dispensed from the known dosage form.

Thus, (1) solid amorphous dispersions of Drug A in one or more concentration-enhancing polymers; (2) the
5 dispersion of (1) plus additional concentration-enhancing polymer; and (3) compositions of an amorphous state form of Drug A and one or more concentration-enhancing polymers may all be formulated into a wide range of immediate release dosage forms, including the following:
10 (A) tablets, (B) multiparticulates, (C) oral suspensions, and (D) capsules. In some cases, formulations may constitute a combination of such dosage forms. For example, one or more types of multiparticulates or a suspension may be formed and then incorporated into a
15 capsule or simply be packaged as an OPC or a sachet, as explained below.

(A) Tablets

Tablets are generally formed by blending the
20 compositions of this invention with appropriate excipients and then compressing the powder to form tablets using any of a wide variety of presses used in the fabrication of pharmaceutical dosage forms. Often it is desirable to granulate the compositions themselves,
25 with or without the addition of excipients prior to compression. For example, the dispersions or mixtures that constitute the compositions of this invention may be granulated by mechanical means by, for example, roller compaction or "slugging," followed by milling to form
30 granules. The granules typically have improved flow, handling, blending and compression properties relative to the ungranulated materials. In addition, improved wetting, disintegrating, dispersing and dissolution properties may be obtained by the inclusion of excipients
35 in addition to the compositions themselves.

Alternatively, when the compositions consist of two separate materials, such as amorphous state Drug A

60190125-031600

STX

and one or more concentration-enhancing polymers, one component, such as the amorphous state Drug A, may be granulated alone or as a blend with the appropriate excipients, and the second component, in this case at least one concentration-enhancing polymer, may be added in a variety of ways including: (1) dissolving or suspending in the granulating solvent followed by any known wet granulating process such as high-shear granulation or fluid-bed granulation; (2) mixing with the amorphous state Drug A containing granules prior to compression; (3) dissolving or suspending the concentration-enhancing polymer(s) in a solvent and coating the granules prior to compression; and (4) first forming a tablet by compression of the amorphous state Drug A and other excipients, with or without granulation, followed by coating the tablets with concentration-enhancing polymer(s) using a solution or suspension of the polymer(s) in a solvent.

Excipients that may be included in the immediate-release dosage forms include any of those known in the pharmaceutical arts and include surfactants, pH modifiers, matrix materials, complexing agents, solubilizers, fillers, disintegrating agents (disintegrants), binders, or lubricants.

One very useful class of excipients is surfactants, preferably present from 0 to 10 wt%. Suitable surfactants include fatty acid and alkyl sulfonates; commercial surfactants such as benzalkonium chloride (HYAMINE® 1622, available from Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); dioctyl sodium sulfo succinate (DOCUSATE SODIUM, available from Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (TWEEN®, available from ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20, available from Lipochem Inc., Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0, available from Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); and natural surfactants such as sodium taurocholic acid,

0190125-031600

1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, lecithin, and other phospholipids and mono- and diglycerides. Such materials can advantageously be employed to increase the rate of dissolution by, for example, facilitating wetting, or otherwise increase the C_{∞} attained.

Addition of pH modifiers such as acids, bases, or buffers may also be beneficial in an amount of from 0 to 10 wt%. Such pH modifiers retard the dissolution of the pharmaceutical composition (e.g., acids such as citric acid or succinic acid when the dispersion polymer is anionic) or, alternatively, enhance the rate of dissolution of the pharmaceutical composition (e.g., bases such as sodium acetate or amines). In the case of dispersions of Drug A, addition of conventional matrix materials, surfactants, fillers, disintegrants, or binders may be added as part of the dispersion itself, added by granulation via wet or mechanical or other means. When such additives are included as part of the dispersion itself, they may be mixed with drug and polymer(s) in the spray-drying solvent, and may or may not dissolve along with the drug and polymer(s) prior to forming the dispersion by spray-drying.

Other conventional formulation excipients may be employed in the compositions of this invention, including those excipients well-known in the art (e.g., as described in *Remington's Pharmaceutical Sciences* (16th ed. 1980). Generally, excipients such as fillers, disintegrating agents, pigments, binders, lubricants, flavorants, and so forth may be used for customary purposes and in typical amounts without adversely affecting the properties of the compositions. These excipients may be utilized after the drug/polymer composition has been formed, in order to formulate the composition into tablets, capsules, suspensions, powders

50190125-031600

89
2

for suspension, creams, transdermal patches, and the like.

Examples of other matrix materials, fillers, or diluents include lactose, mannitol, xylitol, microcrystalline cellulose, calcium diphosphate, starch, polyoxamers such as polyethylene oxide, and hydroxypropyl methyl cellulose.

Examples of surface active agents include sodium lauryl sulfate and polysorbate 80.

Examples of drug complexing agents or solubilizers include the polyethylene glycols, caffeine, xanthene, gentisic acid and cyclodextrins.

Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium alginate, carboxy methyl cellulose sodium, methyl cellulose, and croscarmellose sodium.

Examples of tablet binders include methyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, and gums such as guar gum, and tragacanth.

Examples of lubricants include magnesium stearate and calcium stearate.

The following are exemplary methods for forming immediate release tablets of the present invention for compositions consisting of amorphous solid dispersions of from 10 to 60 wt% Drug A in a concentration-enhancing polymer such as HPMCAS, formed by a spray-drying process. In one method, the solid dispersion alone is first granulated by roller compacting at a roller pressure of about 30 Kgf/cm² and then the resulting "ribbon" is ground in a Comill mill. A mean particle size of 130 μ m is obtained using a power setting of about 2 to 6 and a screen size of 032R to 055R. The resulting material is then blended with microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate. The amounts of each ingredient may vary depending on the amount of Drug A desired in the final tablet. However, generally the solid dispersion should comprise about 10 to about 70 wt% of the blend, magnesium stearate about

60190125-031600

0.2 to about 2.0 wt%, croscarmellose sodium about 1.0 to about 10.0 wt%, with microcrystalline cellulose making up the balance of the blend. The blends are then compressed into tablets weighing from about 200 to 800 mg on a
5 tablet press such as a Kilian T-100. Compression force is generally adjusted to achieve a tablet hardness of about 5 to 20 kP.

Alternatively, the excipients and dispersion may first be blended in, for example, a V-blender
10 followed by the formation of granules by roller compaction of the blend followed by milling to a mean granule size of about 100 μ m to 300 μ m. It is often desirable to add only the minimum amount of lubricant (magnesium stearate) to the blend prior to roller
15 compaction so as to prevent the blend from sticking to the rollers, typically only 0.1 to 0.4 wt%. The remaining lubricant is blended with the granulated material just prior to tableting.

Of course, other choices of excipients and
20 processes as are known in the pharmaceutical arts and are described briefly above may be substituted for the exemplary tablets and process described above.

(B) Multiparticulates

25 Multiparticulates generally refer to dosage forms that comprise a multiplicity of particles that may range in size from about 10 μ m to about 2 mm, more typically about 100 μ m to 1 mm in diameter. Such
30 multiparticulates may be packaged, for example, in a capsule such as a soft gelatin capsule or a capsule formed from an aqueous-soluble polymer such as HPMC, HPMCAS or starch or they may be dosed as a suspension or slurry in a liquid or combined with food. Such
35 particulates may be made by any known process such as wet and dry granulation processes or melt congeal processes such as those previously described for forming amorphous state Drug A. For example, Drug A and a glyceride such

617

as hydrogenated vegetable oil, a vegetable or synthetic fat or a wax such a paraffin may be blended and fed to a melt congeal process as a solid or liquid, followed by cooling to form beads comprised of amorphous Drug A and the excipient.

The so-formed beads may then be blended with one or more concentration-enhancing polymers with or without additional excipients to form a multiparticulate dosage form. Alternatively, a high melting point concentration-enhancing polymer such as HPMCAS may be blended with Drug A and the fat or wax fed as a solid blend to a melt congeal process or the blend may be heated such that Drug A and the fat or wax melt to form a slurry of concentration-enhancing polymer particles in molten Drug A and fat or wax. The resulting material comprises beads or particles consisting of an amorphous dispersion of Drug A in the fat or wax with concentration-enhancing polymer particles trapped therein. Alternatively, a dispersion of Drug A in a concentration-enhancing polymer may be blended with a fat or wax and then fed to a melt congeal process as a solid or a slurry of the dispersion in the molten fat or wax. Such processing yields particles or beads consisting of particles of dispersion trapped in the solidified fat or wax matrix.

Similar multiparticulate dosage forms may be made with the various compositions of this invention but using excipients suited to the bead-forming or granule-forming process chosen. For example, when granules are formed by extrusion/spheronization processes the dispersion or other composition may be blended with, for example, microcrystalline cellulose or other cellulosic polymer to aid in processing.

In any case, the resulting particles may themselves constitute the multiparticulate dosage form or they may be coated by various film-forming materials such as enteric polymers or water-swellaable or water-soluble

0190125-031600

polymers, or they may be combined with other excipients or vehicles to aid in dosing to patients.

(C) Oral Suspensions

5 The compositions of the present invention may
be formulated in various forms such that they are
delivered as a suspension of particles in a liquid
vehicle. Such suspensions may be formulated as a liquid
or paste at the time of manufacture, or they may be
10 formulated as a dry powder with a liquid, typically
water, added at a later time but prior to oral
administration. Such powders that are constituted into a
suspension are often termed sachets or oral powder for
constitution (OPC) formulations. Such dosage forms can
15 be formulated and reconstituted via any known procedure.
The simplest approach is to formulate the dosage form as
a dry powder that is reconstituted by simply adding water
and agitating. Alternatively, the dosage form may be
formulated as a liquid and a dry powder that are combined
20 and agitated to form the oral suspension. In yet another
embodiment, the dosage form can be formulated as two
powders which are reconstituted by first adding water to
one powder to form a solution to which the second powder
is combined with agitation to form the suspension.

25 Generally, it is preferred that the dispersion
of Drug A or amorphous form of Drug A be formulated for
long-term storage in the dry state as this promotes the
chemical and physical stability of Drug A. Various
excipients and additives are combined with the
30 compositions of the present invention to form the dosage
form. For example, it may be desirable to add some or
all of the following: preservatives such as sulfites (an
antioxidant), benzalkonium chloride, methyl paraben,
propyl paraben, benzyl alcohol or sodium benzoate;
35 suspending agents or thickeners such as xanthan gum,
starch, guar gum, sodium alginate, carboxymethyl
cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methyl

60190125-031600

63 76

cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyacrylic acid, silica gel, aluminum silicate, magnesium silicate, or titanium dioxide; anticaking agents or fillers such as silicon oxide, or lactose; flavorants such as natural or artificial flavors; sweeteners such as sugars such as sucrose, lactose, or sorbitol as well as artificial sweeteners such as aspartame or saccharin; wetting agents or surfactants such as various grades of polysorbate, docusate sodium, or sodium lauryl sulfate; solubilizers such as ethanol propylene glycol or polyethylene glycol; coloring agents such as FD and C Red No. 3 or FD and C Blue No. 1; and pH modifiers or buffers such as carboxylic acids (including citric acid, ascorbic acid, lactic acid, and succinic acid), various salts of carboxylic acids, amino acids such as glycine or alanine, various phosphate, sulfate and carbonate salts such as trisodium phosphate, sodium bicarbonate or potassium bisulfate, and bases such as amino glucose or triethanol amine.

A preferred additive to such formulations is additional concentration enhancing polymer which may act as a thickener or suspending agent as well as to enhance the concentration of Drug A in the environment of use and may also act to prevent or retard precipitation or crystallization of Drug A from solution. Such preferred additives are hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and hydroxypropyl methyl cellulose. In particular, the salts of carboxylic acid functional polymers such as cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, and carboxymethyl cellulose are useful in this regard. Such polymers may be added in their salt forms or the salt form may be formed in situ during reconstitution by adding a base such as trisodium phosphate and the acid form of such polymers.

Exemplary oral powders for constitution can be prepared by combining the compositions of the present

0190125-031600

64

invention with a surfactant, a solubilizer, and a suspending agent by dry blending. For example, 1.2 g of a solid amorphous dispersion comprising, for example, 25 wt% Drug A and 75 wt% HPMCAS-MF, is combined with 0.15 g polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (solid under the name Tween 80), and 2.70 g polyethylene glycol 3350. The solid mixture is constituted as a suspension by addition of 27.15 g of water followed by agitation. Alternatively, an aqueous solution of 0.5 wt% TWEEN 80 and 9.0% polyethylene glycol 3350 can first be formed and then 30 ml of the solution added to 1.2 g of solid amorphous dispersion comprising, for example, 25 wt% Drug A and 75 wt% HPMCAS-MF, in a vial. The capped vial is then shaken vigorously to form the suspension and then dosed orally to a mammal. In some cases it may be desirable to add from 0.2 to 2.0 g of additional concentration enhancing polymer such as HPMCAS-MF or HPMC or CAP to the formulation to further enhance the concentration of Drug A in the environment of use and, in turn, the bioavailability of Drug A. In some cases, it also may be desirable to add an acid or base to the formulation to retard or enhance dissolution of the concentration-enhancing polymer. In addition, it is often desirable to add up to 10 wt% of sucrose or sorbitol as a sweetener or, alternatively, an appropriate amount of an artificial sweetener such as aspartame, as well as a flavoring agent.

Although such oral suspension formulations are generally immediate release in nature, the release of Drug A can be delayed or sustained by modification of the formulation by, for example, processing the above ingredients to form granules that slowly dissolve or erode in the environment of use. For example, by increasing the level of enteric polymer such as HPMCAS, HPMCP, CAP, or CAT in the granules, the release of Drug A may be delayed for from 15 minutes up to several hours. Addition of water insoluble polymers or fats, waxes, oils

50190125-031600

or other compounds to the granules may further slow the dissolution of Drug A thereby obtaining a sustained release dosage form.

Such granules can be obtained by any known method such as those previously mentioned such as low-shear granulation, high-shear granulation, fluidized-bed granulation, melt-congeal processing, and roller compaction followed by milling. The delay- or sustained-release ingredients may be blended throughout the granules or added as a coating.

(D) Capsules

The compositions of the present invention may be delivered in the form of capsules filled with a fluid suspension or a dry powder. The powder may be a simple physical mixture of the composition, and appropriate excipients or all or a portion of the ingredients may be formed into granules or beads by any of the aforementioned granule-forming processes. The mixed ingredients are generally filled by conventional methods into two-part capsules formed from any pharmaceutically acceptable aqueous-soluble or erodible polymer. Exemplary materials for forming such capsule walls are gelatin, starch, methyl cellulose, poly vinyl alcohol, denatured gelatins, HPMC and HPMCAS. Minor amount of materials such as plasticizers, preservatives, opaquing agents, and dyes may be added as well.

Powders or granules are filled into one piece of the two-piece capsules (the body), and then the second piece, the cap, is put in place to seal the powder or granules in the capsule. Ingredients similar to those described above are often used in capsules except that thickeners or suspending agent are usually unnecessary and glidants or lubricants are often added to aid in filling and to prevent agglomeration of the capsule contents. Exemplary glidants or lubricants are glycol

60190125-031600

esters, silicones, silicon dioxide, stearic acid, stearic acid salts (e.g., magnesium stearate), and talc.

Controlled Release Dosage Forms

5 The compositions of the present invention may
be used in many types of controlled release dosage forms,
including those that provide delayed-release and
sustained release of the composition. In one embodiment,
the controlled release dosage form is one of the
10 immediate release dosage forms described above, but
coated with a suitable coating that controls the release
of the composition from the dosage form. In another
embodiment, dosage forms must be specifically formulated
for controlled release of the composition. These
15 controlled release dosage forms are described below.

Delayed Release Dosage Forms

 The dosage compositions of the present
invention may also be overcoated with one or more pH-
20 sensitive coating compositions, commonly referred to in
the art as "enteric" and "quasi-enteric" coatings,
according to conventional procedures in order to delay
the release of drug. Suitable pH-sensitive polymers
include those which are relatively insoluble and
25 impermeable at the pH of the stomach, but which are more
soluble or disintegrable or permeable at the pH of the
small intestine and colon. Such pH-sensitive polymers
include polyacrylamides, phthalate derivatives such as
acid phthalate of carbohydrates, amylose acetate
30 phthalate, cellulose acetate phthalate (CAP), other
cellulose ester phthalates, cellulose ether phthalates,
hydroxypropylcellulose phthalate (HPCP),
hydroxypropylethylcellulose phthalate (HP₂CP),
hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP), HPMCAS,
35 methylcellulose phthalate (MCP), polyvinyl acetate
phthalate (PVAcP), polyvinyl acetate hydrogen phthalate,
sodium CAP, starch acid phthalate, cellulose acetate

50190125-031600

trimellitate (CAT), styrene-maleic acid dibutyl phthalate copolymer, styrene-maleic acid/polyvinylacetate phthalate copolymer, styrene and maleic acid copolymers, polyacrylic acid derivatives such as acrylic acid and acrylic ester copolymers, polymethacrylic acid and esters thereof, polyacrylic and methacrylic acid copolymers, shellac, and vinyl acetate and crotonic acid copolymers.

Preferred pH-sensitive polymers include shellac; phthalate derivatives; CAT; polyacrylic acid derivatives, particularly copolymers comprising acrylic acid and at least one acrylic acid ester; polymethyl methacrylate blended with acrylic acid and acrylic ester copolymers; and vinyl acetate and crotonic acid copolymers.

A particularly preferred group of pH-sensitive polymers includes CAP, PVAcP, HPMCP, HPMCAS, anionic acrylic copolymers of methacrylic acid and methylmethacrylate, and osmopolymers comprising acrylic acid and at least one acrylic acid ester.

It should be noted that many of the pH-sensitive polymers are also concentration-enhancing polymers, and so may be used to both enhance bioavailability and delay the release of Drug A.

To apply the pH-sensitive coating to the compositions of the present invention, the pH-sensitive polymer is first dissolved in a suitable solvent to form a coating solution. Useful solvents for this purpose include ketones, such as acetone; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropyl alcohol, n-propyl alcohol, and the various isomers of butanol; chlorinated hydrocarbons, such as methylene chloride; water; and mixtures of these solvents. The polymer may also be suspended in the solvent.

The coating solution may also contain one or more plasticizers, such as polyethylene glycols, triethyl citrate, propylene glycols, diethyl phthalate, dibutyl phthalate, castor oil, triacetin, and others known in the

50190125-031600

G2
722

art. The coating solution may also contain one or more emulsifiers, such as polysorbate-80.

Coating is conducted in conventional fashion, typically by dipping, spray-coating, or pan-coating.

5 When coating tablets or capsules containing the composition of the present invention, the coating is preferably applied using a pan coater. When coating multiparticulates containing the compositions of the present invention, the coating is preferably applied
10 using a fluidized-bed coater. The compositions of the present invention may also be coated by first granulating the composition using the methods described above, and then coating the granules in a fluidized-bed coater. The coated granules may then be incorporated into the dosage forms described above for immediate release.

In addition to the pH-sensitive polymers listed above, delayed release coatings may consist of a mixture or blend of two or more pH-sensitive polymers or may consist of a mixture of one or more pH-sensitive polymers
20 and one or more non-pH-sensitive polymers. Addition of a non-pH-sensitive polymer to the pH-sensitive polymer is useful in modulating the duration of the delay or rate of release of drug from the granule, bead or tablet. For example, the delay can be lengthened by blending an
25 aqueous-insoluble polymer with the pH-sensitive polymers, while the delay can be shortened by blending a water-soluble polymer with the pH-sensitive polymers. Preferred non-pH-sensitive aqueous-insoluble polymers include cellulose esters, cellulose ethers,
30 polyacrylates, polyamides, polyesters, and vinyl polymers. Preferred non-pH-sensitive aqueous-soluble polymers include hydroxyalkyl-substituted cellulose such as HPC, HEC and HPMC, PVA, PEG, PEO, PEG/PPG copolymers, and aqueous-soluble polyamides,
35 polysaccharides, and polyacrylates. Various additives may be included in such coatings, including emulsifiers, plasticizers, surfactants, fillers and buffers.

60190125.031600

68
A

69/7

Incorporation into Erodible Matrix

The pharmaceutical compositions of Drug A may be formed into a dosage form specifically designed to provide controlled release of Drug A by an erosion or diffusion mechanism, the composition in turn being incorporated into an erodible polymeric matrix. By an "erodible" matrix is meant water-erodible or water-swella-
5 ble or water-soluble in the sense of being either erodible or swella-
10 ble or dissolvable in an aqueous environment or requiring the presence of an acid or base to ionize the polymeric matrix sufficiently to cause erosion or dissolution. The form of the device may be any known conventional form, including a tablet, a capsule, a caplet, a bead, a multiparticulate, a powder
15 or combinations thereof, all as set forth in greater detail in commonly assigned and copending Application Serial No. 09/495,059, filed January 31, 2000 and claiming the priority of Provisional Application Serial No. 60/119,400 filed February 10, 1999, the pertinent
20 disclosure of which is incorporated herein by reference.

The drug may be delivered either in the form of a gel or a suspension of solids in water or primarily as a solution of Drug A, to the extent dissolution has taken place prior to erosion. While not wishing to be bound by
25 any particular theory of delivery mechanism, the delivery is believed to take place by any one or more of the following mechanisms: (1) dissolution of the Drug A composition in the dosage form prior to erosion, coupled with diffusion from the dosage form, either directly or
30 through a coating; (2) dissolution of the Drug A composition as the matrix erodes, with delivery primarily as a solution; or (3) delivery as a solid suspension as the matrix erodes, followed by dissolution in the GI tract.

35 Both the Drug A composition of the present invention and the erodible matrix component may contain osmagens, osmopolymers, solubility-enhancing agents and

0190125-031600

excipients. In addition, delayed or sustained release features may be added by coating the dosage form with controlled release coating formulations known in the art.

The erodible polymeric matrix into which the composition is incorporated may generally be described as a set of excipients that are mixed with the composition following its formation that, when contacted with the aqueous environment of use imbibes water and forms a water-swollen gel or "matrix" that entraps the composition. The water-swollen matrix gradually erodes, swells, disintegrates or dissolves in the environment of use, thereby controlling the release of drug to the environment of use. A key ingredient of this water-swollen matrix is the water-swellaable, erodible, or soluble polymer which may generally be described as an osmopolymer, a hydrogel or a water-swellaable polymer. Such polymers may be linear, branched, or crosslinked. They may be homopolymers or copolymers. They may be synthetic polymers derived from vinyl, acrylate, methacrylate, urethane, ester and oxide monomers.

Such materials include naturally occurring polysaccharides such as chitin, chitosan, dextran and pullulan; agar; gum agar, gum arabic, gum karaya, locust bean gum, gum tragacanth, carrageenans, gum ghatti, guar gum, xanthan gum and scleroglucan; starches such as dextrin and maltodextrin; hydrophilic colloids such as pectin; phosphatides such as lecithin; alginates such as ammonia alginate, sodium, potassium or calcium alginate, propylene glycol alginate; gelatin; collagen; and cellulose.

A preferred class of cellulose for the erodible matrix comprises aqueous-soluble and aqueous-erodible cellulose such as ethyl cellulose (EC), methyl ethyl cellulose (MEC), carboxy methyl cellulose (CMC), carboxy methyl ethyl cellulose (CMEC), hydroxy ethyl cellulose (HEC), hydroxy propyl cellulose (HPC), cellulose acetate (CA), cellulose propionate (CP),

501 0125-031500

cellulose butyrate (CB), CAB, CAP, CAT, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, and ethylhydroxy ethylcellulose (EHEC).

A particularly preferred class of such cellulosics

comprises various grades of low viscosity (MW $\leq 50,000$

5 daltons) and high viscosity (MW $\geq 50,000$ daltons) HPMC.

Commercially available low viscosity HPMC polymers

include the Dow METHOCEL™ series E5, E15LV, E50LV and

K100LY, while high viscosity HPMC polymers include E4MCR,

E10MCR, K4M, K15M and K100M; especially preferred in this

10 group are the METHOCEL™ K series. Other commercially

available types of HPMC include the Shinetsu METOLOSE

90SH series.

Another useful class of erodible matrix

material comprises polyoxamers including polyethylene

15 oxide (PEO), polypropylene oxide (PPO), PEG, PPG, PEG/PPG

copolymers, block and random copolymers of ethylene oxide and propylene oxide. Examples of commercial grades of

such materials are the polyoxamers sold by BASF

Corporation of Parsippany, New Jersey under the names

20 LUTROL and PLURONIC; and those polyethylene glycols and

polyethylene oxides sold under the names POLYOX and

MACROGEL. A particularly useful family of polymers in

this class are the polyoxyethylenes having an average MW

ranging from 50,000 to 6,000,000 daltons sold under the

25 name POLYOX by Union Carbide of Danbury, Connecticut.

Other materials useful as the erodible matrix

material include, but are not limited to polyvinyl

pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate,

glycerol fatty acid esters, polyacrylamide, polyacrylic

30 acid, copolymers of ethacrylic acid or methacrylic acid

(EUDRAGIT™) and other acrylic acid derivatives such as

homopolymers and copolymers of butylmethacrylate,

methylemethacrylate, ethylemethacrylate, ethylacrylate,

(2-dimethylaminoethyl)methacrylate, and

35 (trimethylaminoethyl) methacrylate chloride.

The erodible matrix polymer may contain a wide

variety of the same types of additives and excipients

60190125-031600

known in the pharmaceutical arts and discussed above, including osmopolymers, osmagens, solubility-enhancing or -retarding agents and excipients that promote stability or processing of the dosage form. The erodible matrix
5 may also be overcoated with one or more pH-sensitive "enteric" or "quasi-enteric" coatings of the types discussed above so as to delay the release of Drug A.

Controlled Release by Extrusion

10 Controlled release "extrusion" delivery dosage forms of the Drug A compositions of the present invention may be formed, said forms having two components: (1) a core containing an osmotic agent and Drug A composition; and (2) a non-dissolving and non-eroding coating
15 surrounding the core, the coating controlling the influx of water to the core from an aqueous environment of use so as to cause drug release by extrusion of some or all of the core to the environment of use, all as set forth in greater detail in commonly assigned and copending
20 Application Serial No. 09/495,061 filed January 31, 2000, and claiming the priority of Provisional Application Serial No. 60/119,406 filed February 10, 1999, the pertinent disclosure of which is incorporated herein by reference.

25 Such dosage forms are specifically designed to provide controlled release of Drug A by an extrusion-type mechanism. The term "extrusion" as it relates to drug delivery mechanism is intended to convey an expulsion or forcing out of some or all of the core through at least
30 one delivery port, or by erosion of the mass of the device. By "at least one delivery port" is meant one or more holes, slits, passageways, channels or pores that may range in size from 10 to more than 5000 μm in diameter that permit release of drug from the dosage
35 form. The drug is delivered primarily by the extrusion of a suspension of solids in water. However, to the

1 0125-031600

extent dissolution has taken place in the core, a portion of Drug A may be delivered as a solution of Drug A.

The form of the device may be any conventional form, including a tablet, a capsule, a caplet, a bead, a
5 multiparticulate, powders for suspension or unit dosage packages or combinations thereof. Drug A is released to the environment of use such as the gastro-intestinal (GI) tract as a result of the influx of water into the core and the resulting extrusion of an aqueous solution or
10 suspension of Drug A through one or more delivery ports or pores in the coating.

The core of such an extrusion delivery dosage form comprises a Drug A composition of the invention and an osmotic agent such as one or more osmogens and/or
15 osmopolymers, and optionally contains solubility-enhancing agents and excipients. The coating is preferably polymeric, is water-permeable, has at least one delivery port therein and does not dissolve or erode in the environment of use.

20 Alternatively, the core may comprise only an amorphous form of Drug A, that core being coated with the non-eroding coating bearing the delivery port(s), and then overcoated with all or part of the concentration-enhancing polymer.

25 By "osmotic agent" is meant any agent which creates a driving force for transport of water from the environment of use into the core of the device. Exemplary osmotic agents are water-swellaable hydrophilic polymers, and osmogens (or osmagens). Thus, the core may
30 include water-swellaable hydrophilic polymers, both ionic and nonionic, often referred to as "osmopolymers" and "hydrogels."

The amount of water-swellaable hydrophilic polymers present in the core may range from about 5 to
35 about 80 wt%, preferably 10 to 50 wt%. Exemplary materials include hydrophilic vinyl and acrylic polymers, polysaccharides such as calcium alginate, polyethylene

501 0125-031600

74

oxide (PEO), polyethylene glycol (PEG), polypropylene glycol (PPG), poly(2-hydroxyethyl methacrylate), poly(acrylic) acid, poly(methacrylic) acid, PVP and crosslinked PVP, PVA, PVA/PVP copolymers and PVA/PVP
5 copolymers with hydrophobic monomers such as methyl methacrylate, vinyl acetate, and the like, hydrophilic polyurethanes containing large PEO blocks, sodium croscarmellose, carrageenan, HEC, HPC, HPMC, CMC and CEC, sodium alginate, polycarbophil, gelatin, xanthan gum, and
10 sodium starch glycolate.

Other osmotic agent materials include hydrogels comprising interpenetrating networks of polymers which may be formed by addition or by condensation polymerization, the components of which may comprise
15 hydrophilic and hydrophobic monomers such as those just mentioned. Preferred polymers for use as the water-swellaable hydrophilic polymers include PEO, PEG, PVP, sodium croscarmellose, HPMC, sodium starch glycolate, polyacrylic acid and crosslinked versions thereof. In
20 one embodiment of the invention the osmotic agent and the concentration-enhancing polymer in the composition of Drug A can comprise the same polymeric material.

The core may also contain osmotically effective solutes. By "osmotically effective solutes," is meant any
25 water-soluble compound that is commonly referred to in the pharmaceutical arts as an "osmogen" or an "osmagent." The amount of osmogen present in the core may range from about 2 to about 70 wt%, preferably 10 to 50 wt%. Typical classes of suitable osmogens are water-soluble
30 organic acids, salts and sugars that are capable of imbibing water to thereby effect an osmotic pressure gradient across the barrier of the surrounding coating. Typical useful osmogens include magnesium sulfate, magnesium chloride, calcium chloride, sodium chloride,
35 lithium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, sodium sulfite, lithium sulfate, potassium chloride, sodium sulfate, d-mannitol, urea, sorbitol, inositol,

60190125-031600

raffinose, sucrose, glucose, fructose, citric acid, succinic acid, and mixtures thereof. Particularly preferred osmogens are glucose, lactose, sucrose, mannitol, xylitol and sodium chloride.

5 The essential constraints on the coating for the extrusion delivery device are that it be water-permeable, have high strength, be easily manufactured, have at least one port for the delivery of drug, and be non-dissolving and non-eroding during release of the drug
10 formulation. The goal to be achieved by such an extrusion delivery device is to substantially entirely deliver Drug A through the delivery port(s) or pores as opposed to delivery via permeation through the coating material itself.

15 Coatings may be dense, microporous or "asymmetric," having a dense region supported by a thick porous region such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220. When the coating is dense the coating is composed of a water-permeable material. When
20 the coating is porous, it may be composed of either a water-permeable or a water-impermeable material. When the coating is composed of a porous water-impermeable material, water permeates through the pores of the coating as either a liquid or a vapor.

25 Examples of osmotic devices that utilize such dense coatings include U.S. Patent Nos. 3,995,631 and 3,845,770, the disclosures of which pertaining to dense coatings are incorporated herein by reference. Such dense coatings are permeable to the external fluid such
30 as water and may be composed of any of the materials mentioned in these patents as well as other water-permeable polymers known in the art.

 The membranes may also be porous as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,654,005 and 5,458,887 or even be
35 formed from water-resistant polymers. U.S. Patent No. 5,120,548 describes another suitable process for forming coatings from a mixture of a water-insoluble polymer and

0190125-031600

a leachable water-soluble additive, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference. The porous membranes may also be formed by the addition of pore-formers as disclosed in U.S. Patent
5 No. 4,612,008, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference.

In addition, vapor-permeable coatings may even be formed from extremely hydrophobic materials such as polyethylene or polyvinylidene fluoride that, when dense,
10 are essentially water-impermeable, as long as such coatings are porous. Such coatings are disclosed in U.S. Patent No. 5,798,119, the pertinent disclosure of which is incorporated herein by reference. Processes for forming such coatings are disclosed in U.S. Patent
15 Nos. 4,247,498, 4,490,431 and 4,744,906, the disclosures of which are also incorporated herein by reference.

Materials useful in forming the coating include various grades of acrylics, vinyls, ethers, polyamides, polyesters and cellulosic derivatives that are water-
20 permeable and water-insoluble at physiologically relevant pHs, or are susceptible to being rendered water-insoluble by chemical alteration such as by crosslinking.

Specific examples of suitable polymers (or crosslinked versions) useful in forming the coating
25 include plasticized, unplasticized and reinforced cellulose acetate (CA), cellulose diacetate, cellulose triacetate, CA propionate, cellulose nitrate, CA butyrate (CAB), CA ethyl carbamate, CAP, CA methyl carbamate, CA succinate, CA trimellitate (CAT),
30 CA dimethylaminoacetate, CA ethyl carbonate, CA chloroacetate, CA ethyl oxalate, CA methyl sulfonate, CA butyl sulfonate, CA p-toluene sulfonate, agar acetate, amylose triacetate, beta glucan acetate, beta glucan triacetate, acetaldehyde dimethyl acetate, triacetate of
35 locust bean gum, hydroxylated ethylene-vinylacetate, EC, PEG, PPG, PEG/PPG copolymers, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMACT, poly(acrylic) acids and

601 0125-031600

esters and poly-(methacrylic) acids and esters and copolymers thereof, starch, dextran, dextrin, chitin, chitosan, collagen, gelatin, polyalkenes, polyethers, polysulfones, polyethersulfones, polystyrenes, polyvinyl
5 halides, polyvinyl esters and ethers, natural waxes and synthetic waxes.

A preferred coating composition comprises a cellulosic polymer, in particular cellulose ethers, cellulose esters and cellulose ester-ethers, i.e.,
10 cellulosic derivatives having a mixture of ester and ether substituents, such as HPMCP.

Another preferred class of coating materials are poly(acrylic) acids and esters, poly(methacrylic) acids and esters, and copolymers thereof.

15 Particularly suitable polymers include cellulose acetate, cellulose acetate butyrate, and ethyl cellulose. A particularly preferred set of polymers are cellulose acetates having acetyl contents of 25 to 42%. A preferred polymer is CA having an acetyl content of
20 39.8%, and specifically, CA 398-10 manufactured by Eastman of Kingsport, Tennessee, having an average molecular weight of about 40,000 daltons. Another preferred CA having an acetyl content of 39.8% is high molecular weight CA having an average molecular weight
25 greater than about 45,000, and specifically, CA 398-30 (Eastman) reported to have an average molecular weight of 50,000 daltons. The high molecular weight CA provides superior coating strength, which allows thinner coatings and thus higher permeability.

30 Coating is conducted in conventional fashion by first forming a coating solution and then coating by dipping, fluidized bed coating, or preferably by pan coating. To accomplish this, a coating solution is formed comprising the coating polymer and a solvent.
35 Typical solvents useful with the cellulosic polymers noted above include acetone, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl

50190125-031600

isobutyl ketone, methyl propyl ketone, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monoethyl acetate, methylene dichloride, ethylene dichloride, propylene dichloride, nitroethane, nitropropane, tetrachloroethane, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diglyme, and mixtures thereof. A particularly preferred solvent is acetone. The coating solution typically will contain 3 to 15 wt% of the polymer, preferably 5 to 10 wt%, most preferably 7 to 10 wt%.

The coating solution may also comprise pore-formers, non-solvents (defined below), or plasticizers in any amount so long as the polymer remains substantially soluble at the conditions used to form the coating and so long as the coating remains water-permeable and has sufficient strength. Pore-formers and their use in fabricating coatings are described in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220, the pertinent disclosures of which are incorporated herein. The term "pore former," as used herein, refers to a material added to the coating solution that has low or no volatility relative to the solvent such that it remains as part of the coating following the coating process but that is sufficiently water swellable or water soluble such that, in the aqueous use environment it provides a water-filled or water-swollen channel or "pore" to allow the passage of water thereby enhancing the water permeability of the coating. Suitable pore-formers include polyethylene glycol (PEG), PVP, PEO, HEC, HPMC and other aqueous-soluble cellulose, water-soluble acrylate or methacrylate esters, polyacrylic acid and various copolymers and mixtures of these water soluble or water swellable polymers.

By "non-solvent" is meant any material added to the coating solution that substantially dissolves in the coating solution and reduces the solubility of the coating polymer or polymers in the solvent. In general, the function of the non-solvent is to impart porosity to

60190125-031600

the resulting coating. As described below, porous coatings have higher water permeability than an equivalent weight of a coating of the same composition that is not porous. This porosity, when the pores are gas filled, as is typical when the non-solvent is volatile, is indicated by a reduction in the density of the coating (mass/volume). Although not wishing to be bound by any particular mechanism of pore formation, it is generally believed that addition of a non-solvent imparts porosity to the coating during evaporation of solvent by causing the coating solution to undergo liquid-liquid phase separation prior to solidification. As described below for the case of using water as the non-solvent in an acetone solution of cellulose acetate, the suitability and amount of a particular candidate material can be evaluated for use as a non-solvent by progressively adding the candidate non-solvent to the coating solution until it becomes cloudy. If this does not occur at any addition level up to about 50 wt% of the coating solution, it generally is not appropriate for use as a non-solvent. When clouding is observed, termed the "cloud point," an appropriate level of non-solvent for maximum porosity is the amount just below the cloud point. When lower porosities are desired, the amount of non-solvent can be reduced as low as desired. It has been found that suitable coatings can be obtained when the concentration of non-solvent in the coating solution is greater than about 20% of the non-solvent concentration that results in the cloud point.

Suitable non-solvents are any materials that have appreciable solubility in the solvent and that lower the coating polymer solubility in the solvent. The preferred non-solvent depends on the solvent and the coating polymer chosen. In the case of using a volatile polar coating solvent such as acetone or methyl ethyl ketone, suitable non-solvents include water, glycerol, ethylene glycol and its low molecular-weight oligomers

60190125-031600

(e.g., less than about 1,000 daltons), propylene glycol and its low molecular weight oligomers (e.g., less than about 1,000 daltons), C₁ to C₄ alcohols such as methanol or ethanol, ethylacetate, acetonitrile and the like.

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

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

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

501 0125-031600

comprises 3 wt% of the solution, water comprises 5 wt% of the solution, and acetone comprises the remaining 85 wt%.

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

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

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

While porous coatings based on CA, PEG, and water yield excellent results, other pharmaceutically acceptable materials may be used so long as the coating has the requisite combination of high water permeability, high strength, and ease of manufacture. Further, such coatings may be dense, or asymmetric, having one or more

60190125-031600

824

dense layers and one or more porous layers, as described in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220.

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

60190125-031600

83

A preferred embodiment of osmotic delivery devices consists of a Drug A layer containing one of the pharmaceutical compositions of the present invention and a sweller layer that comprises a water-swella-
5 ble polymer, with a coating surrounding the drug and sweller layer, all as set forth in commonly assigned Provisional Application Serial No. 60/171,968, filed December 23, 1999, the disclosure of which is incorporated herein by
10 reference. Each layer may contain other excipients such as tableting aids, osmagens, surfactants, water-soluble polymers and water-swella-
15 ble polymers.

When placed in an aqueous medium, the tablet imbibes water through the membrane, causing the composition to form a dispensable aqueous composition,
15 and causing the hydrogel/sweller layer to expand and push against the Drug A-containing composition, forcing the composition out the delivery port. The composition can swell, aiding in forcing Drug A out the delivery port. Drug A can be delivered from this type of delivery system
20 either dissolved or dispersed in the composition that is expelled from the delivery port.

The rate of drug delivery is controlled by such factors as the permeability and thickness of the coating, the osmotic pressure of the drug-containing layer, the
25 degree of hydrophilicity of the hydrogel/sweller layer, and the surface area of the device. Those skilled in the art will appreciate that increasing the thickness of the coating will reduce the release rate, while any of the following will increase the release rate: increasing the
30 permeability of the coating; increasing the hydrophilicity of the hydrogel layer; increasing the osmotic pressure of the drug-containing layer; or increasing the device's surface area.

Exemplary materials useful in forming the
35 Drug A-containing pharmaceutical composition, in addition to the pharmaceutical composition itself, include HPMC, PEO and PVP and other pharmaceutically acceptable

60190125-031600

carriers. In addition, osmagents such as sugars or salts, especially sucrose, lactose, sucrose, mannitol, or sodium chloride, may be added. Materials which are useful for forming the hydrogel/sweller layer include

5 sodium CMC, PEO, poly (acrylic acid), sodium (polyacrylate), sodium starch glycolate, PVP, crosslinked PVP, and other high molecular weight hydrophilic materials. Particularly useful are PEO polymers having an average molecular weight from about

10 5,000,000 to about 7,500,000 Daltons.

In the case of a bilayer geometry, the delivery port(s) or exit passageway(s) may be located on the side of the tablet containing the drug composition or may be on both sides of the tablet or even on the edge of the

15 tablet so as to connect both the drug layer and the sweller layer with the exterior of the device. The exit passageway(s) may be produced by mechanical means or by laser drilling, or by creating a difficult-to-coat region on the tablet by use of special tooling during tablet

20 compression or by other means. The rate of Drug A delivery from the device may be optimized so as to provide a drug release profile for optimum therapeutic effect.

Another embodiment of sustained release osmotic

25 dosage forms of the invention includes Drug A-containing multiparticulates coated with a water-permeable membrane; the polymer may be dense, porous or asymmetric as described above. Such multiparticulates are prepared by, for example, melt congealing from a spinning disk,

30 extrusion/spheronization or fluid bed granulation, or by coating nonpareil seeds with a mixture of drug and a water-soluble polymer, as described above. Drug A-containing multiparticulates are then spray-coated with a solution of a polymer in a mixture of a solvent and,

35 depending on the coating type desired, may contain a non-solvent, as described above. This spray-coating operation is preferably carried out in a fluid bed

00920-52106109

842

coating apparatus, for example, a Glatt GPCG-S fluid bed coater (Glatt Air, Ramsey, New Jersey). The polymer used for forming the semipermeable membrane is chosen as described above.

5 Drug A is primarily released from such
multiparticulates following rupture of the coating and,
following rupture, such release may be gradual or
relatively sudden. When the collection of beads has a
variable composition, the composition may be chosen such
10 that the beads rupture at various times following
ingestion, resulting in the overall release of drug being
sustained for a desired duration.

Extrusion capsules can be made using the same
or similar components to those described above for
15 osmotic tablets and multiparticulates. The capsule shell
or portion of the capsule shell can be semipermeable and
made of materials described above. The capsule can then
be filled either by a powder or liquid consisting of
Drug A-containing composition, excipients that imbibe
20 water to provide osmotic potential, and/or a water-
swellable polymer optionally solubilizing excipients.
The capsule core can also be made such that it has a
bilayer or multilayer composition analogous to the
bilayer geometry described above.

25 For any of the controlled or sustained-release
dosage forms mentioned above, the dosage form may
additionally comprise an immediate-release layer of
Drug A or a different drug in crystalline, amorphous or
dispersion form.

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

60190125-031 00

85
A

Example 1

An amorphous solid dispersion of 25 wt% Drug A and 75 wt% polymer was made by mixing Drug A in the solvent acetone together with a finely powdered "MF" grade of the cellulosic polymer HPMCAS (AQUOT-MF, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan) to form a solution. The solution comprised 1.25 wt% Drug A, 3.75 wt% HPMCAS-MF, and 95 wt% acetone. This solution was then spray-dried by directing an atomizing spray via a 2-fluid external mix spray nozzle at 2.6 bar (37 psig) at a 175 to 180 g/min feed rate into a stainless steel chamber of a NIRO XP spray drier, maintained at a temperature of 180°C at the inlet and 69° at the outlet.

The resulting amorphous solid dispersion was collected via a cyclone and then dried in a Gruenberg solvent tray dryer by spreading the spray-dried particles onto polyethylene-lined trays to a depth of a little less than 1 cm, and then drying them at 40°C for 8 hours.

Example 2

An amorphous solid dispersion was prepared as in Example 1 except that the dispersion was prepared by a NIRO PSD-1 spray-dryer using the same operating parameters as in Example 1, and the dispersion contained 50 wt% Drug A and 50 wt% HPMCAS-MF and the spray solution comprised 1.25 wt% Drug A, 1.25 wt% HPMCAS-MF, 97.5 wt% acetone.

Examples 3-7

Amorphous solid dispersions were prepared following the procedure of Example 1 except that a "mini" spray-dryer was used and the polymers used for the dispersions were HPMC, PVP, CAP, CAT and HPMCP, respectively. The "mini" spray dryer, consisted of an atomizer in the top cap of a vertically oriented stainless steel pipe. The atomizer was a two-fluid nozzle (Spraying Systems Co. 1650 fluid cap and 64 air

601 0125-031600

86
X

cap) where the atomizing gas was nitrogen delivered to the nozzle at 100°C and a flux of 15 gm/min, and the test solution to be spray dried was delivered to the nozzle at room temperature and a flow rate of 1 gm/min using a syringe pump. Filter paper with a supporting screen was clamped to the bottom end of the pipe to collect the solid spray-dried material and allow the nitrogen and evaporated solvent to escape.

Example 8

An amorphous solid dispersion containing 50 wt% Drug A and 50 wt% HPMCAS-MF in acetone was formed by roto-evaporating the Drug A/HPMCAS-MF solution to dryness. The solution consisted of 7.5% Drug A, 7.5% HPMCAS-MF, 80.75 wt% acetone, and 4.25% water. The dispersion was placed under a vacuum for 20 hours, followed by storage in a dessicator.

Example 9

An amorphous solid dispersion was formed by triturating 50 wt% Drug A with 50 wt% HPMCAS-MF by dry mixing 3.6 mg amorphous Drug A with 3.6 mg HPMCAS-MF on a vortex mixer for 1 minute.

Example 10

A solution comprising 2.5 wt% Drug A, 7.5 wt% HPMCAS-MF, and 90 wt% solvent (5 wt% water in acetone) was spray-coated onto NU-CORE sugar non-pariel beads having a 45/60 mesh, resulting in a coating of an amorphous solid dispersion of Drug A and HPMCAS-MF on the surface of the beads. An analysis showed that the coated beads contained 3.9 wt% Drug A.

Example 11

A solution comprising 7.5 wt% HPMCAS-MF dissolved in 92.5 wt% solvent (5 wt% water in acetone) was prepared and spray-coated onto NU-CORE beads having a

009TE0-52T06T09

45/60 mesh, resulting in a thin coating of the HPMCAS-MF on the surface of the beads.

Controls 1 and 2 were formed, comprising 3.6 mg of crystalline Drug A and an equal amount of non-dispersed amorphous Drug A, respectively.

Example 12

In Vitro Drug Dissolution

The compositions of Examples 1-9 and Controls 1 and 2 were evaluated by *in vitro* dissolution tests with a microcentrifuge method using a dosage of 2000 $\mu\text{gA/mL}$ of each of the dispersions and controls in microcentrifuge tubes. The term " μgA " refers to the weight in micrograms of active Drug A. The tubes were each placed in a 37°C sonicating bath, and 1.8 mL of a phosphate buffered solution (PBS) was added, the PBS solution comprising 20 mM NaH_2PO_4 , 47 mM KH_2PO_4 , 87 mM NaCl and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 and having an osmotic pressure of 290 mOsm/kg. The samples were mixed using a vortex mixer for about 60 seconds, then microcentrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute. The resulting supernatant solution for each was then sampled and diluted 1:6 by volume with methanol, then analyzed by HPLC. The contents of the tubes were then mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes. The results of such dissolution tests are shown in Table 1.

The performance of the spray-coated beads of Example 10 was tested using the same microcentrifuge method, except that 2.5 g of the coated beads were added to 50 mL of PBS solution, resulting in a dosage of 2000 $\mu\text{gA/mL}$. The results of these dissolution tests are also shown in Table 1.

A microcentrifuge dissolution test was also performed by mixing samples of the coated beads of Example 11 with 100 mg of amorphous Drug A in 50 mL of

60190125-031600

88
15

PBS solution to yield a dosage of 2000 $\mu\text{gA/mL}$. The results of these dissolution tests are also shown in Table 1.

- For Controls 1 and 2, in vitro dissolution
- 5 tests were also performed using the same microcentrifuge method except that 3.6 mg of crystalline and amorphous Drug A was used, respectively, resulting in a dosage of 2000 $\mu\text{gA/mL}$. The results of the dissolution tests are shown in Table 1.

009TED-S2T0610

89
9/7

Table 1

Example No.	Time (min)	[Drug A] *	AUC**
1	0	0	0
	4	635	1,300
	10	644	5,100
	20	711	11,900
	40	769	26,700
	90	844	67,000
	1200	1290	
2	0	0	0
	4	601	1,200
	10	625	4,900
	20	653	11,300
	40	624	24,000
	90	693	57,000
	1200	548	
3	0	0	0
	3	544	1,100
	10	558	4,400
	20	558	10,000
	40	552	21,100
	90	565	49,300
	1200	397	
4	0	0	0
	3	526	1,100
	10	637	4,500
	20	649	11,000
	40	651	24,000
	90	688	57,800
	1200	409	
5	0	0	0
	3	2066	4,100
	10	2035	16,400
	20	2075	37,000
	40	1965	77,400
	90	1845	172,600
	1200	255	
6	0	0	0
	3	2040	4,100
	10	1777	15,500
	20	1704	32,900
	40	1483	64,800
	90	427	113,400
	1200	257	

5

10

60190125-031600

90
27

91
77

009TE0'S2T06T09

5

Example No.	Time (min)	[Drug A]*	AUC**
7	0	0	0
	3	1036	2,100
	10	1277	9,000
	20	1246	21,600
	40	1217	46,300
	90	503	89,900
	1200	350	
8	0	0	0
	4	134	270
	10	197	1,300
	20	248	3,500
	40	308	9,000
	90	378	26,200
	1200	591	
9	0	0	0
	4	929	1,900
	10	927	7,400
	20	932	16,700
	40	980	35,800
	90	957	84,300
	1200	720	
10	0	0	0
	4	412	800
	10	491	3,500
	20	523	8,600
	40	561	19,400
	90	617	48,900
	180	752	110,500
	1200	967	
11	0	0	0
	4	797	1,600
	10	1047	7,100
	20	1292	18,800
	40	1523	47,000
	90	1653	126,400
	180	1724	278,300
	1200	1882	
Control 1 (Crystalline Drug A)	0	0	0
	4	130	260
	10	149	1,100
	20	139	2,500
	40	149	5,400
	90	147	12,800
	1200	125	

92
A

Example No.	Time (min)	[Drug A] *	AUC**
Control 2 (Amorphous Drug A)	0	0	0
	4	586	1,200
	10	473	4,300
	20	220	7,800
	40	182	11,800
	90	167	20,600
	180	158	35,100
	1200	203	

5 * $\mu\text{gA/mL}$
 ** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/mL}$

10 The overall results of these dissolution tests
 are summarized in Table 2, giving the maximum
 concentration of Drug A in solution during the first 90
 minutes of the test ($C_{\text{max}90}$), the area under the aqueous
 concentration vs. time curve after 90 minutes (AUC_{90}) and
 the concentration at 1200 minutes (C_{1200}).

15 The results show that the performance of the
 compositions of Examples 1-11 was much better than that
 of crystalline Drug A alone (Control 1), with $C_{\text{max}90}$ values
 ranging from 2.5- to nearly 14-fold that of Control 1,
 and AUC_{90} values ranging from 2- to 13.5-fold that of
 Control 1. With respect to the amorphous Drug A alone,
 the compositions of Examples 1-11 demonstrated AUC_{90}
 values that were 1.3- to 8.4-fold that of Control 2.

60190125-031600

93
46

Table 2

5	Example No.	Polymer	wt% Drug A in Dispersion	C ₉₀₀ *	AUC ₉₀ **	C ₁₂₀₀ *
	1	HPMCAS-MF	25	844	67,000	1290
	2	HPMCAS-MF	50	987	79,600	1707
	3	HPMC	25	565	49,300	397
	4	PVP	25	688	57,800	409
10	5	CAP	25	2075	173,600	255
	6	CAT	25	2040	113,400	257
	7	HPMCP	25	1277	89,900	350
	8	HPMCAS-MF	50	378	26,200	591
	9	HPMCAS-MF	50	980	84,300	720
15	10	HPMCAS-MF	25	617	48,900	967
	11	HPMCAS-MF	--	1653	126,400	1882
	Control 1 (Crystalline Drug A)	NONE	0	149	12,800	125
20	Control 2 (Amorphous Drug A)	NONE	0	586	20,600	203

25 * $\mu\text{gA/mL}$
 ** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/mL}$

Examples 13-15

Amorphous dispersions of 50 wt% Drug A and 50 wt% HPMCAS-MF were made by mixing Drug A in a solvent comprising 5 wt% water in acetone together with HPMCAS-MF to form a solution. The solution comprised 7.5 wt% Drug A, 7.5 wt% HPMCAS, 4.25 wt% water, and 80.75 wt% acetone. This solution was spray-dried by directing an atomizing spray with a nozzle at 2.7 bar at a feed rate of 100 g/min into the stainless steel chamber of a Niro PSD-1 spray-dryer, maintained at a temperature of 140°C at the inlet and 70°C at the outlet.

009TE0-52Y06T09

94
77

Three different nozzles were used to form the dispersions under the conditions described above. A fountain nozzle was used in Example 13, a Niro two-fluid nozzle in Example 14, and a flat fan nozzle in Example 15, the nozzles having the specifications noted in the section above entitled "Methods of Forming Dispersion."

The amorphous solid dispersions were collected via a cyclone and then dried in a Gruenberg solvent tray-dryer by spreading the spray-dried particles onto polyethylene-lined trays to a depth of not more than 1 cm and then drying them at 40°C for at least 12 hours.

In vitro dissolution tests were performed as described in Example 12 for the dispersions formed with the three nozzle types. The results of such tests are shown in Table 3 and summarized in Table 4.

Table 3

Example No.	Time (mins)	[Drug A]*	Dosage*	C _{max} **	AUC**
13 (fountain)	0	0	1980	736	0
	4	736			1,500
	10	650			5,600
	20	593			11,800
	40	624			24,000
	90	651			55,900
14 (two-fluid)	0	0	1905	615	0
	4	615			1,200
	10	559			4,800
	20	579			10,400
	40	579			22,000
	90	545			50,100
15 (flat fan)	0	0	1954	684	0
	4	684			1,400
	10	645			5,400
	20	599			11,600
	40	596			23,500
	90	597			53,300

* $\mu\text{gA/mL}$
 ** $\text{min}\cdot\mu\text{gA/mL}$

60190125-031600

45
47

Table 4

Example No.	Nozzle Type	$C_{max,30}^*$	AUC_{30}^{**}	C_{1200}^*
13	fountain	736	55,900	460
14	two-fluid	615	50,100	543
15	flat fan	684	53,300	432

* $\mu\text{gA/mL}$
** $\text{min}\cdot\mu\text{gA/mL}$

Example 16

Amorphous solid dispersions of 50 wt% Drug A and 50 wt% HPMCAS-MF were made as in Example 2 using the same type of two-fluid nozzle spray-dryer and varying the inlet (T_{in}) and outlet (T_{out}) temperatures as shown in Table 5. The spray solution was 7.5 wt% Drug A, 7.5 wt% HPMCAS-MF, 80.75 wt% acetone, and 4.25 wt% water.

Table 5

T_{in} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{out} ($^{\circ}\text{C}$)
130	70
140	70
145	70
165	70
175	70
195	70
140	60
140	50
120	40
175	60
175	50

60190125-031600

Example 17

01 0125.031600

An amorphous solid dispersion of 50 wt% Drug A and 50 wt% HPMCAS-MF was made by mixing Drug A with HPMCAS in a solvent. A spray solution comprising 7.5 wt% Drug A, 7.5 wt% HPMCAS-MF, 80.75 wt% acetone, and 4.25 wt% water was spray-dried by directing an atomizing spray with a two-fluid nozzle at 2.7 bar at a feed rate of 200 g/min into the stainless steel chamber of a Niro PSD-1 spray-dryer, maintained at a temperature of 170°C at the inlet and 60°C at the outlet.

The resulting dispersion was collected via a cyclone and then dried in a Glatt GPCG1 fluid bed dryer by suspending the spray-dried particles with air and then drying them at 40°C.

The performance of the dispersion was evaluated using in vitro dissolution tests after fluid bed drying. A sample of the dispersion was placed in 20 mL of a simulated gastric solution (10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 1.2), at a concentration of 5 mgA/mL, in a tightly stoppered flask. The flask was attached to a rotating wheel in a 37°C chamber and rotated at 50 rpm. After 30 minutes, 10 mL of pH 6.5 PBS, at 5 times the standard buffer concentration, was added to produce a final pH of 6.5 and a final volume of 30 mL. Drug concentrations were determined by periodically withdrawing samples, centrifuging the samples to remove any undissolved drug, diluting the supernatant in methanol, analyzing the supernatant by HPLC, and calculating drug concentrations. Results are shown in Table 6.

97
2
1

Table 6

	Time (mins)	[Drug A] *	Dosage*	C _{max} **	AUC _{0-∞} **
5	0	0	1942		0
	4	587			2,000
	10	524			5,300
	20	525			10,600
	40	534			21,200
10	90	510		587	47,200

* $\mu\text{gA/mL}$
** $\text{min}\cdot\mu\text{gA/mL}$

15

Example 18

This example shows the results of dissolution tests with dispersions containing various grades of HPMCAS manufactured by Shin-Etsu or Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Tennessee). HPMCAS grades are designated as "L," "M," or "H," referring to a "low," "medium," or "high" dissolution pH of 5.5, 6.0, or 6.5, respectively. The second letter of the grade designation is either "F," for "fine," (a powder) or "G," for "granulated." Dissolution tests were used to compare Drug A dispersions containing HPMCAS-LF, -MF, or -HF.

Solutions containing 2.5 wt% Drug A, 7.5 wt% polymer, 85.5 wt% acetone, and 4.5 wt% water were prepared. The solutions were pumped into a "mini" spray-dryer apparatus via a syringe pump at a rate of 1.3 mL/min. The polymer solution was atomized through a spray nozzle using a heated stream of nitrogen (100°C). The resulting amorphous solid dispersions containing 25 wt% Drug A were collected on filter paper at a yield of about 43%. The results of dissolution tests in PBS conducted as in Example 12 are presented in Table 7.

0190125-031600

Table 7

	Polymer	wt% Drug A in Dispersion	Time (min)	[Drug A] *	Dosage*	C _{max,90} *	AUC ₉₀ **
5	Shin-Etsu HPMCAS-LF	25	0	0	1875	1686	0
			4	910			1,800
			10	1062			7,700
			20	1182			19,000
			40	1348			44,300
			90	1686			120,100
			1200	838			
	Eastman HPMCAS-LF	25	0	0	1971	1739	0
			4	1449			2,900
			10	1530			11,800
			20	1619			26,600
			40	1654			60,300
			90	1739			145,000
			1200	440			
10	Shin-Etsu HPMCAS-MF	25	0	0	1892	716	0
			4	548			1,100
			10	580			4,500
			20	593			10,300
			40	632			22,600
			90	716			56,300
			1200	896			
	Eastman HPMCAS-MF	25	0	0	1800	1691	0
			4	736			1,500
			10	895			6,400
			20	1058			16,100
			40	1421			40,900
			90	1691			118,700
			1200	1544			
15	Shin-Etsu HPMCAS-HF	25	0	0	1897	358	0
			4	310			600
			10	312			2,500
			20	310			5,600
			40	319			11,900
			90	358			28,800
			1200	400			

00190125-031600

98
10

Polymer	wt% Drug A in Dispersion	Time (min)	[Drug A] *	Dosage*	C _{max,sc} *	AUC ₉₀ **
Eastman HPMCAS-HF	25	0	0	1820	364	0
		4	338			700
		10	342			2,700
		20	325			6,100
		40	352			12,800
		90	364			30,700
		1200	425			

* $\mu\text{gA/mL}$

5 ** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/mL}$

Examples 19-21

Tablets containing Drug A were made as follows.

- 10 An amorphous solid dispersion was prepared as in
Example 1. A portion of this dispersion was formed into
tablets having the same makeup, but using three different
tableting processes. Each tablet consisted of 44.45 wt%
dispersion, 49.80 wt% microcrystalline cellulose (AVICEL
15 PH 102, FMC Corporation) 5.0 wt% croscarmellose sodium
(AC-DI-SOL, Honeywell & Stein Ltd., Surrey, England), and
0.75 wt% magnesium stearate. The targeted tablet weight
was 450 mg, resulting in tablets containing 50 mgA of
Drug A.
- 20 For Example 19 the dispersion was first
granulated by roller compaction on a Freund TF-mini
roller compactor using an auger speed of 14 rpm, a roller
speed of 2.5 rpm, and a roller pressure of 30 Kg/cm². The
resulting compacted material was then milled using a
25 Comill mill at a power setting of 2.5, using Impeller
2A-1607-086 and Screen 2A-045R0377/037. The milled
dispersion was then blended in a V-blender with the
AVICEL and the AC-DI-SOL for 20 minutes, followed by the
addition of magnesium stearate, and final blending for 5
30 minutes on the V-blender. This blended material was then
formed into tablets using 7/16-inch standard round
concave (src) tooling on a Kilian T-100 tablet press with

60190125-031600

precompression of <2 kN and a compression force of 10 kN. A tablet hardness of 12 Kp was achieved.

Example 20 consisted of first blending the SDD in a V-blender with the AVICEL and AC-DI-SOL for 20 minutes, followed by adding a portion (20 wt% of the total) of the magnesium stearate and blending for 5 minutes. The blend was then granulated on a Freund TF-mini roller compactor using an auger speed of 30 rpm, a roller speed of 4 rpm, and a roller pressure of 30 Kg/cm². The resulting compacted material was then milled using a JTMill with a slow power setting and a sieve size of 0.063 inch. The remaining magnesium stearate was added next, and the material was blended for 5 minutes in a V-blender. This material was then formed into tablets using 5/16-inch src tooling on a Kilian T-100 tablet press with a precompression force of 1-2 kN and a compression force of 20 kN.

Example 21 consisted of first blending the dispersion in a V-blender with the AVICEL and the AC-DI-SOL for 20 minutes, followed by screening through a 10-mesh screen, and adding 20 wt% of the total magnesium stearate and blending for 5 minutes. The blend was then granulated on a Freund TF-mini roller compactor using an auger speed of 30 rpm, a roller speed of 4 rpm, and a roller pressure of 30 Kg/cm². The resulting compacted material was then milled using a JTMill with a "slow" power setting and a sieve size of 0.063 inch. The remaining magnesium stearate was added next, and the material was blended for 5 minutes in a V-blender. This material was then formed into tablets using 7/16-inch src tooling on a Kilian T-100 tablet press with precompression of 1-2 kN and a compression force of 10.7 kN. The resulting tablets had a hardness of 8.5 Kp.

In vitro dissolution was conducted as follows.

One tablet was placed in 200 mL of a simulated gastric solution (GB) consisting of 34 mM NaCl and 84 mM HCl for 30 minutes at 37°C and stirred, and then 50 mL of a

60190125-031600

100
10/1

simulated intestinal solution comprising 300 mM KH_2PO_4 , and 620 mM NaOH (IB) was added to produce a final pH of 7.5 and a final volume of 250 mL. Drug concentrations were determined over time by periodically withdrawing samples, centrifuging the samples to remove any undissolved drug, diluting the supernatant in methanol, analyzing the supernatant by HPLC, and calculating drug concentrations. The results are shown in Table 8.

For an *in vivo* study, dogs that had fasted overnight were dosed with one tablet each and 20 mL of water. Blood was collected from the jugular vein of the dogs before dosing and at various time points after dosing. To 100 μL of each plasma sample, 5 mL of methyl-tert-butyl ether (MTBE) and 1 mL of 500 mM sodium carbonate buffer (pH 9) were added; the sample was vortexed for 1 minute and then centrifuged for 5 minutes. The aqueous portion of the sample was frozen in a dry ice/acetone bath, and the MTBE layer was decanted and evaporated in a vortex evaporator. Dried samples were reconstituted in 100 μL of mobile phase (33% acetonitrile and 67% of 0.1% formic acid in water). Analysis was carried out by HPLC. The results are also shown in Table 8, where AUC_{0-24} is the area under the blood concentration vs. time curve in the first 24 hours.

Table 8

Example No.	In Vitro Drug Released in GB After 20 min	In Vitro Drug Released in GB/IB Test After 60 min	In Vivo AUC_{0-24}^*
19	30%	72%	8.6
20	17%	42%	5.3
21	15%	60%	5.6

* $\text{hr} \cdot \mu\text{gA/mL}$

Example 22

Coatings were applied to the tablets of Example 19 using a Freund HCT-30 pan coater. A 4 wt% coating of White OPADRY II (a blend of cellulosic polymer containing TiO_2 as a colorant and opacifier from Colorcon, Westpoint, Pennsylvania) and 0.5 wt% coating of Clear OPADRY II (containing no colorant) were applied to the tablets.

Example 23

In Vivo Drug Release in a Human

An amorphous solid dispersion containing 25 wt% Drug A and 75 wt% HPMCAS-MF was prepared as in Example 1. The dispersion was used as an oral powder for constitution (OPC) by dissolving it in a solution of 0.02 wt% polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (Tween 80) in sterile water. As a control (Control 3), an OPC was formed using the crystalline form of the drug. A sample of the solid dispersion-containing OPC and of Control 3, each containing 300 mgA of Drug A was taken orally by four healthy human subjects. Blood samples were collected and *in vivo* drug release profiles were measured as in Example 20. As shown in Table 9, the maximum concentration of drug measured in blood plasma (C_{max}) for the solid dispersion-containing OPC was 7-fold that of Control 3, while the AUC_{0-24} was 5-fold that of Control 3, and the time to achieve maximum drug concentration (t_{max}) was substantially the same for both formulations.

Table 9

Example No.	Formulation	Dose (mgA)	C_{max} (mg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (mg·hr/mL)
23	OPC	300	8.4 ± 1.1	2.5 ± 0.6	46 ± 7.6
Control 3	Crystalline OPC	300	1.3 ± 0.3	2.3 ± 1.3	7.4 ± 3.3

Example 24

103/101

A controlled release tablet was formed using the following procedure. An amorphous solid dispersion was formed as in Example 2, except that the spray solution comprised 2.5 wt% Drug A, 5.0 wt% HPMCAS, and 92.5 wt% acetone and the dispersion contained 33 wt% Drug A. The resulting dispersion was blended with the following tableting excipients for 40 minutes to render the mixture homogeneous, resulting in a final composition of the mixture as follows: 28 wt% of the dispersion, 22 wt% of the tableting aid xylitol containing 1.5 wt% carboxymethyl cellulose, 29 wt% of the hydrogel PEO having an average molecular weight of 600,000 daltons, 20 wt% of the osmopolymer sodium starch glycolate, and 1 wt% of the lubricant magnesium stearate. This homogenous mixture was formed into tablet cores in a tableting press at approximately 4000 psi of compressive force using 13/32-inch tooling.

The so-formed tablet cores were then coated with a controlled release coating by pan-coating the same with a coating composition comprising 7 wt% cellulose acetate (CA 398-10, Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tennessee), 3 wt% polyethylene glycol (PEG) having an average molecular weight of 3350 daltons, 5 wt% water, and 85 wt% acetone, and then drying the same in a convective oven at 50°C. Five 0.9-mm diameter delivery ports were laser-drilled in the coating of each face for a total of 10 delivery ports for each tablet. The finished weight of individual coated tablets was 500 mg.

Example 25

This example illustrates a method for making a dosage form of the present invention with a bilayer core. The bilayer core consists of a drug layer and a sweller layer. To form the drug layer, the following materials may be blended and wet-granulated in a mixer: 50 to 200 g of an amorphous solid dispersion of Drug A; 250 to 325 g

50190125-031600

104

of a PEO having an average molecular weight of about 100,000 daltons; 0 to 100 g of a PEO having an average molecular weight of about 200,000 daltons; 10 to 30 g of HPMC having an average molecular weight of about 11,300 daltons; and 0 to 10 g of magnesium stearate. The sweller layer may be formed by wet-granulating the following materials: 110 to 140 g of PEO having an average molecular weight of 5,000,000 to 7,500,000 daltons; 5 to 25 g of an HPMC having a molecular weight of 12,300 daltons; 40 to 70 g sucrose; and 0 to 10 g of magnesium stearate.

The bilayer core is formed by first placing 50 to 300 mg of the sweller layer granulation into the bottom of a die and then lightly tamping the material. On top of this sweller layer is then placed 50 to 300 mg of the drug layer granulation. The two layers are then compressed to a hardness of 6 to 15 Kponds.

The resulting bilayer cores are then coated with a semipermeable coating comprising 50 to 98% CA having an acetyl content of about 32 to 40 wt% and from 2 to 30 wt% PEG having an average molecular weight of about 3,350 daltons. At least one delivery port from 500 to 2,000 μ m in diameter is formed in the coating on the drug layer face of the tablet.

25

Example 26

An erodible matrix controlled release device was fabricated using the following procedure. A 1.05 g sample of the amorphous solid dispersion from Example 24 was mixed with 1.70 g HPMC (METHOCEL K 100 LV prem., Dow Chemical, Midland, Michigan), 0.70 g of the lactose filler FAST FLOW (Foremost/Van Water and Rogers, Baaboo, Wisconsin), and 0.053 g of the lubricant magnesium stearate, all blended for 20 minutes in a TURBULA blender (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrick, Basel, Switzerland) to render the mixture homogeneous. The so-formed homogeneous core mixture contained 10 wt%

601 0125-031 00

105
101

Drug A, 20 wt% HPMCAS-MF, 48.5 wt% HPMC, 20 wt% lactose, and 1.5 wt% magnesium stearate. This homogeneous mixture was formed into tablets using an F-3 Press (Manesty, Liverpool, England) with 11/32-inch tooling. The tablet weight was about 350 mg. As a control (Control 5), a tablet was formed in the same manner, except that 37.4 mg of crystalline drug was used.

Example 27

0190125-031600

10 An erodible matrix controlled release device was prepared as follows. First, an amorphous solid dispersion was formed as in Example 2, except that the aqueous-soluble polymer was CAP, the dispersion contained 25 wt% Drug A, and the spray-drying was carried out using 15 a solution of 0.75 wt% Drug A, 2.25 wt% CAP, and 97 wt% acetone, which was fed to a two-fluid nozzle at a pressure of 1.9 bar. To incorporate the dispersion into an erodible matrix, 1.07 g of the same were then mixed with 1.7 g METHOCEL K100, 0.7 g of lactose filler, and 20 0.05 g of the lubricant magnesium stearate. The tablet weight was 350 mg. A control (Control 6) was formed in the same manner using 26 mg of crystalline Drug A instead of the dispersion.

In vitro dissolution tests were performed for 25 the formulations of Examples 26-27 and Controls 5-6. Dissolution tests were performed by adding the tablet or control to 40 ml of stirred PBS at 37°C. Samples were withdrawn periodically, centrifuged for 1 minute at 13,000 G, diluted in methanol as in Example 12, and the 30 supernatant analyzed by HPLC. Samples were taken periodically, as reported in Table 10, which also shows the data obtained.

Table 10

Example No.	wt% Drug A in Polymer	Polymer	Time (min)	[DrugA] *	AUC**
26	67	HPMCAS-MF	0	0.0	0
			4	0.0	0
			10	11.2	34
			20	25.3	217
			40	52.9	999
			90	136.3	5,730
			120	178.3	10,449
			180	277.7	24,131
			240	365.6	43,432
			360	496.8	95,177
			525	563.2	182,625
			720	562.9	292,415
Control 5	N/A	None (crystalline drug)	0	0.0	0
			4	90.1	180
			10	101.0	754
			20	98.8	1,753
			40	166.1	4,402
			90	147.9	12,252
			120	164.5	16,937
			180	137.3	25,991
			240	141.9	34,362
			360	161.0	52,528
			525	179.0	80,574
			720	157.2	113,346
27	75	CAP	0	0.0	0
			10	6.8	21
			20	18.8	149
			40	46.3	799
			90	107.9	4,654
			120	157.8	8,640
			180	248.4	20,826
			240	328.5	38,131
			360	474.7	86,322
			525	557.0	171,442
			720	545.3	278,918
Control 6	N/A	None (crystalline drug)	0	0.0	0
			10	107.8	0
			20	130.1	323
			40	109.1	1,513
			90	118.1	3,906
			120	121.8	9,587
			180	151.7	13,186
			240	170.4	21,392
			360	135.3	31,055
			525	134.8	49,395
			720	168.3	73,701

10

* $\mu\text{gA/mL}$ * $\text{min} \cdot \mu\text{gA/mL}$

009160.52106109

100%

Examples 28-30

These examples disclose simple physical mixtures of Drug A and a concentration-enhancing polymer. Mixtures of Drug A and HPMCAS-MF were formed by dry
5 mixing amorphous Drug A with HPMCAS-MF. For Example 28, the composition comprised 3.6 mg (75 wt%) Drug A and 1.2 mg (25 wt%) HPMCAS-MF; for Example 29, the composition comprised 3.6 mg (50 wt%) Drug A and 3.6 mg (50 wt%) HPMCAS-MF; for Example 30, the composition
10 comprised 3.6 mg (25 wt%) Drug A and 10.8 mg (75 wt%) HPMCAS-MF.

These compositions were evaluated in *in vitro* dissolution tests using the procedures outlined in Example 12. The quantities of drug and polymer noted
15 above were each added to a microcentrifuge tube, to which was added 1.8 ml of PBS solution. The tube was vortexed immediately after adding the PBS solution. The results of these dissolution tests are given in Table 11, and summarized in Table 12.

G 190125-031600

107
2

Table 11

Example	Time (mins)	Drug A Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
28 75 wt% Drug A/ 25 wt% HPMCAS-MF	0	0	0
	4	714	1,400
	10	737	5,800
	20	696	12,900
	40	690	26,800
	90	729	62,300
	180	684	125,800
29 50 wt% Drug A/ 50 wt% HPMCAS-MF	1200	440	
	0	0	0
	4	377	755
	10	370	3,000
	20	836	9,000
	40	846	25,800
	90	898	69,500
30 25 wt% Drug A/ 75 wt% HPMCAS-MF	180	918	151,200
	1200	627	
	0	0	0
	4	999	2,000
	10	1030	8,100
	20	1065	18,600
	40	1133	40,600
	90	1185	98,500
	180	1304	210,500
	1200	1379	

Table 12

Example	Dosage ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{max},90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/mL}$)
28	2000	729	62,300	440
29	2000	898	69,500	627
30	2000	1185	98,500	1379
Control 2	2000	586	20,600	203

These simple physical mixtures of amorphous Drug A and HPMCAS-MF showed much better performance than the amorphous drug alone (Control 2, shown in Table 12 for comparison), with $C_{\text{max},90}$ values that were 1.24- to 2.0-fold that of Control 2, and AUC_{90} values that were 3.0- to 4.8-fold that of Control 2.

Example 31

A composition was formed by blending 50 wt% of the composition of Example 2 (containing 50 wt% Drug A and 50 wt% HPMCAS-MF) with 50 wt% HPMCAS-MF. This composition was evaluated in a dissolution test as described in Example 12. The results of this test are presented in Table 13, and show that the blend of the amorphous solid dispersion of Drug A with polymer performs well, with a $C_{max,90}$ value that is 6.6-fold that of the crystalline drug alone (Control 1) and an AUC_{90} value that is 6.2-fold that of Control 1.

Table 13

Example	Time (min)	Drug A Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
31	0	0	0
	4	766	1,500
	10	840	6,400
	20	874	14,900
	40	884	32,500
	90	979	79,100
	1200	1133	

Examples 32-35

An amorphous solid dispersion of 50 wt% Drug A and 50 wt% polymer was made by mixing Drug A in a solvent together with HPMCAS-MF to form a solution. The solution comprised 7.5 wt% Drug A, 7.5 wt% HPMCAS, 80.75 wt% acetone and 4.25 wt% water. This solution was then spray-dried by directing an atomizing spray using a two-fluid external-mix spray nozzle at 2.7 bar (37 psig) at a feed rate of 175 g/min into the stainless-steel chamber of a Niro spray-dryer, maintained at a temperature of 175°C at the inlet and 70°C at the outlet.

The resulting amorphous solid spray-dried dispersion (SDD) was collected via a cyclone and then dried in a Gruenberg solvent tray-dryer by spreading the spray-dried particles onto polyethylene-lined trays to a

60190125-031600

1107

depth of not more than 1 cm and then drying them at 40°C for 16 hours.

The SDD above was incorporated into tablets containing 25, 50, 100, and 200 mg. Tablets with a dose of 25 mg (Example 32) consisted of 7.14 wt% SDD, 40.0 wt% HPMCAS-MF, 49.11 wt% microcrystalline cellulose (Avicel® PH 102), 3.0 wt% croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®), and 0.75 wt% magnesium stearate. Tablets with a dose of 50 mg (Example 33) consisted of 14.29 wt% SDD, 40.0 wt% HPMCAS-MF, 41.96 wt% Avicel® PH 102, 3.0 wt% Ac-Di-Sol®, and 0.75 wt% magnesium stearate. Tablets with a dose of 100 mg (Example 34) consisted of 28.57 wt% SDD, 30.0 wt% HPMCAS-MF, 37.68 wt% Avicel® PH 102, 3.0 wt% Ac-Di-Sol®, and 0.75 wt% magnesium stearate. Tablets with a dose of 200 mg (Example 35) consisted of 57.14 wt% SDD, 39.11 wt% Avicel® PH 102, 3.0 wt% Ac-Di-Sol®, and 0.75 wt% magnesium stearate. In each case, the target tablet weight was 700 mg.

To form the tablets, the SDD was first granulated (roller compacted) on a Freund TF-mini roller compactor using an auger speed of 30 rpm, a roller speed of 4 rpm, and a roller pressure of 30 Kg/cm². The resulting compacted material was then reduced using a mini-Comil at a power setting of 4, with sieve 039R. The milled SDD was then blended in a V-blender with the HPMCAS-MF, Avicel®, and Ac-Di-Sol® for 20 minutes using the proportions noted above. Next, a portion of the magnesium stearate (about 20 wt% of the total magnesium stearate used) was added and the material was blended for 5 minutes. The blend was then granulated again using an auger speed of 20 rpm, a roller speed of 4 rpm, and a roller pressure of 30 Kg/cm². The resulting compacted material was then reduced using a Comill with a power setting of 3 and a sieve size of 032R. The remaining magnesium stearate was then added, and the material was blended for 5 minutes in a V-blender. This material was then formed into tablets using 0.3437 x 0.6875-inch oval

0190125-031600

111Z

tooling on a Kilian T-100 tablet press with precompression of 1 to 2 kN and a compression force of 10 kN.

To test in vitro drug dissolution, one of each
5 of the tablets was placed in 200 mL of a gastric buffer solution (0.1 N HCl, pH 1.2) for 30 minutes at 37°C and stirred, after which 50 mL of a pH 13 buffer solution was added to produce a final pH of 7.5 and a final volume of 250 mL. The drug concentration was determined over time
10 by periodically withdrawing samples, centrifuging the samples to remove any undissolved drug, diluting the supernatant in methanol, analyzing the samples by HPLC, and calculating drug concentrations. The concentrations of drug obtained in these in vitro dissolution tests are
15 shown in Table 14 below.

60190125-031600

712

Table 14

5

Example	Time (mins)	Drug A Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
32 25 mg	0	0	0
	5	6	16
	15	13	110
	20	15	178
	35	25	478
	45	30	755
	60	36	1,300
	75	43	1,800
	90	50	2,500
	120	58	4,200
	180	65	7,900
	1200	96	90,200
33 50 mg	0	0	0
	5	9	24
	15	19	166
	20	23	271
	35	42	755
	45	61	1,300
	60	82	2,300
	75	99	3,700
	90	111	5,300
	120	130	8,900
	180	152	17,400
	1200	202	197,800
34 100 mg	0	0	0
	5	20	49
	15	43	361
	20	50	594
	35	112	1,800
	45	150	3,100
	60	186	5,700
	75	199	8,500
	90	213	11,600
	120	236	18,300
	180	260	33,200
	1200	381	360,300
35 200 mg	0	0	0
	5	26	64
	15	64	514
	20	81	878
	35	168	2,800
	45	424	5,700
	60	470	12,400
	75	479	19,500
	90	502	26,900
	120	518	42,200
	180	522	73,400
	1200	298	491,000

10

00970.5270670

113

The data demonstrate that approximately all of Drug A had been released by 1200 minutes.

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

60190125-031600

114

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising an amorphous solid dispersion of the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide in concentration-enhancing polymer.
2. A pharmaceutical composition comprising (a) an amorphous solid dispersion of the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide in concentration-enhancing polymer, and (b) additional concentration-enhancing polymer.
3. A pharmaceutical composition comprising an amorphous form of the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide and a concentration-enhancing polymer.
4. The composition of claim 2 or 3 wherein said composition is formed outside an environment of use.
5. The composition of claim 2 or 3 wherein said composition is formed inside an environment of use.
6. The composition of any of claims 1-3 wherein said polymer is an ionizable polymer.
7. The composition of any of claims 1-3 wherein said polymer is selected from the group consisting of ionizable cellulosic polymers, nonionizable cellulosic polymers, and vinyl polymers and copolymers having substituents selected from the group consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido.

50190125-031600

15*

8. The composition of any of claims 1-3 wherein said polymer is a cellulosic polymer.

9. The composition of claim 8 wherein said
5 polymer is selected from the group consisting of
hydroxypropyl methyl cellulose acetate, hydroxypropyl
methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl
cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxyethyl
cellulose acetate, and hydroxyethyl ethyl cellulose.

10

10. The composition of claim 8 wherein said
polymer is selected from the group consisting of
hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate,
hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl
15 cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl
cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate
succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate,
hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate,
hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate,
20 carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose,
cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate
phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate,
hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl
methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl
25 cellulose acetate phthalate succinate, cellulose
propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate
phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl
cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate
trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate
30 trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate
trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate
trimellitate succinate, cellulose propionate
trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose
acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate,
35 cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid
cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose
acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate,

0190125-031600

hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

5

11. The composition of claim 8 wherein said polymer is selected from the group consisting of cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

30

12. The composition of claim 8 wherein said polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, cellulose acetate terephthalate and cellulose acetate isophthalate.

35

60190125-031600

117

13. The composition of claim 12 wherein said polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, and cellulose acetate trimellitate.

14. The composition of any of claims 1-3 in the form of granules.

15. The composition of claim 14 wherein the average size of said granules is from 50 to 1000 μm in diameter.

16. The composition of claim 14 wherein said granules are made by a method selected from the group consisting of roller compaction, low shear granulation, high shear granulation, fluid bed granulation, melt congealing and extrusion spheronization.

17. The composition of any of claims 1-3 in a dosage form selected from the group consisting of a tablet, a caplet, a capsule, a bead, a suspension, a multiparticulate, a powder and combinations thereof.

18. The composition of claim 17 in a tablet dosage form comprising an amorphous solid dispersion in a concentration-enhancing polymer selected from the group consisting of hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate and cellulose acetate phthalate; a disintegrant; a lubricant; and a tablet binder.

19. The composition of claim 18 wherein said amorphous solid dispersion contains from about 10 to about 60 wt% 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide; said disintegrant is croscarmellose sodium; said lubricant is magnesium

60190125-031600

118/2

stearate; and said tablet binder is microcrystalline cellulose.

5 20. The composition of claim 19 wherein said tablet dosage form comprises the following components in the following approximate weight percentages:

- 10 (a) solid amorphous dispersion from about 10 to about 70 wt%;
(b) croscarmellose sodium from about 1 to about 10 wt%;
(c) magnesium stearate from about 0.2 to about 2 wt%; and
(d) balance microcrystalline cellulose.

15 21. The composition of claim 17 wherein said dosage form is an oral powder for constitution.

20 22. The composition of claim 17 wherein said dosage form is designed for immediate release of said drug.

25 23. The composition of claim 17 wherein said dosage form is designed for controlled release of said drug.

24. The composition of claim 23 wherein said dosage form is coated with a pH-sensitive coating.

30 25. The composition of claim 23 where said dosage form is coated by a substantially water-permeable polymeric coating and has at least one delivery port in said coating.

35 26. The composition of claim 25 wherein said coating of said dosage form comprises at least one asymmetric membrane.

000125-031600

119
22

27. The composition of claim 25 wherein said coating of said dosage form is formed from a polymer selected from the group consisting of poly(acrylic) acids and esters; poly(methacrylic) acids and esters; 5 copolymers of poly(acrylic) and poly(methacrylic) acids and esters; cellulose esters; cellulose ethers; and cellulose ester/ethers.

28. The composition of claim 25 wherein said 10 at least one delivery port in said coating is formed by laser drilling.

29. The composition of claim 25 wherein said 15 at least one delivery port in said coating is formed in an environment of use.

30. The composition of claim 29 wherein said 20 coating of said dosage form is rupturable to form said at least one delivery port.

31. The composition of claim 25 wherein said dosage form includes at least one osmotic agent.

32. The composition of claim 31 wherein said 25 osmotic agent is selected from the group consisting of an osmotically effective solute and a water-swellaable hydrophilic polymer.

33. The composition of claim 23 wherein said 30 dosage form comprises a core of Drug A and an osmotic agent, and said core is surrounded by a substantially water-permeable polymeric coating having at least one delivery port therein.

50190125-031600

170
21

34. The composition of claim 33 wherein said osmotic agent is selected from the group consisting of an osmotically effective solute and a water-swellaable hydrophilic polymer.

5

35. The composition of claim 34 wherein said osmotic agent is in a first layer and said solid dispersion is in a second layer.

10

36. The composition of claim 33 wherein said osmotic agent and said concentration-enhancing polymer are the same.

15

37. The composition of claim 23, including an erodible polymeric matrix having said said drug incorporated therein.

20

38. The composition of claim 37 wherein said erodible polymeric matrix is formed from a polymer selected from the group consisting of polyoxamers; aqueous-soluble cellulose; aqueous-erodible cellulose; acrylic acid derivatives and polymers of the same; naturally occurring polysaccharides; and naturally occurring proteins.

25

39. The composition of claim 38 wherein said erodible polymeric matrix is formed from hydroxypropylmethyl cellulose.

30

40. The composition of claim 37 wherein said erodible polymeric matrix is coated with a pH-sensitive polymer.

35

41. The composition of claim 38 wherein said coating further comprises at least one non-pH-sensitive polymer to modulate either the delay of release or the rate of release of said drug.

601 0125-031600

121Z

42. The composition of any of claims 1-3 in a multiparticulate dosage form.

43. The composition of claim 42 wherein said
5 drug is incorporated into a solid matrix comprising pharmaceutical excipients having a melting point of from about 40°C to about 250°C.

44. The composition of claim 43 wherein said
10 drug is incorporated into a solid matrix selected from the group consisting of hydrogenated and partially hydrogenated vegetable oils; mono-, di-, and tri-glycerides of fatty acids; propylene glycol and ethylene glycol mono- and di-esters of fats and fatty
15 acids; waxes; and long chain alcohols.

45. A method of making a composition comprising an amorphous solid dispersion of the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-
20 hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide in an aqueous-soluble concentration-enhancing polymer, said method being selected from the group consisting of solvent processing, mechanical processing, thermal processing and combinations thereof.

25
46. The method of claim 45 wherein said method is solvent processing selected from the group consisting of spray-drying, spray-coating, pan-coating, vacuum drying, fluid bed drying, evaporation, precipitation and
30 combinations thereof

47. The method of claim 46 wherein the solvent used in said solvent processing comprises substantially
35 pure solvent.

60190125-031600

48. The method of claim 46 wherein the solvent used in said solvent processing comprises a mixture of solvents.

5 49. The method of claim 46 wherein the solvent used in said solvent processing comprises a mixture of solvent and water.

10 50. The method of claim 45 wherein said method is mechanical processing selected from the group consisting of ball milling, twin-screw extrusion and trituration.

15 51. The method of claim 45 wherein said method is thermal processing selected from the group consisting of melt congealing and flash flow processing.

20 52. The method of claim 45 comprising the steps of:

(a) providing a spray-drying solution comprising 0.1-10 wt % of said drug, 0.1-10 wt % of said concentration-enhancing polymer and a solvent;

(b) providing an atomizing gas;

25 (c) directing said spray-drying solution and said atomizing gas to an atomizing nozzle to produce droplets of said spray-drying solution wherein said droplets range in size from 1 to 500 μm ;

30 (d) providing a drying gas

(e) providing a drying chamber; and

(f) directing said droplets and said drying gas to said drying chamber to cause evaporation of said solvent from said

35 droplets and solidification of said droplets in less than 20 seconds to form a spray-dried dispersion wherein said spray-

190125-031600

122

123

dried dispersion comprises solid particles
of less than about 200 μm in diameter.

53. The method of claim 52, including an
5 additional step (g) comprising evaporating additional
solvent from said solid particles of step (f).

54. The method of claim 53 wherein step (g) is
conducted in an evaporation chamber selected from the
10 group consisting of a vacuum dryer, a tray dryer, a fluid
bed dryer, a microwave dryer and a rotary drum dryer.

55. The method of claim 53, including an
15 additional step (h) comprising granulating said solid
particles of step (g).

56. The method of claim 55 wherein step (h) is
conducted by a method selected from the group consisting
of roller compaction, low shear granulation, high shear
20 granulation, fluid bed granulation, melt congealing and
extrusion spheronization.

57. The method of claim 52 wherein said
25 solvent in step (a) is selected from the group consisting
of acetone, methanol, and mixtures of acetone, methanol
and water.

58. The product of the method of any of claims
52-55.

30

59. The product of the method of claim 55
comprising granules of from 50 to 1000 μm in diameter.

60. A method of suppressing hepatic glucose
35 production in a human in need of such therapy comprising
administering a therapeutic amount of a pharmaceutical
composition comprising an amorphous solid dispersion of

60190125-031600

124
121

the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide in concentration-enhancing polymer.

5

61. A method of suppressing hepatic glucose production in a human in need of such therapy comprising administering a therapeutic amount of a pharmaceutical composition comprising (a) an amorphous solid dispersion
10 of the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide in concentration-enhancing polymer and (b) additional concentration-enhancing polymer.

15

62. A method of suppressing hepatic glucose production in a human in need of such therapy comprising administering a therapeutic amount of a pharmaceutical composition comprising (a) an amorphous form of the drug
20 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide and (b) a concentration-enhancing polymer.

25

63. A method of suppressing hepatic glucose production in a human in need of such therapy comprising administering substantially simultaneously therapeutic amounts of component (a) and component (b), wherein component (a) comprises an amorphous solid dispersion of
30 the drug 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide in concentration-enhancing polymer, and component (b) comprises additional concentration-enhancing polymer.

35

64. The method of claim 63 wherein component (a) is in a pharmaceutically acceptable dosage form.

50190125-031600

125
28

65. The method of claim 63 wherein components (a) and (b) are each in a pharmaceutically acceptable dosage form.

5 66. A method of suppressing hepatic glucose production in a human in need of such therapy comprising administering substantially simultaneously therapeutic amounts of component (a) and component (b), wherein component (a) comprises an amorphous form of the drug 5-
10 chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide and component (b) comprises concentration-enhancing polymer.

15 67. The method of claim 66 wherein component (a) is in a pharmaceutically acceptable dosage form.

20 68. The method of claim 66 wherein components (a) and (b) are each in a pharmaceutically acceptable dosage form.

25 69. The method of any of claims 60-68 wherein said concentration-enhancing polymer is selected from the group consisting of:

- 30 (a) an ionizable polymer;
 (b) a cellulosic polymer;
 (c) an ionizable cellulosic polymer;
 (d) a nonionizable cellulosic polymer; and
 (e) vinyl polymers and copolymers having substituents selected from the group consisting of hydroxyl, alkylacyloxy and cyclidamido.

60190125-031600

126/12

111

70. The method of any of claims 60-68 wherein
said pharmaceutical composition is in a dosage form
selected from the group consisting of a tablet, a caplet,
a capsule, a bead, a suspension, a multiparticulate, a
5 powder and combinations thereof.

71. The method of claim 70 wherein said dosage
form is designed for immediate release of said drug.

10 72. The method of claim 70 wherein said dosage
form is designed for controlled release of said drug.

60190125.031600

127 3

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF A SPARINGLY
SOLUBLE GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITOR

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

5 Pharmaceutical compositions of a particularly
effective sparingly soluble glycogen phosphorylase
inhibitor are disclosed, as well as methods of making
such compositions and dosage forms from such
compositions.

10

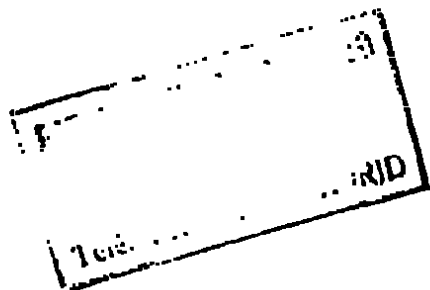
15

20

25

30

601 0125-031600



1282
X

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

29 de enero de 2001

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: 60/190,125 ✓

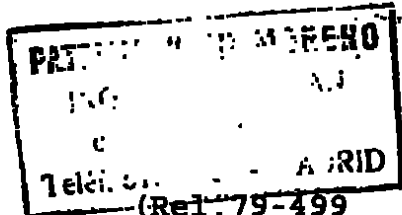
FECHA DE PRESENTACION: 16 de marzo de 2000 ✓

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

E. BORNETT

Oficial de certificaciones



129

(Re: 79-499 Pub605)

IMPRESO 23-1.1

2-11

Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

PTO/SB/16 (2-98)

Aprobado su uso por 1/01/2001 OMB 0651-0037

Oficina de Patentes y Marcas: Departamento de comercio de los Estados Unidos

Bajo el Acta de 1995 de Reducción de Documentación, ninguna persona se verá obligada a responder a una información a no ser que muestre un número de control OMB válido.

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

Nombre (1° y 2° (si hay)) Apellido Residencia (ciudad y estado o país)

VALTER C.	BABCOCK	BEND, OREGON
DWAYNE T.	FRIESEN	BEND, OREGON
DOUGLAS A.	LORENZ	BEND, OREGON

X Inventores adicionales se especifican en el número de páginas adjuntas 1

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA POCO SOLUBLE

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Dirigir toda la correspondencia a:

X Número de cliente 000152

----- colocar aquí el
Código de Barras del
Número de Cliente

O Escriba el Número de cliente aquí

____ Firma o nombre individual

Dirección
Dirección
Ciudad
País

Estado
Teléfono

Código Postal
Fax

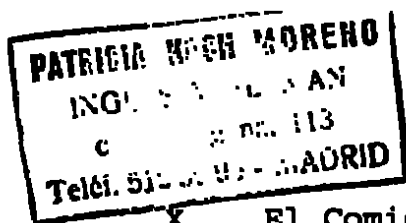
ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Número de páginas de la Descripción 112 ____ Declaración de Pequeña Empresa

Número de páginas de Dibujo(s) ____ Especificar otros

FORMA DE PAGO O TASAS DE SOLICITUD PARA ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (señalar una de las opciones)

X Se adjunta cheque o pago en metálico IMPORTE TASAS para cubrir tasas solicitud provisional SOLICITUD



130
132

PROVISIONAL (\$) \$150

☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 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

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
ESCRIBIR NOMBRE DENNIS E. STENZEL

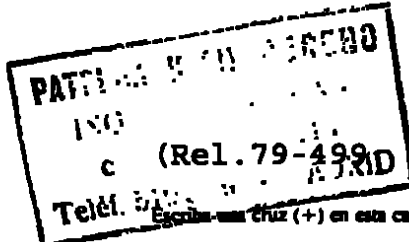
FECHA 1/03/00
N° DE INSCRIPCION: 28,763
(Número de Registro
si procede) 7783.010

TELEFONO (503) 227-5631

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta información es requerida por CFR 37 1.51. La información es usada por el público para solicitar (y por el PTO para procesar) una solicitud provisional. Está dirigida confidencialmente por U.S.C 35 122 y CFR 37 1.14. Se estima que se tarda 8 horas en rellenar, incluyendo la reunión, preparación y sumisión de la solicitud provisional completa al PTO. El tiempo variará dependiendo de cada caso. Cualquier comentario sobre el tiempo que requiere completar este impreso y/o sugerencias para reducirlo, deben ser enviados al oficial del Director de Información, Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, Departamento de Comercio de los Estados Unidos, Washington, D.C. 2021. NO ENVIAR PAGOS O IMPRESOS CUMPLIMENTADOS A ESTA DIRECCIÓN. ENVIAR A: Buró de Solicitud Provisional, Asistente Comisionado para Patentes, Washington, D.C. 20231

(Cubierta de Solicitud Provisional (PTO/SB/16) (2-1.1-página 1 de 1)



131

Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

PTO/SB/16 (2-98)
Aprobado su uso por 1/01/2001 OMB 0651-0037

Oficina de Patentes y Marcas: Departamento de comercio de los Estados Unidos.
Bajo el Acta de 1995 de Reducción de Documentación, ninguna persona se verá obligada a responder a una información a no ser que muestre un número de control OMB válido.

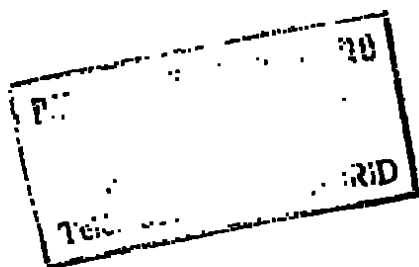
IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

N° de Archivo 7783.010 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

INVENTOR(S)/OLICITANTE(S)

Nombre (1° y 2°(si hay))	Apellido	Residencia (ciudad y estado o país)
CHRIS	MACRI	MYSTIC, CONNECTICUT
JAMES A.	NIGHTINGALE	BEND, OREGON
RAVI	SHANKER	GROTON, CONNECTICUT

Número 1 de 1

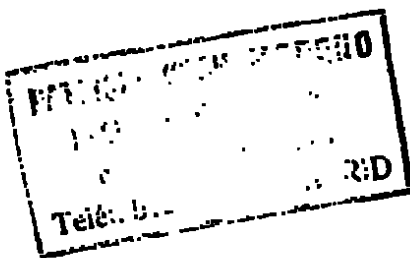


133
17

administrarán por vía oral, el Fármaco A es un fármaco poco soluble, cuya forma cristalina de menor energía tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,08 mg/ml. Debido a que posee una solubilidad en agua tan
5 baja, cuando se ensaya *in vitro*, el Fármaco A tiene bajos valores de concentración máxima (C_{mx}) y de área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) en un medio de uso dado. Además, cuando se ensaya *in vivo* la forma cristalina de menor energía del fármaco mediante la dosificación oral,
10 la C_{mx} del Fármaco A en el plasma sanguíneo, su AUC y su biodisponibilidad relativa son bajas. Así pues, sería deseable mejorar la biodisponibilidad relativa del Fármaco A.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

15 Se ha descubierto que ciertas composiciones farmacéuticas que combinan el Fármaco A en una diversidad de formas con un polímero que aumenta la concentración pueden mejorar la concentración en agua en un medio de uso y la biodisponibilidad del Fármaco A. Para un medio de uso dado,
20 tales composiciones farmacéuticas incluyen (1) una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A en el polímero que aumenta la concentración; (2) una dispersión de sólidos amorfos del Fármaco A y del polímero adicional que aumenta la concentración, formándose la composición previamente o
25 formándose *in situ*; y (3) una forma amorfa de Fármaco A y un

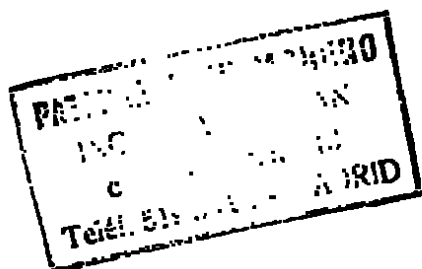


134
134

polímero para aumentar la concentración, formándose la composición previamente o formándose *in situ*. Tales composiciones proporcionan, en un medio acuoso de uso o en plasma o suero sanguíneo, un valor de AUC para el Fármaco A que es al menos 1,25 veces mayor, y una C_{max} de Fármaco A que es al menos 1,25 veces mayor, y más típicamente de 3 a 10 veces mayor, que los valores correspondientes de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A cristalino solo en la forma cristalina de menor energía conocida actualmente por los inventores. En términos de concentración, tales composiciones presentan una solubilidad en agua de al menos 0,10 mg/ml, preferiblemente de al menos 0,16 mg/ml y, más preferiblemente, de al menos 0,24 mg/ml. Tales composiciones pueden usarse prácticamente en cualquier dispositivo para administrar el fármaco *in vivo*, incluyendo las formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada, es decir, las formas de dosificación de liberación sostenida y de liberación retrasada.

Así pues, un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A en un polímero que aumenta la concentración.

Un aspecto muy relacionado de la presente invención se refiere a procedimientos para formar tales dispersiones de



sólidos amorfos y a técnicas para procesar las dispersiones una vez hechas.

Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una dispersión de
5 sólidos amorfos de Fármaco A y un polímero adicional que aumenta la concentración, formándose la composición fuera del medio de uso o dentro del medio de uso (es decir, *in situ*).

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende Fármaco A amorfo y un polímero que
10 aumenta la concentración, formándose la composición fuera del medio de uso o dentro del medio de uso (es decir, *in situ*).

Otro aspecto de la presente invención comprende una forma de dosificación basada en tales composiciones farmacéuticas de Fármaco A, incluyendo tanto las formas de
15 liberación inmediata como las formas de liberación controlada, incluyendo estas últimas tanto las formas de liberación retrasada como las formas de liberación sostenida.

Otro aspecto más de la presente invención comprende un procedimiento de tratamiento de una persona en necesidad de
20 terapia con GPI, que comprende administrar a dicha persona una composición farmacéutica de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican en tres formas distintas:

25 (1) una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A en



136
7

un "polímero que aumenta la concentración" (definido más adelante);

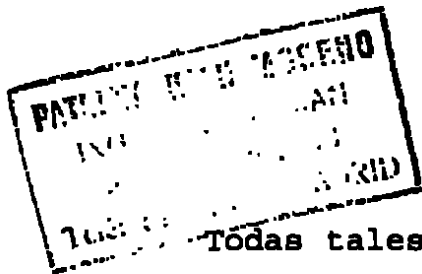
(2) una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y un polímero adicional que aumenta la concentración; y

5 (3) Fármaco A amorfo y un polímero que aumenta la concentración.

En cuanto a las formas (2) y (3), el componente que contiene el Fármaco A puede combinarse con el componente del polímero que aumenta la concentración en una forma de dosificación de forma convencional o pueden coadministrarse
10 al medio de uso por separado del componente de polímero que aumenta la concentración, pero en un tiempo suficientemente próximo como para que los dos componentes estén en el medio de uso conjuntamente, de manera que tenga lugar el aumento
15 de la concentración de Fármaco A en dicho medio de uso.

Las tres formas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención cumplen los ensayos de solubilidad *in vitro* o *in vivo* descritos en este documento.

Cada una de estas tres formas puede incluir
20 solubilizantes y excipientes, puede transformarse en gránulos para el procesamiento, puede incorporarse en matrices erosionables en agua para la liberación del fármaco por erosión o difusión, o puede incorporarse en núcleos solubles en agua o hinchables en agua, recubriéndose estos núcleos
25 para la liberación por mecanismos dirigidos osmóticamente.



13+
10/2/1

Todas tales formas pueden formularse en cualquier forma de dosificación conocida y diseñarse para la liberación inmediata del Fármaco A, la liberación retrasada, la liberación controlada o cualquier combinación de estos dos tipos de liberación. Tales formas de dosificación pueden usarse para la administración del Fármaco A a una persona en necesidad de terapia con GPI.

Así pues, cada una de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se obtiene a partir de dos componentes clave: (1) el Fármaco A y (2) al menos un polímero para aumentar la concentración. A continuación se describen estos dos componentes por separado.

Fármaco A

El Fármaco A es un GPI particularmente eficaz. Puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud PCT WO 96/39385 A1, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento por referencia. El fármaco A, en forma pura, puede aislarse en diversas formas cristalinas y en forma amorfa. Aunque las formas amorfas pueden variar en su naturaleza física, por "amorfo" se entiende simplemente que una porción principal del Fármaco A está en un estado no cristalino. Como se usa en este documento, la expresión "una porción principal" de Fármaco A significa que al menos un 60% del GPI presente en la composición está en la forma amorfa en lugar de en la forma cristalina. Preferiblemente, el



1385
/1

Fármaco A presente en la composición es "sustancialmente amorfo". Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente amorfo" significa que la cantidad de Fármaco A en forma cristalina no excede del 25%. La cantidad de

5 Fármaco A cristalino puede determinarse por procedimientos analíticos aceptados generalmente tales como Microscopía Electrónica de Barrido, Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) o Difracción de rayos X en Polvo (PXRD). Preferiblemente, esencialmente todo (> 90%) el Fármaco A está

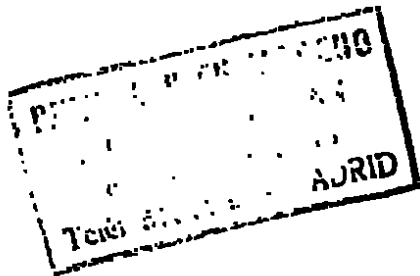
10 en estado amorfo, o dicho de otra forma, la cantidad de Fármaco A cristalino no excede del 10%.

El Fármaco A generalmente se prepara como su estado cristalino de menor energía conocido, caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 238°C y una solubilidad

15 en agua destilada o solución tamponada con fosfato (PBS) de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,08 mg/ml a 37°C. El Fármaco A es no iónico en el intervalo de pH fisiológicamente relevante de 1 a 8 y, como resultado, tiene aproximadamente la misma solubilidad en soluciones acuosas diluidas con

20 valores de pH en este intervalo. Las formas amorfas de Fármaco A, así como cualquier estado cristalino que pueda existir aparte del estado cristalino de menor energía conocido mencionado anteriormente, generalmente tendrán una solubilidad en agua mayor que el estado cristalino de menor

25 energía conocido, denominado generalmente en este documento



139
7/11/1

"estado cristalino".

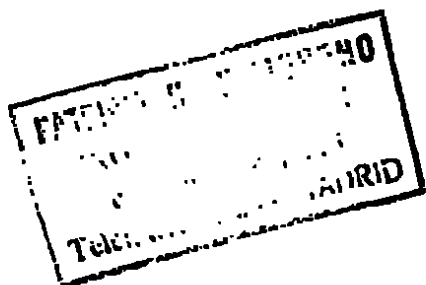
Polímero para Aumentar la Concentración

El segundo componente clave usado para formar las composiciones farmacéuticas de la presente invención es un
5 componente polimérico, farmacéuticamente aceptable, inerte, soluble en agua y que aumenta la concentración.

Por "polimérico" se entiende que el material consta de una serie de unidades repetidas similares que varían en número desde 5 ó 10 hasta muchos miles. Esencialmente todas
10 las unidades repetidas pueden ser iguales, como ocurriría en un polímero tal como la polivinilpirrolidona, o pueden variar, como ocurriría en un polímero celulósico sustituido.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el polímero no afecta adversamente al sujeto o paciente cuando
15 se administra de forma apropiada. Por "inerte" se entiende que no reacciona adversamente o que no es bioactivo, aunque tenga capacidad de aumentar la concentración y sea capaz de aumentar la biodisponibilidad del Fármaco A.

Tales polímeros son "solubles en agua" en el sentido de
20 que son suficientemente solubles ($\geq 0,1$ mg/ml) en al menos una porción del intervalo de pH de 1 a 8 como para exhibir una propiedad de "aumento de la concentración" con respecto al Fármaco A. Por "aumento de la concentración" se entiende que, después de la introducción del polímero y una "forma de
25 alta energía" de Fármaco A en un medio acuoso de uso, en

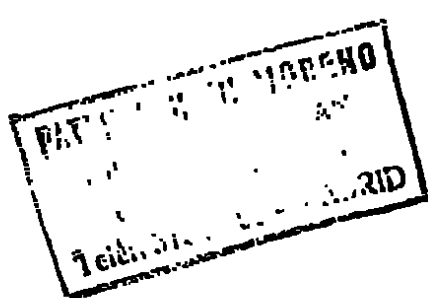


140
1/1

comparación con un control que consta de una cantidad equivalente de Fármaco A en la misma forma pero sin el polímero, se satisfacen las medidas objetivas de concentración que corresponden a una mayor biodisponibilidad para el ensayo *in vitro* o *in vivo* y presentadas a continuación.

Por "forma de alta energía de Fármaco A" se entiende cualquier forma que tenga una solubilidad en agua al menos 1,25 veces mayor que la de la forma cristalina de menor energía conocida, o de al menos 0,10 mg/ml. Esta expresión incluye cualquier forma sustancialmente amorfa del Fármaco A, incluyendo el Fármaco A solo; el Fármaco A dispersado en el polímero que aumenta la concentración; el Fármaco A dispersado en otro material de matriz; y cualquier forma cristalina de Fármaco A que tenga una solubilidad en agua de al menos 0,10 mg/ml.

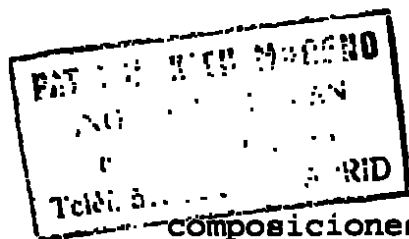
Las composiciones que comprenden el Fármaco A y el polímero que aumenta la concentración proporcionan una mayor concentración de Fármaco A en los ensayos de disolución *in vitro*. Se ha determinado que el aumento de la concentración de fármaco en los ensayos de disolución *in vitro* en solución de Modelo Duodenal en Ayunas (MFD) o en Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) es un buen indicador del comportamiento *in vivo* y de la biodisponibilidad. En particular, una composición de la presente invención puede



14/77

ensayarse con respecto a su disolución añadiéndola a una solución de MFD o PBS y agitando la mezcla para promover la disolución. En los Ejemplos de este documento se indican soluciones ilustrativas de MFD y PBS. Preferiblemente, la
5 composición de la presente invención proporciona una $C_{máx}$ de Fármaco A disuelto al menos 1,25 veces mayor que la concentración de equilibrio de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A pero que carece del polímero. Como se usa en este documento, la $C_{máx}$ es
10 la concentración máxima de Fármaco A disuelto en el medio de ensayo observada por el análisis del medio de ensayo. En otras palabras, si la concentración de equilibrio del Fármaco A disuelto proporcionada por la composición de control es de 0,08 mg/ml, entonces una composición de la presente invención
15 proporciona una $C_{máx}$ de al menos 0,10 mg/ml.

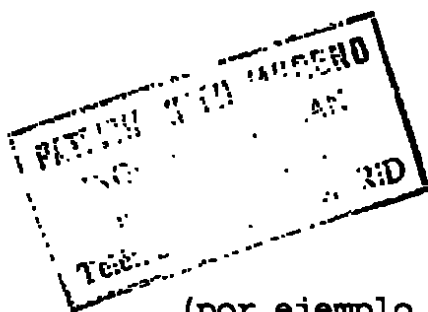
La composición de control convencionalmente es Fármaco A solo no dispersado (por ejemplo, típicamente, Fármaco A cristalino solo en su forma cristalina de menor energía termodinámicamente más estable). Para la realización de esta
20 invención que comprende Fármaco A en un estado amorfo y uno o más polímeros para aumentar la concentración, el control puede ser Fármaco A amorfo solo o Fármaco A amorfo más un peso de diluyente inerte equivalente al peso del polímero presente en la composición de ensayo. Más preferiblemente,
25 la $C_{máx}$ del Fármaco A disuelto conseguida con las



composiciones de la presente invención es al menos dos veces mayor, y más preferiblemente al menos tres veces mayor, que la concentración del fármaco en equilibrio del control, lo que significa que la C_{max} es al menos de 0,16 mg/ml y de 0,24 mg/ml, respectivamente.

Como alternativa, en un ensayo de disolución *in vitro* reflejado por un gráfico de la concentración de Fármaco A disuelto frente al tiempo, las composiciones de la presente invención proporcionan un Área Bajo la Curva (AUC) para cualquier período de al menos 90 minutos entre el momento de la introducción en el medio de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción, que es al menos 1,25 veces mayor que la de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A solo. La determinación de los valores de AUC es un procedimiento bien conocido y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

Un ensayo típico para evaluar el aumento de la concentración de fármaco puede realizarse (1) suspendiendo una cantidad suficiente de composición de control, típicamente Fármaco A solo, en el medio de ensayo *in vitro*, típicamente solución de MFD o PBS, para conseguir la concentración de equilibrio del Fármaco A disuelto; (2) suspendiendo una cantidad suficiente de composición de ensayo

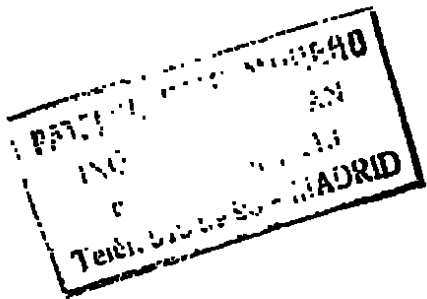


143
7/2/71

(por ejemplo, el Fármaco A en estado amorfo y polímero o una dispersión de Fármaco A en polímero) en un medio de ensayo equivalente, de tal forma que si se disolviera todo el Fármaco A, la concentración teórica del Fármaco A sería al menos dos veces mayor que la concentración de equilibrio del "Fármaco A disuelto"; y (3) determinando si la C_{md} medida de la composición de ensayo en el medio de ensayo es al menos 1,25 veces mayor que la concentración de equilibrio de la composición de control.

10 La concentración de "Fármaco A disuelto" típicamente se mide en función del tiempo extrayendo muestras del medio de ensayo, midiendo la concentración de "Fármaco A disuelto" y representando la concentración frente al tiempo de forma que pueda averiguarse la C_{md} . Para evitar la presencia de
15 partículas del Fármaco A (por ejemplo, no disueltas) que proporcionarían una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o se centrifuga. El "Fármaco A Disuelto" típicamente se toma como el material que atraviesa un filtro de jeringa de 0,45 μm o, como alternativa, el material que
20 permanece en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración puede realizarse usando un filtro de jeringa de difluoruro de polivinilidina de 0,45 μm vendido por Scientific Resources con el nombre comercial TITAN®.

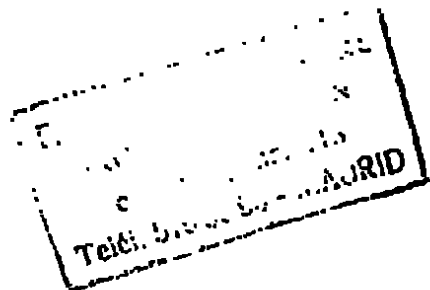
La centrifugación típicamente se realiza en un tubo de
25 microcentrífuga de polipropileno mediante centrifugación a



144
10/1

13.000 G durante 30 segundos. Pueden emplearse otros procedimientos de filtración o centrifugación similares obteniéndose resultados útiles. Por ejemplo, usando otros tipos de microfiltros se pueden obtener valores algo mayores
5 o menores ($\pm 10-40\%$) que los obtenidos con el filtro especificado anteriormente, pero también se permitirá la identificación de las dispersiones preferidas. Se reconoce que esta definición de "Fármaco A disuelto" incluye no sólo moléculas de Fármaco A solvatadas monoméricas, sino también
10 una amplia serie de especies tales como conjuntos de polímero/Fármaco A que tienen dimensiones submicrométricas, agregados de Fármaco A, agregados de mezclas de polímero y Fármaco A, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidales o nanocristales, complejos de polímero/Fármaco A
15 y otras especies similares que contienen Fármaco A que están presentes en el filtrado o el sobrenadante en el ensayo de disolución especificado.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención, cuando se administran por vía oral a un ser humano
20 o a otro animal, proporcionan un valor de AUC en la concentración de Fármaco A en sangre (plasma o suero) que es al menos 1,25 veces mayor que la observada cuando se administra sólo una composición de control que contiene una cantidad equivalente de Fármaco A (en ausencia del polímero
25 que aumenta la concentración), que es equivalente a las



145
X

composiciones que tienen una biodisponibilidad relativa de 1,25 en comparación con tal composición de control.

La biodisponibilidad relativa del Fármaco A en las composiciones de la presente invención puede ensayarse in vivo en animales o en seres humanos usando procedimientos convencionales para realizar tal determinación. Puede usarse un ensayo in vivo, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición de Fármaco A y polímero proporciona una concentración de Fármaco A en sangre (suero o plasma) frente al Área Bajo la Curva (AUC) de concentración frente al tiempo para un sujeto de ensayo que recibe la composición de ensayo, mayor que la concentración de Fármaco A en sangre frente al AUC de concentración frente al tiempo para un sujeto de ensayo que recibe una composición de control compuesta de Fármaco A cristalino o amorfo, pero sin polímero como se ha descrito anteriormente.

En un estudio cruzado in vivo se administra una "composición de ensayo" de Fármaco A y polímero a la mitad de un grupo de 12 o más seres humanos y, después de un período de eliminación apropiado (por ejemplo, una semana), los mismos sujetos reciben una "composición de control" que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A como composición de ensayo. La otra mitad del grupo recibe primero la composición de control y después la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se mide como la concentración

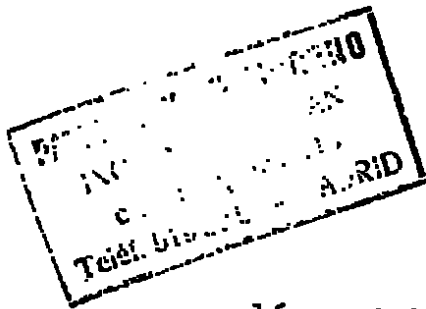


146
K

en sangre (suero o plasma) frente al Área Bajo la Curva (AUC) de concentración frente al tiempo proporcionada por la composición de ensayo determinada para cada grupo dividido por el AUC en la sangre proporcionada por la composición de control. Preferiblemente, se determina esta relación de ensayo/control para cada sujeto y después se calcula el promedio de las relaciones de todos los sujetos del estudio.

Las determinaciones de los valores de AUC *in vivo* pueden realizarse representando la concentración en suero o en plasma del fármaco a lo largo del eje de las ordenadas (eje y) frente al tiempo a lo largo del eje de las abscisas (eje x). Generalmente, los valores de AUC representan varios valores extraídos a partir de todos los sujetos en una población de ensayo de pacientes, promediados sobre toda la población de ensayo. Una realización preferida de la invención es una en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es de al menos 1,25 con respecto a una composición de control que contiene Fármaco A pero no polímero. Una realización incluso más preferida de la invención es una en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es al menos 2,0 con respecto a una composición de control de Fármaco A pero en la que no está presente el polímero.

Los polímeros adecuados para uso con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los



147
13

polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. Entre éstos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos, siendo más preferidos los polímeros celulósicos ionizables.

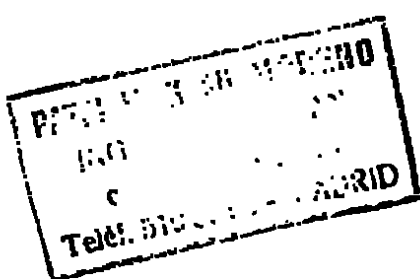
- 5 Una clase preferida de polímeros comprende polímeros que son de naturaleza "anfífila", que significa que el polímero tiene porciones hidrófobas e hidrófilas. Los grupos hidrófobos pueden comprender grupos tales como grupos hidrocarburo alifáticos o aromáticos. Los grupos hidrófilos
- 10 pueden comprender grupos ionizables o no ionizables que son capaces de unir hidrógeno, tales como hidroxilos, ácidos carboxílicos, ésteres, aminas o amidas.

Se prefieren los polímeros anfífilos y/o ionizables porque se cree que tales polímeros pueden tender a tener

15 interacciones relativamente fuertes con el Fármaco A y pueden promover la formación en el medio de uso de los diversos tipos de conjuntos de polímero/fármaco descritos previamente. Además, la repulsión de las cargas iguales de los grupos ionizados de tales polímeros puede servir para limitar el

20 tamaño del conjunto de polímero/fármaco a la escala nanométrica o submicrométrica. Por ejemplo, aunque no se desea limitación por ninguna teoría particular, tales conjuntos de polímero/fármaco pueden comprender grupos de Fármaco A hidrófobos rodeados por el polímero, estando

25 dirigidas las regiones hidrófobas del polímero hacia dentro,

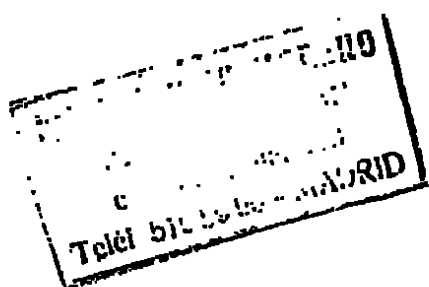


148
157

hacia el Fármaco A, y estando dirigidas las regiones hidrófilas del polímero hacia afuera, hacia el medio acuoso. Como alternativa, los grupos funcionales ionizados del polímero pueden asociarse, por ejemplo, mediante enlaces de
5 hidrógeno, con grupos polares del Fármaco A. En el caso de los polímeros ionizables, las regiones hidrófilas del polímero incluirían los grupos funcionales ionizados. Tales conjuntos de fármaco/polímero en solución pueden tomar un aspecto parecido al de estructuras poliméricas cargadas de
10 tipo micelar. En cualquier caso, independientemente del mecanismo de acción, los inventores han observado que tales polímeros anfífilos, particularmente los polímeros celulósicos ionizables, aumentan la concentración del Fármaco A en solución acuosa con respecto a composiciones de control
15 sin tales polímeros.

Una clase de polímeros adecuados para uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos neutros. Son ejemplos de tales polímeros poli(alcoholes vinílicos) que tienen al menos una porción de sus unidades
20 repetidas en la forma no hidrolizada (acetato de vinilo), copolímeros de poli(alcohol vinílico) y poli(acetato de vinilo), copolímeros de polietilenglicol/polipropilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímeros de polietileno y poli(alcohol vinílico) y quitosana.

25 Otra clase de polímeros adecuados para uso con la



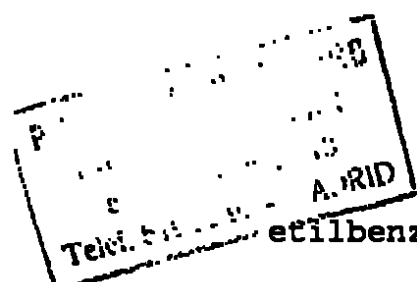
149
7

presente invención comprende polímeros no celulósicos ionizables. Los ejemplos de estos polímeros incluyen: polímeros y copolímeros de vinilo que tienen sustituyentes de hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico; polimetacrilatos
5 funcionalizados con ácido carboxílico y poliacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico, tales como los EUDRAGITS®, fabricados por Rohm Tech Inc., de Malden, Massachusetts; poliacrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con amina; proteínas; y almidones
10 funcionalizados con ácido carboxílico tales como almidón glicolato.

Los polímeros no celulósicos que son anfífilos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y un monómero relativamente hidrófobo. Los ejemplos incluyen
15 copolímeros de acrilato y metacrilato. Los ejemplos de las calidades comerciales de tales copolímeros incluyen los EUDRAGITS, que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros con al menos un sustituyente
20 unido a éster y/o un sustituyente unido a éter, teniendo el polímero un grado de sustitución de al menos 0,05 para cada sustituyente. Debe indicarse que en la nomenclatura de los polímeros usados en este documento, los sustituyentes unidos a éter se mencionan después del término "celulosa" como el
25 resto unido al grupo éter. Por ejemplo, la "celulosa de ácido

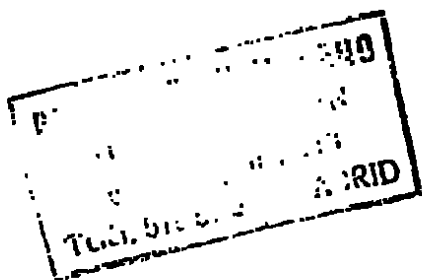
150
151



etilbenzoico" tiene sustituyentes de ácido etoxibenzoico. De forma análoga, los sustituyentes unidos a éster se mencionan antes del término "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo, el "ftalato de celulosa" tiene un ácido carboxílico de cada resto de ftalato unido por un enlace éster al polímero y el otro ácido carboxílico sin reaccionar.

También debe indicarse que un nombre de polímero tal como "acetato ftalato de celulosa" (CAP) se refiere a cualquiera de los miembros de la familia de polímeros celulósicos que tienen grupos acetato y ftalato unidos mediante enlaces éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo del polímero celulósico. Generalmente, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede variar de 0,05 a 2,9, siempre que se cumplan los demás criterios del polímero. "Grado de sustitución" se refiere al número medio de los tres hidroxilos por unidad repetida de sacárido presente en la cadena de celulosa que se ha sustituido. Por ejemplo, si todos los hidroxilos de la cadena de celulosa se han sustituido con ftalato, el grado de sustitución con ftalato es 3. Dentro de cada tipo de familia de polímeros también se incluyen polímeros celulósicos que tienen sustituyentes adicionales añadidos en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente el comportamiento del polímero.

Los polímeros celulósicos anfífilos pueden prepararse



132
15

Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Tales polímeros contienen sustituyentes no ionizables que pueden 5 estar unidos a éter o unidos a éster. Los ejemplos de sustituyentes no ionizables unidos a éter incluyen: grupos alquilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; y grupos arilo tales como fenilo. Los 10 ejemplos de los grupos no ionizables unidos a éster incluyen: grupos alquilo tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato, sin embargo, con la condición, especialmente cuando se incluyen grupos arilo, de que el polímero incluya suficientes sustituyentes 15 hidrófilos como para que el polímero tenga al menos alguna solubilidad en agua a un pH de 1 a 8.

Los ejemplos de polímeros celulósicos no ionizables que pueden usarse como polímero incluyen: acetato de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa 20 (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, acetato de hidroxietil celulosa e hidroxietil etil celulosa.

Una serie preferida de polímeros celulósicos neutros son los anfífilos. Los ejemplos de estos polímeros incluyen 25 hidroxipropil metil celulosa y acetato de hidroxipropil



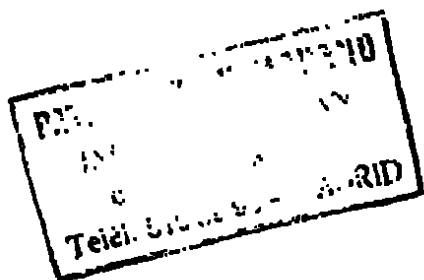
152
151

celulosa, donde las unidades repetidas de celulosa que tienen números relativamente altos de grupos metilo o acetato con respecto a los sustituyentes hidroxilo o hidroxipropilo no sustituidos constituyen regiones hidrófobas con respecto a
5 otras unidades repetidas del polímero.

Otra clase de polímeros celulósicos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante e incluyen al menos un sustituyente ionizable, que puede estar unido a éter o unido
10 a éster. Los ejemplos de los sustituyentes ionizables unidos a éter incluyen: ácidos carboxílicos tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido benzoico y el ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como el ácido etoxibenzoico o el ácido propoxibenzoico, los diversos
15 isómeros del ácido alcoxiftálico tales como el ácido etoxiftálico y el ácido etoxiisoftálico, los diversos isómeros del ácido alcoxinicotínico tales como el ácido etoxinicotínico, y los diversos isómeros del ácido picolínico tales como el ácido etoxipicolínico; ácidos tiocarboxílicos
20 tales como el ácido tioacético; grupos fenoxi sustituidos tales como hidroxifenoxi, etc.; aminas tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos tales como fosfato etoxi; y sulfonatos tales como sulfonato etoxi. Los ejemplos de los sustituyentes ionizables unidos a éster
25 incluyen: ácidos carboxílicos tales como succinato, citrato,

ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato y los diversos isómeros de ácido piridinodicarboxílico; ácidos tiocarboxílicos tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos tales como el ácido aminosalicílico; aminas, 5 incluyendo aminoácidos naturales o sintéticos tales como alanina o fenilalanina; fosfatos tales como acetil fosfato; y sulfonatos tales como acetil sulfonato. En el caso de polímeros sustituidos con grupos aromáticos que también tienen la solubilidad en agua requerida, también es deseable 10 que estén unidos al polímero suficientes grupos hidrófilos tales como grupos con funcionalidad hidroxipropilo o de ácido carboxílico, para que el polímero sea soluble en agua al menos a los valores de pH en los que se ioniza cualquier grupo ionizable. En algunos casos, el propio grupo aromático 15 puede ser ionizable, tal como en el caso de los sustituyentes ftalato o trimelitato.

Los ejemplos de polímeros celulósicos ionizables que están al menos parcialmente ionizados a valores de pH fisiológicamente relevantes y que pueden usarse como 20 polímeros de dispersión incluyen: acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil celulosa, succinato de hidroxietil metil celulosa, acetato succinato de hidroxietil celulosa, ftalato 25 de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato succinato



de hidroxietil metil celulosa, acetato ftalato de hidroxietil metil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato
5 de hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato ftalato de hidroxipropil celulosa, succinato ftalato de hidroxipropil metil celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa,
10 acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato
15 trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido
20 hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico, acetato de celulosa de ácido etil picolínico, carboximetil celulosa, acetato de carboximetil celulosa y sales ionizables de todos los anteriores.

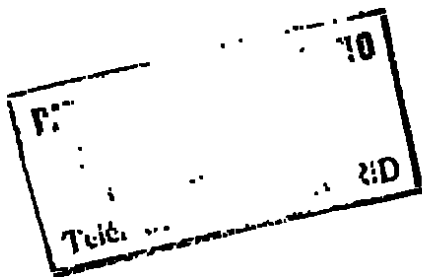
25 Los ejemplos de polímeros celulósicos que cumplen la



K6
16

definición de anfífilo, que tienen regiones hidrófilas e hidrófobas, incluyen polímeros tales como CAP y CAT en los que las unidades repetidas celulósicas que tienen uno o más sustituyentes acetato son hidrófobas con respecto a las que
5 no tienen sustituyentes acetato o tienen uno o más sustituyentes ionizados ftalato o trimelitato.

Una subserie particularmente deseable de polímeros ionizables celulósicos son los que poseen tanto un sustituyente aromático con funcionalidad de ácido carboxílico
10 como un sustituyente alquilato y que, por lo tanto, son anfífilos. Los ejemplos de estos polímeros incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil
15 celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato
20 de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa,
25 acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato



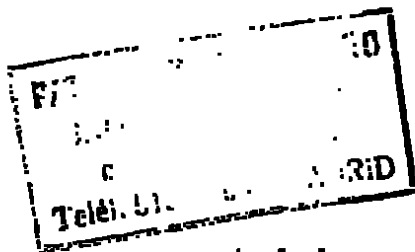
154
27

de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico y acetato de celulosa de ácido etil picolínico.

Otra subserie particularmente deseable de polímeros celulósicos ionizables son los que poseen un sustituyente carboxilato no aromático. Los ejemplos de estos polímeros incluyen acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil celulosa, acetato succinato de hidroxietil metil celulosa, succinato de hidroxietil metil celulosa y acetato succinato de hidroxietil celulosa.

Son polímeros especialmente preferidos el acetato ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de celulosa y acetato trimelitato de celulosa. Son polímeros más preferidos el acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, el ftalato de hidroxipropil metil celulosa, el acetato ftalato de celulosa y el acetato trimelitato de celulosa.

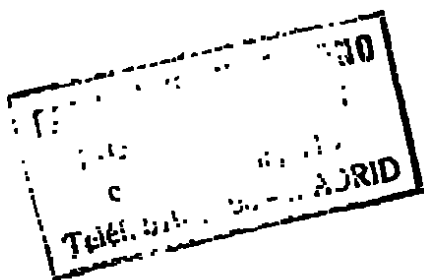
Aunque una amplia serie de polímeros anfífilos tienen



15827

propiedades para aumentar la concentración, los citados anteriormente como preferidos generalmente proporcionan mayores aumentos de C_{mx} , AUC y biodisponibilidad con respecto a los otros polímeros de la presente invención. Por ejemplo, se ha descubierto que las composiciones que utilizan los polímeros para aumentar la concentración más preferidos proporcionan una C_{mx} en un medio de uso que es de 4 veces a 30 veces mayor que la de una composición de control.

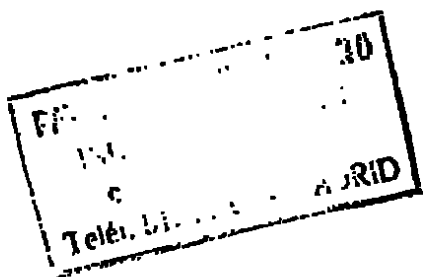
También debe indicarse que aunque algunos de los polímeros que aumentan la concentración indicados anteriormente comúnmente se usan en formulaciones farmacéuticas, sus usos convencionales no son para aumentar la concentración y, por lo tanto, normalmente se usan a niveles inferiores de los necesarios para observar un aumento sustancial de la concentración. Por ejemplo, la HPMC es un aglutinante usado comúnmente en formulaciones farmacéuticas y el CAP se usa comúnmente como recubrimiento entérico para comprimidos farmacéuticos. Sin embargo, en tales usos, la cantidad de polímero usado en un comprimido generalmente es mucho menor que la que se usaría para aumentar la concentración del Fármaco A. Además, tales polímeros se usan convencionalmente con fármacos cristalinos, mientras que para que tales polímeros proporcionen un aumento de la concentración, el fármaco tiene que estar en una forma de concentración aumentada tal como un estado amorfo o una



1397

dispersión amorfa.

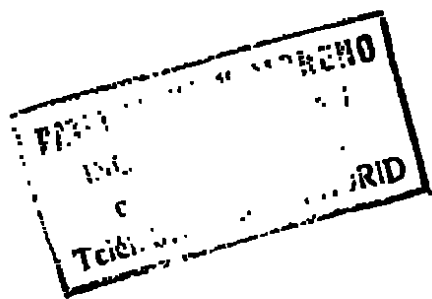
Aunque se han descrito polímeros específicos como adecuados para uso en las mezclas de la presente invención, también pueden ser adecuadas combinaciones de tales 5 polímeros. Así pues, el término "polímero" pretende incluir mezclas de polímeros además de una sola especie de polímero. Por ejemplo, cuando es deseable combinar dos polímeros para aumentar la concentración, tales como PVP (un polímero vinílico no iónico que es muy soluble en agua) y HPMCAS (un 10 polímero celulósico iónico que tiene una alta temperatura de transición vítrea (T_g) de 118°C), pueden combinarse en una amplia diversidad de maneras. Por ejemplo, puede combinarse una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y los dos polímeros de forma que se obtenga una mezcla tan homogénea 15 como sea posible, por ejemplo, disolviendo los tres materiales en un disolvente, y después solidificando la mezcla por precipitación en un no disolvente o por evaporación del disolvente. Como alternativa, puede formarse una dispersión del Fármaco A con un primer polímero que 20 aumenta la concentración, seguido de la mezcla en seco o en húmedo de un segundo polímero que aumenta la concentración con la dispersión. El segundo polímero que aumenta la concentración también puede añadirse como un recubrimiento o como un material de granulación en húmedo.



QUE AUMENTA LA CONCENTRACIÓN

Un primer aspecto de esta invención comprende dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A y uno o más polímeros que aumentan la concentración solubles en agua. En general, una porción principal ($\geq 60\%$) de Fármaco A está en forma amorfa en lugar de cristalina. Preferiblemente, el Fármaco A presente en tales dispersiones es sustancialmente amorfo en el sentido de que al menos un 75% del Fármaco A está en un estado no cristalino (o lo que es o mismo, un 25% o menos de Fármaco A está en estado cristalino). Como se ha mencionado previamente, la naturaleza amorfa del Fármaco A en la dispersión puede demostrarse, por ejemplo, por análisis de DSC o de SEM o por PXRD. Preferiblemente, esencialmente todo el Fármaco A es amorfo en el sentido de que menos de un 10% del Fármaco A presente en la dispersión está en el estado cristalino.

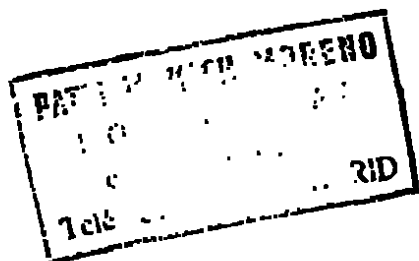
Aunque, como se discute más adelante, el Fármaco A amorfo y el polímero que aumenta la concentración soluble en agua pueden constituir una mezcla física sencilla, generalmente se prefiere que el Fármaco A esté dispersado al menos parcialmente en el polímero que aumenta la concentración. Incluso más preferiblemente, el Fármaco A se dispersa tan homogéneamente como sea posible en el polímero que aumenta la concentración. Un procedimiento para determinar si el Fármaco A se dispersa de una forma



1624
1/1

embargo, en algunos casos, el procesamiento mecánico puede hacer que existan fracciones mayores de Fármaco A amorfas. Cuando se prepara por procesamiento con disolventes, una porción principal del fármaco está en estado amorfo, 5 normalmente sustancialmente todo ($> 75\%$) está en un estado amorfo y a menudo esencialmente todo ($> 90\%$) el fármaco está en un estado amorfo. Por "estado amorfo" se entiende que el fármaco puede estar presente en la dispersión en cualquier estado no cristalino, tal como en cualquiera de las tres 10 clases amplias o formas siguientes: (a) en dominios discretos ricos en fármaco; (b) distribuido homogéneamente, es decir, formando una solución de sólidos; o (c) en cualquier estado o combinación de estados entre los extremos de (a) y (b).

En el procesamiento con disolventes, se forma una 15 solución homogénea de disolvente, fármaco y polímero para aumentar la concentración, solos o junto con otros excipientes que pueden disolverse o no, y después se elimina el disolvente por evaporación o precipitación. Como el procesamiento con disolventes permite la formación de 20 dispersiones homogéneas de sólidos amorfos, es la clase preferida de procedimientos de fabricación para formar la dispersión de sólidos amorfos del Fármaco A. Todas las formas siguientes de procesamiento con disolvente son útiles para formar la dispersión de sólidos de la composición 25 farmacéutica de la presente invención: secado por

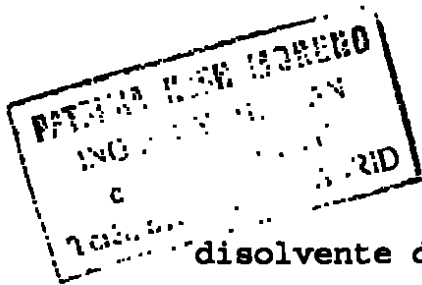


163
/

pulverización, recubrimiento por pulverización, evaporación, rotoevaporación, secado en lecho fluido, precipitación y combinaciones de estas técnicas. La precipitación típicamente se induce por el contacto de la solución de fármaco/dispersión de polímero con un no disolvente tal como agua, un hidrocarburo líquido o CO₂ super-crítico.

Un procedimiento preferido para formar la dispersión es disolviendo el fármaco y la dispersión del polímero en un disolvente común y después retirando el disolvente por secado por pulverización o recubrimiento por pulverización. En *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, páginas 20-54 a 20-57 (6ª Ed. 1984), se describen, en general, procedimientos y equipos de secado por pulverización y de recubrimiento por pulverización. Marshal, en *50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Serie* 2 (1954), revisa más detalles sobre los procedimientos y el equipo de secado por pulverización.

Los términos "secado por pulverización" y "recubrimiento por pulverización", en relación con la presente invención, se usan convencionalmente y en sentido amplio hacen referencia a procedimientos que implican la disgregación de mezclas líquidas en pequeñas gotitas (atomización) y la eliminación rápida del disolvente de las mezclas en un recipiente tal como un aparato de secado por pulverización o una revestidora de lecho fluido o de recipiente en la que existe una gran fuerza motriz para la evaporación del

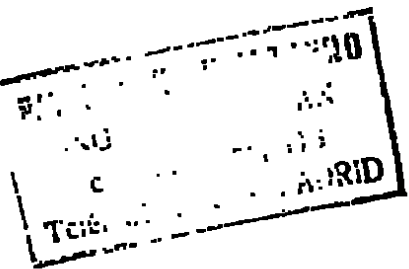


1643

disolvente de las gotitas. En el caso del recubrimiento por pulverización, las gotitas inciden en una partícula, perla, píldora, comprimido o cápsula, dando como resultado un recubrimiento que comprende la dispersión de sólidos amorfos.

- 5 El recubrimiento por pulverización también puede realizarse sobre una superficie metálica, de vidrio o de plástico y la capa aplicada posteriormente puede retirarse y triturarse hasta el tamaño de partículas deseado. En el caso del secado por pulverización, las gotitas generalmente se secan antes
- 10 de incidir sobre una superficie, formando así partículas de dispersión de sólidos amorfos del orden de 1 a 200 micrómetros de diámetro. La fuerza motriz fuerte para la evaporación del disolvente generalmente se proporciona manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato
- 15 de secado por pulverización bien por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de secado de las gotitas. Esto se consigue (1) manteniendo la presión en el aparato de secado por pulverización a un vacío parcial (por ejemplo, de 0,01 a 0,50 atmósferas); (2) mezclando las
- 20 gotitas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) tanto (1) como (2). Por ejemplo, una solución de fármaco y una dispersión de polímero tal como HPMCAS en acetona puede liofilizarse convenientemente pulverizando la solución a una temperatura de 50°C (la presión de vapor de la acetona a 50°C
- 25 es de aproximadamente 0,8 atm) en una cámara mantenida a una

165
27
1



presión total de 0,01 a 0,2 atm conectando la salida a una bomba de vacío. Como alternativa, tal solución puede pulverizarse en una cámara en la que se mezcla con gas nitrógeno a una temperatura de 80°C a 250°C y a una presión
5 de 1,0 a 1,2 atm.

Generalmente, la temperatura y el caudal del gas de secado se eligen de manera que las gotitas de la solución de dispersión de polímero/fármaco se sequen lo suficiente durante el tiempo que tardan en alcanzar la pared del aparato
10 como para que sean esencialmente sólidas, de forma que constituyan un polvo fino y no se adhieran a la pared del aparato. El período real de tiempo necesario para conseguir este nivel de sequedad depende del tamaño de las gotitas. Los tamaños de las gotitas generalmente varían de 1 a 500 μm de
15 diámetro, siendo más típico un tamaño de 5 a 100 μm . La gran relación entre superficie y volumen para las gotitas y la gran fuerza motriz para la evaporación del disolvente generalmente producen tiempos de secado reales de unos pocos segundos o menores y, más típicamente, sustancialmente menos
20 de un segundo. Para algunas mezclas de fármaco/dispersión de polímero/disolvente, este secado rápido generalmente produce una composición homogénea más uniforme en lugar de una composición generalmente menos deseable que se separa en fases ricas en fármaco y ricas en polímero. Tales
25 dispersiones que tienen una composición homogénea pueden

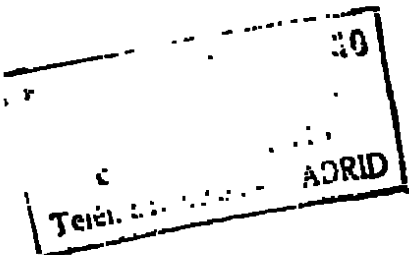
1667



considerarse soluciones de sólidos y pueden estar supersaturadas con fármaco.

Sin embargo, como se describe más adelante, la separación del Fármaco A de la dispersión de polímero para formar esencialmente una mezcla física de partículas o dominios de Fármaco A amorfo y el polímero para aumentar la concentración también puede tener un buen comportamiento y también forma parte de esta invención. Como resultado, los tiempos de solidificación pueden ser bastante prolongados - incluso de más de una hora, como podría ocurrir por la evaporación de la mayor parte de disolvente desde un recipiente agitado. Sin embargo, preferiblemente, los tiempos de solidificación deben ser menores de 100 segundos, preferiblemente menores de 20 segundos y más preferiblemente menores de 1 segundo. En general, para conseguir tal rápida solidificación de la solución de fármaco/dispersión de polímero, se prefiere que la solución se liofilice o se recubra por pulverización mediante la formación de gotitas, durante el proceso de secado por pulverización o de recubrimiento por pulverización, menores de 500 μm . Las partículas sólidas así formadas resultantes de la solidificación de estas gotitas generalmente tienden a ser de 1 a 200 μm de diámetro.

Después de la solidificación, las partículas sólidas pueden permanecer en la cámara de secado por pulverización



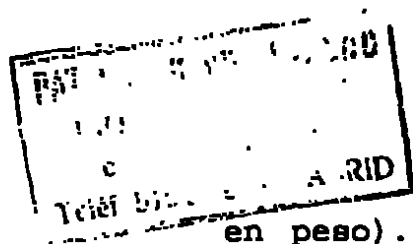
167
1A

durante un período de tiempo adicional, evaporándose de esta forma más disolvente. Generalmente, cuando la dispersión sale del aparato de secado por pulverización, su contenido de disolvente residual debe ser menor del 10% en peso y, 5 preferiblemente, menor del 2% en peso.

La solución secada por pulverización para formar la dispersión de sólidos amorfos puede ser bastante sencilla, conteniendo sólo Fármaco A, uno o más polímero para aumentar la concentración y uno o más disolventes. En tales casos, el 10 contenido de sólidos de la solución de secado por pulverización generalmente está en el intervalo del 1 al 30% en peso y, más preferiblemente, del 5 al 20% en peso. Después del secado por pulverización y, si es necesario, de una etapa de secado secundaria, la dispersión resultante carece 15 esencialmente de disolvente y, por lo tanto, consta principalmente de Fármaco A y uno o más polímeros para aumentar la concentración.

Cuando la dispersión es la única fuente de polímero para aumentar la concentración en la forma de dosificación, el 20 contenido de Fármaco A de la dispersión generalmente es del 5 al 75% en peso. Preferiblemente, para limitar la masa total de la forma de dosificación, el contenido de Fármaco A es de al menos un 15% en peso, aunque generalmente se espera una buena biodisponibilidad relativa con cargas de fármaco 25 incluso muy bajas (con un contenido de Fármaco A del 1 al 15%

168
171



en peso). Además, cuando en la forma de dosificación se incluye un polímero para aumentar la concentración distinto del que está en la dispersión, se ha descubierto que, de una forma bastante sorprendente, el contenido de Fármaco A de la 5 dispersión puede ser bastante alto, de aproximadamente un 100%, ya que las dispersiones que contienen un 99% en peso de Fármaco A han mostrado un notable aumento de la concentración de Fármaco A.

Cuando el polímero para aumentar la concentración es 10 HPMCAS, típicamente se disuelve de un 5 a un 10% en peso de Fármaco A y de un 5 a un 10% en peso de HPMCAS en acetona pura o en acetona que contiene hasta un 10% de agua. Por ejemplo, para formar una dispersión de un 50% de Fármaco A y un 50% de HPMCAS, se disuelven un 6,5% en peso de Fármaco 15 A y un 6,5% en peso de HPMCAS en un disolvente compuesto de un 95% de acetona y un 5% de agua. Así pues, la composición de la solución es de un 6,5% en peso de Fármaco A, un 6,5% en peso de HPMCAS, un 82,65% en peso de acetona y un 4,35% en peso de agua. Se observó que el Fármaco A era estable en 20 esta solución durante hasta 7 días de almacenamiento a temperaturas ambientales en un recipiente de acero inoxidable. El contenido en sólidos de tales soluciones ha aumentado hasta un 15% en peso y se han secado por pulverización satisfactoriamente obteniéndose buenos 25 resultados.

para formar materiales de tipo "hidrogel" en soluciones acuosas, es deseable añadir materiales hidrófilos que se hinchen o disuelven rápidamente en solución acuosa.

Los agentes adecuados para conseguir este objetivo incluyen (1) tensoactivos tales como polioxámeros, vendidos con nombres comerciales tales como PLURONIC, y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, vendidos con el nombre comercial TWEEN; (2) polímeros hinchables en agua o solubles en agua tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona reticulada o no reticulada, polidextrosa, almidón glicolato y sus sales y carboximetil celulosa reticulada y no reticulada; y (3) solutos hidrófilos tales como azúcares (glucosa, sacarosa o lactosa), ácidos carboxílicos (ácido cítrico o ácido tartárico) o sales (cloruro sódico, acetato sódico o fosfato sódico).

La cantidad de excipiente a añadir a la solución de pulverización puede variar ampliamente dependiendo del tipo de excipiente. Por ejemplo, cuando se añade un tensoactivo a la solución de pulverización, a menudo se requiere añadir sólo una pequeña cantidad para influir positivamente sobre las propiedades hidratantes de la dispersión, típicamente del 0,1 al 5,0% en peso de los sólidos presentes en la solución de pulverización. En el caso de polímeros solubles en agua que

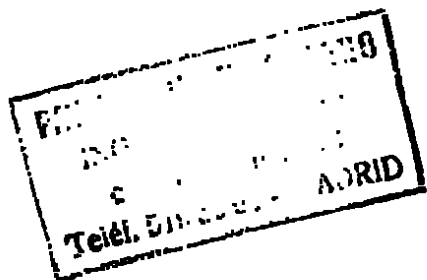


171

promueven la disgregación de los comprimidos o gránulos, típicamente la cantidad añadida constituye hasta un 1-10% en peso de los sólidos presentes en la solución de pulverización. En el caso de solutos hidrófobos, a menudo se
5 requieren cantidades mayores, del orden de hasta un 50% en peso de la dispersión final.

Como se ha mencionado anteriormente, tales excipientes pueden disolverse junto con el Fármaco A y uno o más polímeros para aumentar la concentración en el disolvente de
10 pulverización o pueden suspenderse en la solución de pulverización. Para maximizar la distribución del excipiente a lo largo de toda la dispersión, a menudo es deseable elegir un disolvente en el que sea soluble el excipiente. Para algunos excipientes hidrófilos, esto puede requerir, por
15 ejemplo, añadir agua u otro disolvente a la solución de pulverización para aumentar la solubilidad del excipiente.

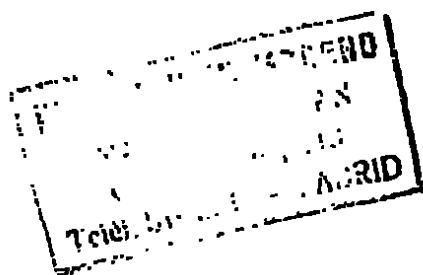
Sin embargo, en algunos casos se prefiere que el excipiente sólo se suspenda en la solución de pulverización, ya que una mezcla homogénea en la dispersión puede afectar
20 adversamente a la estabilidad física o química del Fármaco A. Por ejemplo, la mezcla de una gran cantidad de un polímero con un bajo valor de T_g en la dispersión puede reducir la estabilidad física de la dispersión reduciendo la T_g total de la dispersión. Generalmente, se prefiere que la T_g de la
25 composición sea mayor que la temperatura de almacenamiento



~~12/1~~

de la composición. Así pues, preferiblemente, la T_g de la composición es mayor de aproximadamente 40°C y, más preferiblemente, mayor de 60°C. Cuando el excipiente se suspende en la solución de pulverización, generalmente se prefiere que el tamaño de las partículas de excipiente sea bastante pequeño, típicamente un tamaño medio menor de 100 μm y preferiblemente menor de 20 μm .

Los disolventes adecuados para el secado por pulverización pueden ser esencialmente cualquier compuesto orgánico o cualquier mezcla de un compuesto orgánico y agua, en la que el Fármaco A y el polímero sean mutuamente solubles. Como el Fármaco A tiene una solubilidad menor en agua, el agua sola no es un disolvente adecuado. Sin embargo, a menudo son adecuadas mezclas de agua y compuestos orgánicos. Preferiblemente, el disolvente también es relativamente volátil con un punto de ebullición de 150°C o menor. Sin embargo, en los casos en los que la solubilidad del Fármaco A en el disolvente volátil es baja, puede ser deseable incluir una pequeña cantidad, por ejemplo del 2 al 25% en peso, de un disolvente de baja volatilidad tal como N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilacetamida (DMAC) para mejorar la solubilidad del Fármaco en la mezcla de disolventes. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas tales como



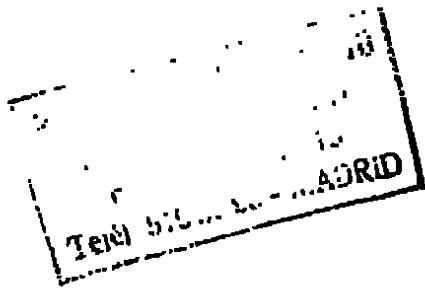
173
148
1

acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y otros diversos disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Se prefieren
5 especialmente el metanol, la acetona, mezclas de metanol y agua, mezclas de acetona con agua y mezclas de metanol con acetona y con agua. En particular, se ha descubierto que una mezcla de acetona y agua con un contenido de agua comprendido entre aproximadamente un 2 y un 10% en peso produce
10 resultados excelentes cuando el polímero para aumentar la concentración es HPMCAS.

Las diversas soluciones de pulverización descritas anteriormente pueden liofilizarse en una amplia diversidad de condiciones y producir dispersiones con propiedades
15 aceptables. Por ejemplo, pueden usarse diversos tipos de boquillas para atomizar la solución de pulverización, introduciendo de esta forma la solución de pulverización en la cámara de secado por pulverización como una colección de gotitas finas. Puede usarse esencialmente cualquier tipo de
20 boquilla para pulverizar la solución siempre que se formen gotitas que sean suficientemente pequeñas como para que se sequen suficientemente (debido a la evaporación del disolvente) durante el tiempo que tardan en alcanzar la pared de la cámara de secado por pulverización, de forma que no se
25 adhieran o recubran la pared.

A4
17

Aunque el tamaño máximo de las gotitas varía ampliamente en función del tamaño, la forma y el modelo de fluidez dentro del secador por pulverización, generalmente es cierto que las gotitas deben tener un diámetro menor de aproximadamente 500 μm cuando salen de la boquilla. En muchos casos, se eligen condiciones de secado por pulverización que requieren que las gotitas tengan un diámetro menor de aproximadamente 20 a 50 μm . Un tipo específico de secador por pulverización que se ha usado satisfactoriamente para obtener dispersiones de la presente invención es el Modelo PSD-1 portable de Niro. Tres tipos de boquillas que se han usado satisfactoriamente en este secador por pulverización son las de tipo "fuente" (un NIRO No. HDO-046E con un disco de orificios de 2,25 mm NIRO No. 15633-0225 o un SPRAY SYSTEMS 1/8JN-SS con un grifo de líquido No. 60150 y un grifo de aire No. 180), el sistema de "abanico plano" (SPRAY SYSTEMS 1/8JN-SS con grifo de líquido No. 60150 y grifo de aire No. 189-6-62-160) y el tipo de "dos fluidos" (boquilla NIRO de 2 fluidos, paralelos, de mezcla externa, con un orificio de líquido de 1,0 mm, No. 15698-0100). Cuando se usa la boquilla de "tipo fuente", la solución de pulverización se pulveriza hacia arriba desde el fondo de la cámara de secado por pulverización y el gas de secado se introduce por la parte superior de la cámara. Cuando se usan las boquillas de tipo "abanico plano" o de tipo de "dos fluidos", la solución se pulveriza desde el



125/17

centro de la parte superior de la cámara de secado por pulverización y el gas de secado se introduce a través de un canal anular situado en la parte superior de la cámara que rodea a la boquilla. También pueden usarse boquillas
5 múltiples simultáneamente.

La solución de pulverización puede suministrarse a la boquilla o boquillas de pulverización a un amplio intervalo de temperaturas y caudales. Generalmente, la temperatura de la solución de pulverización puede variar desde justo por
10 encima del punto de congelación a aproximadamente 20°C por encima del punto de ebullición a presión ambiente del disolvente, es decir, poniendo la solución a presión y, en algunos casos, puede ser incluso mayor. Para soluciones de Fármaco A y polímero que aumenta la concentración en acetona
15 o en una mezcla de acetona/agua, pueden obtenerse buenos resultados pulverizando una solución a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Típicamente, las soluciones se pulverizan a una temperatura de 10° a 40°C.

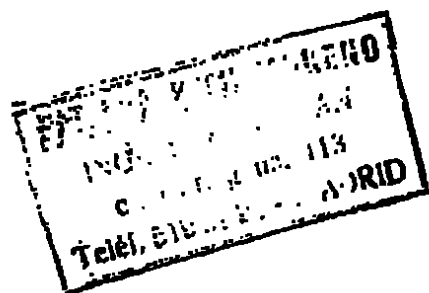
20 Los caudales de la solución de pulverización en la boquilla de pulverización pueden variar en un amplio intervalo de tamaños dependiendo del tipo de boquilla, del tamaño del secador por pulverización y de las condiciones de secado por pulverización tales como la temperatura de entrada
25 y el caudal del gas de secado. Generalmente, la energía para

126
181

10
113
A:RID
Telé. 113

la evaporación del disolvente de la solución de pulverización en un proceso de secado por pulverización procede principalmente del gas de secado. La relación entre la reducción de la temperatura del gas de secado y el caudal de la solución de pulverización generalmente es lineal, es decir, cuanto mayor es la diferencia entre la temperatura del gas de secado entre el punto por el que entra en la cámara de secado (T_{in}) y el punto por el que sale de la cámara de secado (T_{out}) o (T_{in} menos T_{out}), mayor es el caudal de la solución de pulverización.

Sin embargo, si el caudal de pulverización de líquido es demasiado grande, el gas de secado se enfriará hasta un punto en el que la temperatura se reducirá significativamente a un valor por debajo del punto de ebullición del disolvente. Cuando esto ocurre, la evaporación del disolvente se ralentiza hasta el punto de que las gotitas ya no se secan suficientemente durante el tiempo que tardan en alcanzar la pared de la cámara de secado para formar el material en polvo deseado. Así pues, el caudal de la solución de pulverización líquida preferiblemente es suficientemente bajo como para que la T_{out} no esté por debajo del punto de ebullición del disolvente en más de 30 a 50°C. Además, para impedir que los componentes de la dispersión se expongan a temperaturas excesivas y se produzca la decoloración o degradación química, el caudal de la solución de pulverización es



177
178

preferiblemente suficientemente alto como para que la T_{out} no sea mayor de aproximadamente 150°C o, cuando el punto de ebullición del disolvente es de 100°C o menor, no sea mayor de aproximadamente 120°C .

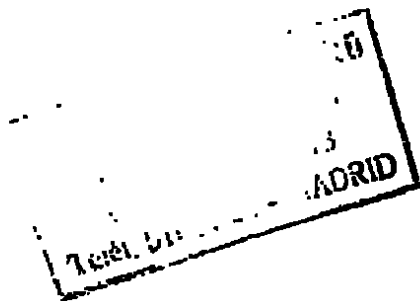
5 En principio, el gas de secado puede ser esencialmente cualquier gas, pero por razones de seguridad y para minimizar la oxidación indeseable del Fármaco A u otro material en la dispersión, se utiliza un gas inerte tal como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. El gas de secado
10 típicamente se introduce en la cámara de secado a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60°C y 300°C y, preferiblemente, entre aproximadamente 80°C y 240°C . Por ejemplo, cuando la solución de pulverización se compone de un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF,
15 un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua, se obtienen resultados excelentes cuando la temperatura de entrada del gas de secado es de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C y la temperatura de salida está comprendida entre aproximadamente 30° y 80°C .

20 La dispersión de sólidos obtenida mediante el proceso de secado por pulverización descrito anteriormente comprende un polvo fino con un tamaño medio de partículas que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente $200\text{ }\mu\text{m}$ de diámetro. La densidad de tal polvo fino puede variar de aproximadamente
25 0,02 a aproximadamente $0,4\text{ g/cm}^3$. La dispersión secada por

pulverización se separa del gas de secado y se recoge por cualquier medio conveniente tal como un ciclón o un filtro, tal como un filtro de tamiz poroso o un filtro de bolsa.

El secado por pulverización también puede combinarse con otros procedimientos para formar las dispersiones sólidas de Fármaco A, tales como con secado en lecho fluido y/o secado al vacío y/o granulación en húmedo durante o después del secado por pulverización, recubrimiento por pulverización y liofilización. Cuando la composición se ha formado usando un procesamiento con disolventes, la composición de fármaco/polímero puede secarse para eliminar el disolvente residual. Generalmente, se desea que el proceso de secado por pulverización elimine el disolvente residual presente en la composición hasta menos de un 1% en peso, preferiblemente hasta menos de un 0,1% en peso. Los ejemplos de procedimientos de secado adecuados incluyen secado en bandeja, secado en lecho fluido, secado con microondas, secado en cinta, secado rotatorio, y otros procedimientos de secado conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* de Lachman y col. (1986).

En el secado en bandeja, la dispersión que contiene el Fármaco A se extiende en una bandeja poco profunda, típicamente a una profundidad de aproximadamente 0,5 a 10 cm, preferiblemente de 1 a 4 cm. La bandeja después se pone en



129
1/1

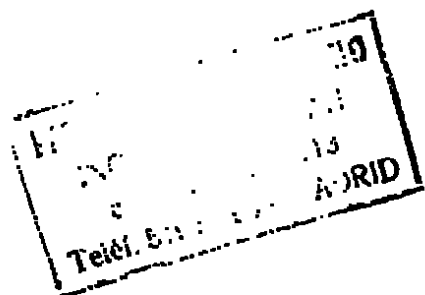
una estufa mantenida a una temperatura que varía de 25 a 60°C, preferiblemente de 30 a 50°C. Después se hace circular aire a la temperatura de la estufa a través de secador para eliminar el disolvente residual. El proceso de secado puede durar de 2 a 24 horas, más típicamente de 4 a 16 horas.

En el secado con lecho fluido, la composición se añade a una cámara y se introduce un gas de fluidización/secado a una velocidad suficiente como para fluidizar las partículas de la composición. La temperatura del gas de fluidización/secado generalmente varía de 25 a 60°C, preferiblemente de 30 a 50°C. Un proceso de secado en lecho fluido típicamente durará de 0,25 a 8 horas, más típicamente de 0,5 a 4 horas.

Como se describe más adelante, pueden prepararse diversas formas de dosificación de liberación inmediata, retrasada, controlada o sostenida que comprendan las dispersiones sólidas anteriores y otros diversos excipientes.

DISPERSIÓN DE FÁRMACO Y POLÍMERO ADICIONAL QUE AUMENTA LA CONCENTRACIÓN

Un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A anteriores y una cantidad adicional de polímero para aumentar la concentración, del mismo tipo o de un tipo diferente del usado para formar la dispersión. La composición puede ser

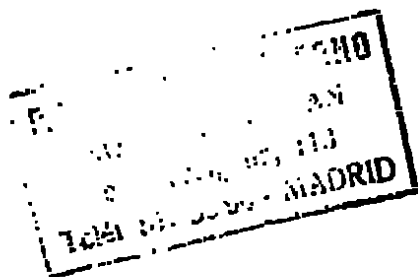


180
A-10

convencional, tal como una mezcla o combinación de los dos componentes, o los dos componentes pueden incorporarse en una forma de dosificación. La composición de los dos componentes también puede combinarse *in situ* con una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y el polímero conjuntamente en el medio de uso. La cantidad de polímero adicional para aumentar la concentración añadida a la dispersión puede variar ampliamente, de casi 0 a 20 veces la masa de Fármaco A.

- 10 Una combinación o mezcla de los dos componentes puede prepararse de cualquier forma convencional, incluyendo la mezcla física con mezcladores planetarios, mezcladores vorticiales, molienda, extrusión, trituración, granulación, coagulación en estado fundido o secado por pulverización.
- 15 Tales combinaciones o mezclas pueden incorporarse en cualquiera de las formas de dosificación mencionadas en este documento, y pueden incluir cualquiera de los aditivos, excipientes o recubrimientos mencionados en este documento.

El polímero adicional para aumentar la concentración también puede incorporarse como un recubrimiento a las partículas en dispersión, con o sin excipientes adicionales, mediante procedimientos de granulación en húmedo tales como granulación en lecho fluido o mediante recubrimiento en un proceso de recubrimiento de lecho fluido, recubriendo las partículas en dispersión individuales o recubriendo gránulos,



181
A

perlas, comprimidos o cápsulas formados previamente (en cuyo caso, el polímero puede constituir, por ejemplo, la pared de la cápsula).

La composición farmacéutica de dispersión de sólidos
5 amorfos de Fármaco A y polímero adicional para aumentar la concentración puede conseguirse eficazmente *in situ* mediante la coadministración de (1) cualquiera de las composiciones de dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A mencionadas anteriormente, y (2) una cantidad adicional de polímero para
10 aumentar la concentración. Por "coadministración" se entiende la liberación de (1) y (2) en un medio de uso a sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos suficientemente próximos como para conseguir las mejoras de biodisponibilidad de Fármaco A mencionadas en este documento, generalmente con
15 una diferencia no mayor de 60 minutos, preferiblemente no mayor de 15 minutos. En relación con tal coadministración, uno o los dos componentes pueden incorporarse por separado en una forma de dosificación para facilitar la formación de la composición farmacéutica *in situ*. Por ejemplo, si la
20 dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A se incorpora en una forma de dosificación, se pueden formar ciertos polímeros de celulosa tales como HPMCAS en forma de cápsula o de comprimido, pudiéndose conseguir fácilmente la coadministración de los dos componentes.

182

TELEFONO DE MADRID

POLÍMERO PARA AUMENTAR LA CONCENTRACIÓN

Una tercera forma básica de la composición farmacéutica de la presente invención comprende el Fármaco A amorfo y el polímero para aumentar la concentración. Como se ha indicado
5 anteriormente en relación con el segundo aspecto de la invención, la composición puede ser convencional, tal como una combinación o mezcla o en una forma de dosificación, o puede formarse eficazmente en el medio de uso, es decir, in situ, incorporándose uno o los dos componentes en una forma
10 de dosificación antes de la coadministración. El polímero para aumentar la concentración también puede incorporarse como un recubrimiento de cualquiera de las formas mencionadas en relación con el segundo aspecto de la invención.

Las formas amorfas del Fármaco A incluyen (1) materiales
15 sustancialmente amorfos compuestos de Fármaco A solo; y (2) materiales sustancialmente amorfos compuestos de Fármaco A y uno o más excipientes distintos del polímero para aumentar la concentración. Este segundo tipo de forma amorfa de Fármaco A puede ser, por ejemplo, una dispersión de sólidos
20 amorfos de Fármaco A en un material distinto del polímero que aumenta la concentración.

Cuando la forma amorfa del Fármaco A se compone de Fármaco A solo, puede prepararse por cualquier procedimiento conocido para producir materiales amorfos que sean
25 cristalinos en su estado de equilibrio de menor energía.

Tales procedimientos incluyen (1) procesamiento con disolventes, en el que el Fármaco A se disuelve en un disolvente y después se solidifica mediante la eliminación del disolvente por evaporación o precipitación en un no
5 disolvente; (2) procesamiento térmico, en el que el Fármaco A se funde y después se enfría; (3) procesamiento mecánico, en el que el Fármaco A se vuelve amorfo por energía mecánica; y (4) combinaciones de (1) a (3).

Puede usarse cualquiera de los procedimientos indicados
10 previamente como apropiados para formar dispersiones para formar el Fármaco A amorfo. En particular, el Fármaco A amorfo puede obtenerse mediante disolución en un disolvente tal como acetona o metanol y secado por pulverización generalmente de la misma manera que se ha descrito
15 anteriormente para obtener dispersiones de Fármaco A en el polímero para aumentar la concentración. El Fármaco A amorfo también puede obtenerse, por ejemplo, mediante la alimentación de Fármaco A cristalino en un aparato de coagulación en estado fundido tal como el descrito en las
20 Patentes de Estados Unidos Nos. 5.183.493 o 5.549.917, de tal manera que se formen gotitas de Fármaco A fundido y después se enfríen mediante un gas de refrigeración para formar partículas amorfas de Fármaco A que varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 μm de diámetro y, preferiblemente,
25 de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 μm de diámetro.

184

11
Tel. 611.0310 - MADRID

El Fármaco A amorfo solo (sin excipientes) puede caracterizarse por análisis térmico mediante DSC. Cuando una muestra de Fármaco A amorfo seco solo se somete al análisis de DSC a una velocidad de exploración de aproximadamente 10°C por minuto, la muestra generalmente presenta una temperatura de transición vítrea (T_g) de aproximadamente 90° a 100°C y un pico exotérmico debido a la cristalización del Fármaco A de aproximadamente 170° a 190°C. A temperaturas incluso superiores, la exploración por DSC muestra la fusión del Fármaco A cristalizado (una endotermia) a aproximadamente 238°C. Cuando el Fármaco A solo se expone a la humedad, absorbe agua, lo cual conduce a una reducción en las temperaturas T_g y de cristalización observadas. Por ejemplo, el Fármaco A en estado amorfo solo equilibrado con un 25% de humedad relativa a una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C, muestra una T_g de aproximadamente 60° a 90° y una exotermia de cristalización a una temperatura de aproximadamente 160° a 180°C. Los altos valores relativos de la T_g y de la temperatura de cristalización para el Fármaco A en estado amorfo son una indicación de que el estado amorfo es particularmente estable, permitiendo que el Fármaco A se formule en el estado amorfo.

La naturaleza amorfa del Fármaco A también puede verificarse por análisis de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD), que generalmente debe mostrar bandas de dispersión

1850
Tel. 21 ... RD

difusas en lugar de líneas de dispersión bien marcadas debido a la presencia del Fármaco A cristalino. Generalmente, una porción principal del Fármaco A es amorfa, lo que significa que al menos el 60% del Fármaco A está en forma amorfa.

5 Preferiblemente, todo el Fármaco A amorfo debe estar sustancialmente en estado amorfo, lo que significa que el 25% en peso o menos del Fármaco A está en un estado cristalino y preferiblemente esencialmente todo el Fármaco A está en el estado amorfo, lo que significa que menos del 10% en peso de
10 Fármaco A está en estado cristalino, como se demuestra por análisis de DSC o PXRD.

Como alternativa, el Fármaco A en estado amorfo puede ser un material sustancialmente amorfo compuesto de Fármaco A y uno o más excipientes distintos de un polímero para
15 aumentar la concentración. Por ejemplo, para promover la estabilidad física o química del Fármaco A en estado amorfo o para facilitar la incorporación del Fármaco A en estado amorfo en los diversos tipos de formas de dosificación descritas en este documento, puede formarse una dispersión
20 de Fármaco A en uno o más excipientes de la misma manera en la que se forman dispersiones de Fármaco A en un polímero para aumentar la concentración, como se ha descrito anteriormente.

Por ejemplo, puede obtenerse una dispersión de Fármaco
25 A en una matriz que comprende cualquiera de una amplia

186
F

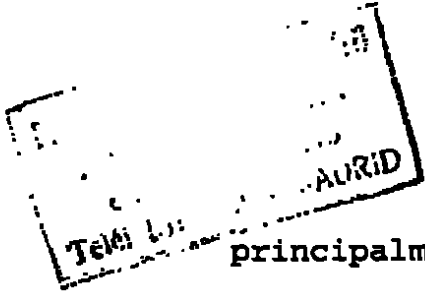
Telex. Del. 42 60 - MAURID

diversidad de materiales tales como ácido cítrico, un azúcar tal como sacarosa, lactosa o polidextrosa, un lípido o una cera tal como un éster de ácido graso de glicerol, sometiendo una alimentación sólida o fundida a un proceso de coagulación en estado fundido como se ha descrito anteriormente para obtener el Fármaco A amorfo solo. El material resultante puede ser una solución sólida de Fármaco A en el material de matriz de dispersión o Fármaco A y los excipientes pueden separarse en diferentes fases siempre que el Fármaco A esté sustancialmente en estado amorfo.

Se describen ejemplos de procedimientos y excipientes de coagulación en estado fundido en la Patente de Estados Unidos No. 5.183.493, cuya descripción se incorpora en este documento por referencia; esta patente describe la formación de perlas mediante la coagulación de gotitas fundidas de una alimentación líquida. Otro procedimiento de congelación en estado fundido o "flujo rápido" adecuado aplica calor o una fuerza de cizallamiento, o ambas cosas, a una alimentación sólida para licuar temporalmente parte o toda la alimentación. Véanse las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.849.223, 5.549.917, 5.236.734 y 5.238.696, cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia.

Aunque en algunos casos tales procesos de coagulación en estado fundido pueden funcionar de forma que se fundan

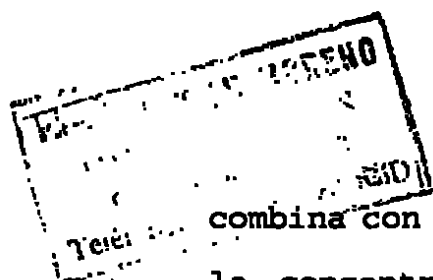
187
1791



principalmente los excipientes para atrapar o recubrir el
Fármaco A cristalino por los excipientes, en el contexto de
esta invención, tales procedimientos deben realizarse de
manera que el Fármaco A presente en los particulados
5 resultantes sea sustancialmente amorfo. Esta condición
implica que la mezcla de Fármaco A y excipientes alcanza, al
menos temporalmente, una condición de temperatura y
cizallamiento tal que el Fármaco A cristalino se funda o se
disuelva en los excipientes fundidos. Los excipientes
10 apropiados para uso en tales procedimientos generalmente
incluyen cualquier material aprobado farmacéuticamente que
tenga un punto de fusión comprendido entre aproximadamente
40°C y 250°C. Los excipientes ilustrativos incluyen grasas
tales como las versiones hidrogenada o parcialmente
15 hidrogenada de aceites vegetales tales como aceites de
semilla de algodón, de palma o de soja; mono-, di- y tri-
glicéridos de ácidos grasos; mono- y di-ésteres de
propilenglicol o etilenglicol de grasas y de ácidos grasos;
ceras; y alcoholes de cadena larga. También debe indicarse
20 que a la mezcla procesada por coagulación en estado fundido,
pueden añadirse otros excipientes que pueden mejorar el
procesamiento, la estabilidad o la disolución, tales como
tensoactivos, emulsionantes, disolventes o polímeros solubles
en agua.

25 El material de Fármaco A en estado amorfo después se

188
7/3



combina con una cantidad suficiente de polímero para aumentar la concentración como para satisfacer uno o más de los requisitos de comportamiento *in vitro* o *in vivo* para formar las composiciones de la invención. Generalmente, la cantidad

5 de polímero que aumenta la concentración combinada con Fármaco A en estado amorfo es de aproximadamente la mitad a aproximadamente 20 veces la masa de Fármaco A. El Fármaco A en estado amorfo y el polímero que aumenta la concentración pueden combinarse de cualquier forma que consiga al menos uno

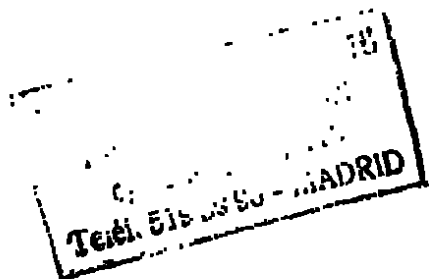
10 de los siguientes objetivos: (1) que el Fármaco A y el polímero que aumenta la concentración se disuelven en un medio acuoso de uso (tal como un medio de ensayo *in vitro* o los fluidos del tracto GI de un mamífero) suficientemente como para cumplir los criterios de solubilidad de la presente

15 invención; o (2) que se consiga una biodisponibilidad relativa de Fármaco A que sea al menos de 1:25 en comparación con un control de Fármaco A amorfo solo (es decir, en ausencia del polímero que aumenta la concentración).

Las composiciones pueden ser simples mezclas físicas de

20 Fármaco A en estado amorfo y uno o más polímeros que aumentan la concentración, o pueden formarse en un proceso de granulación, o el polímero que aumenta la concentración puede aplicarse desde una solución como un recubrimiento en un polvo, en gránulos, en cápsulas o en comprimidos que

25 contienen el Fármaco A en estado amorfo.



189
19/1

Por ejemplo, las mezclas pueden formarse de cualquier forma convencional, tal como mezclando los ingredientes secos incluyendo el Fármaco A en estado amorfo, uno o más polímeros que aumentan la concentración y cualquier otro excipiente
5 apropiado para formar la forma de dosificación deseada usando mezcladores V, mezcladores planetarios, mezcladores vorticiales, extrusores tales como extrusores de doble husillo y procedimientos de trituración. Los ingredientes pueden combinarse en procedimientos de granulación que
10 utilizan energía mecánica, tales como molinos de bolas o compactadores de rodillos. También pueden combinarse usando procedimientos de granulación en húmedo en granuladores de alto cizallamiento o granuladores de lecho fluido en los que se añade un disolvente o un agente humectante a los
15 ingredientes o el polímero que aumenta la concentración puede disolverse en un disolvente y usarse como fluido de granulación. El polímero que aumenta la concentración puede añadirse como un recubrimiento a los comprimidos formados previamente por un procedimiento de compresión a partir de
20 una mezcla que contiene el Fármaco A en estado amorfo, teniendo lugar el recubrimiento en un procedimiento de recubrimiento por pulverización, por ejemplo, en una revestidora de recipiente o en una revestidora de lecho fluido.

25 Procesamiento Después de la Fabricación



190
148

Una vez que se ha formado cualquiera de las composiciones de fármaco/polímero anteriores, pueden usarse varias operaciones de procesamiento para facilitar la incorporación de la composición en una forma de dosificación.

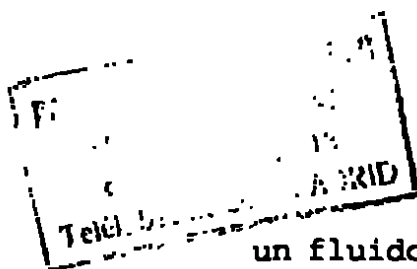
5 Estas operaciones de procesamiento incluyen secado, granulación y trituration.

La composición del fármaco/polímero puede granularse para aumentar el tamaño de las partículas y mejorar la manipulación de la composición mientras que se prepara una
10 forma de dosificación adecuada. Preferiblemente, el tamaño medio de los gránulos variará de 50 a 1000 μm . Tales procesos de granulación pueden realizarse antes o después de secar la composición, como se ha descrito anteriormente. Para este fin pueden usarse procesos de granulación en seco o en húmedo.

15 Un ejemplo de un proceso de granulación en seco es una compactación con rodillos. Los procesos de granulación en húmedo pueden incluir la denominada granulación de bajo cizallamiento y de alto cizallamiento, así como la granulación en lecho fluido.

20 Cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene usando un proceso de mezcla o de combinación, el proceso de granulación puede realizarse en el mismo equipo usado para formar la mezcla. Para el procesamiento de composiciones farmacéuticas rutinariamente se usan mezcladores/granuladores
25 de alto cizallamiento o de alta velocidad. En estos procesos,

191
198

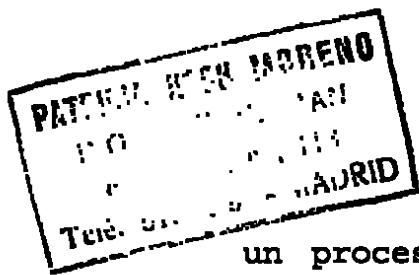


un fluido de granulación se mezcla con la composición después de haber mezclado los componentes secos para ayudar a la formación de la composición granulada. Los ejemplos de fluidos de granulación incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, los diversos isómeros de butanol y mezclas de los mismos.

Si se usa un proceso de granulación en húmedo, la composición granulada a menudo se seca antes del procesamiento adicional. Los ejemplos de procesos de secado adecuados a usar en relación con la granulación en húmedo son los mismos que se han descrito anteriormente. Cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene por un proceso con disolventes, la composición puede granularse antes de retirar el disolvente residual. Durante el proceso de secado, se retiran conjuntamente el disolvente residual y el fluido de granulación de la composición.

Una vez granulada la composición, puede triturarse para conseguir el tamaño de partículas necesario para la forma de dosificación específica. Los ejemplos de procesos adecuados para la trituración de la composición incluyen trituración con martillo, trituración con bolas, trituración con energía de fluidos, trituración con muelas horizontales, trituración de corte y otros procesos de trituración conocidos en la técnica.

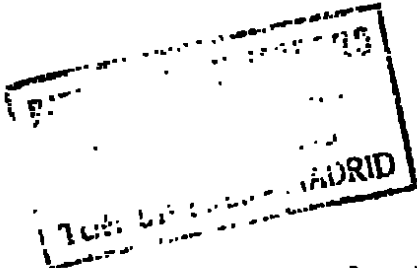
Cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene por



192
461

un proceso de secado por pulverización, los procesos de secado por pulverización y de secado en lecho fluido pueden realizarse en la misma pieza de equipo. En este caso, las partículas liofilizadas formadas en la cámara de secado por pulverización pueden dirigirse a una segunda cámara en la que se añade un gas de fluidización/secado para fluidizar las partículas y eliminar el disolvente residual. Como alternativa, las partículas de la cámara de secado por pulverización pueden suministrarse de forma continua a un secador continuo, tal como un secador de cinta o un secador de tambor giratorio. Tales sistemas "híbridos" tienen la ventaja de permitir que el proceso de secado por pulverización se optimice para sus propiedades de aumento de la concentración, así como para la densidad y el tamaño de las partículas, en lugar de simplemente para la eliminación del disolvente, teniendo lugar la eliminación del disolvente en la cámara de secado del lecho fluido o en el proceso de secado continuo.

En otras realización en las que la composición de fármaco/polímero se obtiene por un proceso de secado por pulverización, las partículas secadas por pulverización formadas en la cámara de secado por pulverización pueden dirigirse a una segunda cámara en la que puede realizarse un proceso de granulación en húmedo, en lecho fluido. En este caso, en la cámara de granulación se pulveriza un fluido de



granulación para aumentar la densidad y el tamaño de las partículas de la dispersión secada por pulverización. Este proceso también tiene la ventaja de permitir que el proceso de secado por pulverización se optimice con respecto a sus
5 propiedades de aumento de la concentración, así como con respecto a la eliminación del disolvente residual y, por lo tanto, con respecto a la estabilidad de la dispersión. El proceso de granulación después puede usarse para obtener una composición de la densidad y el tamaño de partículas
10 deseados.

En otra realización, cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene por un proceso de secado por pulverización, el secador por pulverización puede equiparse con una cámara de granulación y una cámara de secado en lecho
15 fluido, de tal forma que puedan realizarse en el mismo aparato la formación de la dispersión secada por pulverización, la granulación y el secado.

Como alternativa, la granulación puede conseguirse dentro de la cámara de secado por pulverización pulverizando
20 un segundo fluido de granulación en la cámara simultáneamente con el proceso de secado por pulverización.

Incorporación en Formas de Dosificación de Liberación

Inmediata

Los tres tipos básicos de composiciones farmacéuticas
25 de la invención pueden usarse para formular cualquier forma



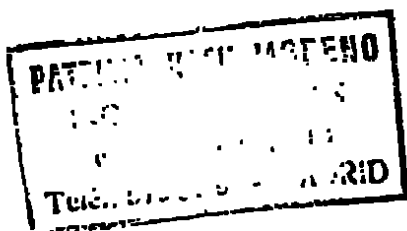
194
10/1

de dosificación convencional conocida. En general, pueden usarse muchos materiales y procedimientos convencionales para la formulación y preparación de formas de dosificación orales de fármacos simplemente sustituyendo el fármaco o el agente
5 activo que se va a distribuir desde la forma de dosificación conocida por las composiciones de esta invención.

Así pues, (1) las dispersiones sólidas amorfas de Fármaco A en uno o más polímeros que aumentan la concentración; (2) la dispersiones de (1) más un polímero
10 adicional que aumenta la concentración; y (3) las composiciones de una forma de Fármaco A en estado amorfo y uno o más polímeros que aumentan la concentración pueden formularse en una amplia serie de formas de dosificación de liberación inmediata, incluyendo las siguientes: (A)
15 comprimidos, (B) multiparticulados, (C) suspensiones orales y (D) cápsulas. En algunos casos, las formulaciones pueden constituir una combinación de tales formas de dosificación. Por ejemplo, pueden formarse uno o más tipos de multiparticulados o una suspensión y después incorporarse en
20 una cápsula o simplemente envasarse como una OPC o como una bolsita, como se explica más adelante.

(A) Comprimidos

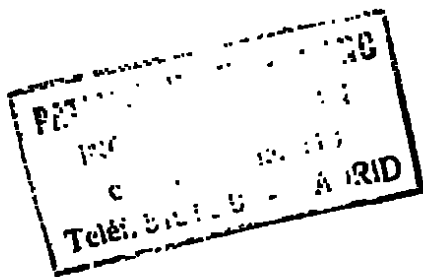
Los comprimidos generalmente se forman mezclando las composiciones de esta invención con excipientes apropiados
25 y después comprimiendo el polvo para formar comprimidos



195
200

usando cualquiera de una amplia diversidad de prensas usadas en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas. A menudo es deseable granular las propias composiciones, con o sin la adición de excipientes, antes de la compresión. Por ejemplo, las dispersiones o mezclas que constituyen las composiciones de esta invención pueden granularse por medios mecánicos, por ejemplo, por compactación con rodillos o por presión, seguido de trituration para formar gránulos. Los gránulos típicamente tienen mejores propiedades de fluidez, manipulación, mezcla y compresión con respecto a los materiales no granulados. Además, mediante la inclusión de excipientes además de las propias composiciones pueden obtenerse mejores propiedades de hidratación, dispersión y disolución.

Como alternativa, cuando las composiciones constan de dos materiales distintos, tal como Fármaco A en estado amorfo y uno o más polímeros que aumentan la concentración, un componente, tal como el Fármaco A en estado amorfo, puede granularse solo o como una mezcla con los excipientes apropiados, y el segundo componente, en este caso al menos un polímero que aumenta la concentración, puede añadirse en una diversidad de formas que incluyen: (1) disolución o suspensión en el disolvente de granulación seguida de cualquier proceso de granulación en húmedo conocido tal como granulación de alto cizallamiento o granulación en lecho

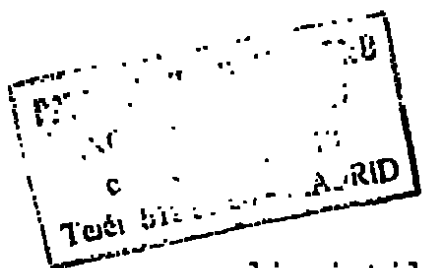


146
267

fluido; (2) mezcla con el Fármaco A en estado amorfo que contiene gránulos antes de la compresión; (3) disolución o suspensión del polímero o de los polímeros que aumentan la concentración en un disolvente y recubrimiento de los gránulos antes de la compresión; y (4) formación en primer lugar de un comprimido mediante compresión del Fármaco A en estado amorfo y otros excipientes, con o sin granulación, seguido de recubrimiento de los comprimidos con el polímero o los polímeros que aumentan la concentración usando la solución o suspensión del polímero o de los polímeros en un disolvente.

Los excipientes que pueden incluirse en las formas de dosificación de liberación inmediata incluyen cualquiera de los conocidos en las técnicas farmacéuticas e incluyen tensoactivos, modificadores del pH, materiales de matriz, agentes complejantes, solubilizantes, cargas, agentes disgregantes (disgregantes), aglutinantes o lubricantes.

Una clase muy útil de excipientes es la de los tensoactivos, preferiblemente presentes en una cantidad del 0 al 10% en peso. Los tensoactivos adecuados incluyen ácidos grasos y alquil sulfonatos; tensoactivos comerciales tales como cloruro de benzalconio (HYAMINE® 1622, disponible en Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); dioctil sulfosuccinato sódico (DOCUSATO SÓDICO, disponible en Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); ésteres de ácidos grasos de



197
262

polioxietileno sorbitano (TWEEN®, disponible en ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® 0-20, disponible en Lipochem Inc., Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0, disponible en Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); y
5 tensoactivos naturales tales como el ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina y otros fosfolípidos y mono- y di-glicéridos. Ventajosamente, tales materiales pueden emplearse para aumentar la velocidad de disolución, por ejemplo, facilitando
10 la hidratación o aumentando de otra forma la $C_{m\alpha}$ conseguida.

La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases o tampones también puede ser beneficiosa en una cantidad del 0 al 10% en peso. Tales modificadores del pH retrasan la disolución de la composición farmacéutica (por
15 ejemplo, ácidos tales como el ácido cítrico o el ácido succínico cuando el polímero en dispersión es aniónico) o, como alternativa, aumentan la velocidad de disolución de la composición farmacéutica (por ejemplo, bases tales como el acetato sódico o aminas). En el caso de dispersiones de
20 Fármaco A, los materiales de matriz convencionales, tensoactivos, cargas, disgregantes o aglutinantes pueden añadirse como parte de la propia dispersión, o pueden añadirse por granulación por medios húmedos, mecánicos o por otros medios. Cuando tales aditivos se incluyen como parte
25 de la propia dispersión, pueden mezclarse con el fármaco y

198
283

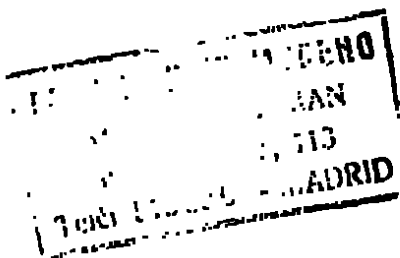
el polímero o los polímeros en el disolvente de secado por pulverización y pueden disolverse o no junto con el fármaco y el polímero o los polímeros antes de formar la dispersión por secado por pulverización.

5 En las composiciones de esta invención pueden emplearse
otros excipientes de formulación convencionales incluyendo
los excipientes bien conocidos en la técnica (por ejemplo,
como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (16ª
ed. 1980). Generalmente, pueden usarse excipientes tales como
10 cargas, agentes disgregantes, pigmentos, aglutinantes,
lubricantes, deslizantes, aromatizantes y similares con los
fines habituales y en cantidades típicas sin afectar
adversamente a las propiedades de las composiciones. Estos
excipientes pueden utilizarse después de haber formado la
15 composición de fármaco/polímero, para formular la composición
en comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos para
suspensión, cremas, parches transdérmicos y similares.

Los ejemplos de otros materiales de matriz, cargas o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, difosfato cálcico, almidón, polioxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropil metil celulosa.

Los ejemplos de agentes tensoactivos incluyen lauril sulfato sódico y polisorbato 80.

25 Los ejemplos de agentes complejantes o solubilizantes



199
2/26

incluyen los polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido gentísico y ciclodextrinas.

Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, alginato sódico, carboximetil celulosa sódica, metil
5 celulosa y croscarmelosa sódica.

Los ejemplos de aglutinantes de comprimidos incluyen metil celulosa, celulosa microcristalina, almidón y gomas tales como goma guar y tragacanto.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de
10 magnesio y estearato cálcico.

A continuación se presentan procedimientos ejemplares para formar comprimidos de liberación inmediata de la presente invención para composiciones que constan de dispersiones de sólidos amorfos de un 10 a un 60% de Fármaco
15 A en un polímero que aumenta la concentración tal como HPMCAS, formadas por un proceso de secado por pulverización. En un procedimiento, primero se granula la dispersión de sólidos sola por compactación con rodillos a una presión del rodillo de aproximadamente 30 Kgf/cm² y después la "tira"
20 resultante se tritura en un molino Comill. Se obtiene un tamaño medio de partículas de 130 µm usando una potencia de aproximadamente 2 a 6 y un tamaño de tamiz de 032R a 055R. El material resultante después se mezcla con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de
25 magnesio. Las cantidades de cada ingrediente pueden variar

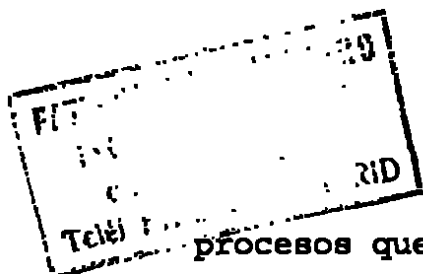


dependiendo de la cantidad de Fármaco A deseada en el comprimido final. Sin embargo, generalmente la dispersión de sólidos debe constituir de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 70% en peso de la mezcla, el estearato de magnesio de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2,0% en peso, la croscarmelosa sódica de aproximadamente un 1,0 a aproximadamente un 20,0% en peso, constituyendo la celulosa microcristalina el resto de la mezcla. Las mezclas después se comprimen formando comprimidos que pesan de aproximadamente 200 a 800 mg en una prensa de comprimidos tal como Kilian T-100. La fuerza de compresión generalmente se ajusta para conseguir una dureza de los comprimidos de aproximadamente 5 a 20 kP.

Como alternativa, los excipientes y la dispersión pueden mezclarse primero, por ejemplo, en un mezclador V, seguido de la formación de gránulos por compactación con rodillos de la mezcla y seguido de trituration hasta un tamaño medio de gránulos de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 300 μm . A menudo es deseable añadir sólo la cantidad mínima de lubricante (estearato de magnesio) a la mezcla antes de la compactación con rodillos para impedir que la mezcla se adhiera a los rodillos, típicamente sólo de un 0,1 a un 0,4% en peso. El resto del lubricante se mezcla con el material granulado justo antes de la fabricación de los comprimidos.

Por supuesto, otras selecciones de excipientes y

20/9/23



procesos que se conocen en las técnicas farmacéuticas y que se han descrito brevemente con anterioridad pueden reemplazar a los comprimidos y procesos ilustrativos descritos anteriormente.

5

(B) Multiparticulados

La expresión multiparticulados generalmente se refiere a formas de dosificación que comprenden una multiplicidad de partículas que pueden variar en tamaño de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 2 mm, más típicamente de aproximadamente 100 μm a 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados pueden empaquetarse, por ejemplo, en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina blanda o una cápsula formada a partir de un polímero soluble en agua tal como HPMC, HPMCAS o almidón, o pueden administrarse como una suspensión o pasta espesa en un líquido o combinarse con los alimentos. Tales particulados pueden obtenerse por cualquier procedimiento conocido tal como los procesos de granulación en húmedo y en seco o procesos de coagulación en estado fundido, tales como los descritos previamente para formar el Fármaco A en estado amorfo. Por ejemplo, pueden mezclarse Fármaco A y un glicérido, tal como aceite vegetal hidrogenado, una grasa vegetal o sintética o una cera tal como parafina, y la mezcla puede suministrarse a un proceso de coagulación en estado fundido como un sólido o líquido, seguido de la refrigeración para formar perlas compuestas de Fármaco A amorfo y el

10

15

20

25

20/1/79

excipiente.

Las perlas así formadas después pueden mezclarse con uno o más polímeros para aumentar la concentración con o sin excipientes adicionales para formar una forma de dosificación multiparticulada. Como alternativa, puede mezclarse un polímero para aumentar la concentración de alto punto de fusión, tal como HPMCAS, con el Fármaco A y la grasa o cera, y suministrarse como una mezcla sólida a un proceso de coagulación en estado fundido, o la mezcla puede calentarse de tal forma que el Fármaco A y la grasa o la cera se fundan para formar una suspensión de partículas de polímero que aumenta la concentración en Fármaco A y grasa o cera fundidos. El material resultante comprende perlas o partículas que constan de una dispersión amorfa de Fármaco A en la cera o grasa con partículas de polímero que aumenta la concentración retenidas en dicha matriz. Como alternativa, una dispersión de Fármaco A en un polímero que aumenta la concentración puede mezclarse con una grasa o cera y después suministrarse a un proceso de coagulación en estado fundido como un sólido o una pasta de la dispersión en la grasa o cera fundida. Tal procesamiento produce partículas o perlas que constan de partículas de dispersión atrapadas en la matriz de grasa o cera solidificada.

Con las diversas composiciones de esta invención pueden obtenerse formas de dosificación multiparticuladas similares,

203
SJS

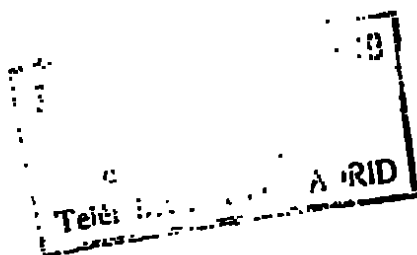


pero usando excipientes adecuados para el proceso de formación de perlas o de formación de gránulos elegido. Por ejemplo, cuando se forman gránulos por procesos de extrusión/esferonización, la dispersión u otra composición
5 puede mezclarse, por ejemplo, con celulosa microcristalina u otro polímero celulósico para ayudar en el procesamiento.

En cualquier caso, las propias partículas resultantes pueden constituir la forma de dosificación multiparticulada o pueden recubrirse por diversos materiales de formación de
10 películas tales como polímeros entéricos o polímeros hinchables en agua o solubles en agua, o pueden combinarse con otros excipientes o vehículos para ayudar a la dosificación a los pacientes.

(C) Suspensiones Orales

15 Las composiciones de la presente invención pueden formularse en diversas formas de tal manera que se liberen como una suspensión de partículas en un vehículo líquido. Tales suspensiones pueden formularse como un líquido o pasta en el momento de la fabricación, o pueden formularse como un
20 polvo seco añadiéndose un líquido, típicamente agua, posteriormente pero antes de la administración oral. Tales polvos que constituyen una suspensión a menudo se denominan bolsitas o polvos orales para formulaciones de constitución (OPC). Tales formas de dosificación pueden formularse o
25 reconstituirse por cualquier procedimiento conocido. El



204
202

procedimiento más sencillo es formular la forma de dosificación como un polvo seco que se reconstituye simplemente añadiendo agua y agitando. Como alternativa, la forma de dosificación puede formularse como un líquido y un polvo seco que se combinan y se agitan para formar la suspensión oral. En otra realización, la forma de dosificación puede formularse como dos polvos que se reconstituyen primero añadiendo agua a un polvo para formar una solución con la que se combina el segundo polvo con agitación para formar la suspensión.

En general, se prefiere que la dispersión de Fármaco A o la forma amorfa de Fármaco A se formulen para el almacenamiento a largo plazo en estado seco, ya que esto promueve la estabilidad química y física del Fármaco A. Con las composiciones de la presente invención se combinan diversos excipientes y aditivos para formar la forma de dosificación. Por ejemplo, puede ser deseable añadir parte o todos los ingredientes siguientes: conservantes tales como sulfitos (un antioxidante), cloruro de benzalconio, metil parabeno, propil parabeno, alcohol bencílico o benzoato sódico; agentes de suspensión o espesantes tales como goma xantana, almidón, goma guar, alginato sódico, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ácido poliacrílico, gel de sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio o dióxido

205
~~210~~
2

de titanio; agentes contra la formación de aglomerados o cargas tales como óxido de silicio o lactosa; aromatizantes tales como aromatizantes naturales o artificiales; edulcorantes tales como azúcares, tales como sacarosa, lactosa o sorbitol, así como edulcorantes artificiales tales como aspartamo o sacarina; agentes hidratantes o tensoactivos tales como diversas calidades de polisorbato, docusato sódico o lauril sulfato sódico; solubilizantes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicol; agentes colorantes tales como FD y C Red No. 3 o FD y C Blue No. 1; y modificadores del pH o tampones tales como ácidos carboxílicos (incluyendo el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido láctico y el ácido succínico), diversas sales de ácidos carboxílicos, aminoácidos tales como glicina o alanina, diversas sales de fosfato, sulfato y carbonato tales como fosfato trisódico, bicarbonato sódico o bisulfato potásico, y bases tales como amino glucosa o trietanolamina.

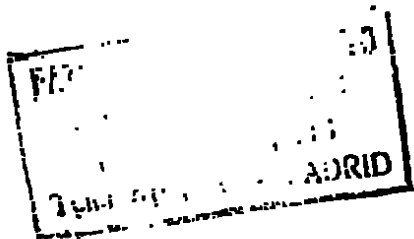
Un aditivo preferido para tales formulaciones es un polímero adicional que aumenta la concentración y que puede actuar como espesante o como agente de suspensión así como aumentar la concentración de Fármaco A en el medio de uso, y que también puede actuar impidiendo o retrasando la precipitación o cristalización del Fármaco A en la solución. Tales aditivos preferidos son hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. En

206
1/6

15
A. J. R. I. D.

particular, son útiles a este respecto las sales de polímeros con funcionalidad de ácido carboxílico tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa. Tales polímeros pueden
5 añadirse en sus formas salinas o la forma salina puede formarse in situ durante la reconstitución añadiendo una base tal como fosfato trisódico y la forma ácida de tales polímeros.

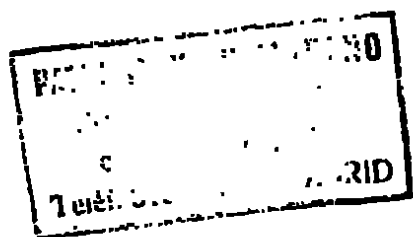
Los polvos orales ilustrativos para la constitución
10 pueden prepararse combinando las composiciones de la presente invención con un tensoactivo, un solubilizante y un agente de suspensión mediante mezcla en seco. Por ejemplo, se combinan 1,2 g de una suspensión de sólidos amorfos que comprende, por ejemplo, un 25% en peso de Fármaco A y un 75%
15 en peso de HPMCAS-MF, con 0,15 g de monooleato de polietileno 20 sorbitano vendido con el nombre Tween 80) y 2,70 g de polietilenglicol 3350. La mezcla de sólidos se constituye como una suspensión mediante la adición de 27,15 g de agua seguido de agitación. Como alternativa, primero puede
20 formarse una solución acuosa con un 0,5% en peso de TWEEN 80 y un 9,0% de polietilenglicol 3350 y después añadirse 30 ml de la solución a 1,2 g de dispersión de sólidos amorfos que comprende, por ejemplo, un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de HPMCAS-MF en un vial. El vial tapado después se
25 agita vigorosamente para formar la suspensión y después se



207
2/2

administra por vía oral a un mamífero. En algunos casos puede ser deseable añadir de 0,2 a 2,0 g de polímero adicional que aumenta la concentración, tal como HPMCAS-MF, HPMC o CAP, a la formulación para aumentar adicionalmente la concentración de Fármaco A en el medio de uso, y a su vez, la biodisponibilidad del Fármaco A. En algunos casos, también puede ser deseable añadir un ácido o una base a la formulación para retrasar o mejorar la disolución del polímero que aumenta la concentración. Además, a menudo es deseable añadir hasta un 10% en peso de sacarosa o sorbitol como edulcorante o, como alternativa, una cantidad apropiada de un edulcorante artificial tal como aspartamo, así como un agente aromatizante.

Aunque tales formulaciones de suspensión oral generalmente son de liberación inmediata, la liberación del Fármaco A puede retrasarse o sostenerse modificando la formulación, por ejemplo, procesando los ingredientes anteriores para formar gránulos que se disuelven o erosionan lentamente en el medio de uso. Por ejemplo, aumentando el nivel de polímero entérico, tal como HPMCAS, HPMCP, CAP o CAT en los gránulos, la liberación del Fármaco A puede retrasarse de 15 minutos a varias horas. La adición de polímeros insolubles en agua o grasas, ceras, aceites u otros compuestos a los gránulos puede ralentizar adicionalmente la disolución del Fármaco A, con lo que se obtiene una forma de



209
2/1/2

añadirse cantidades minoritarias de materiales tales como plastificantes, conservantes, gentes opacificantes y colorantes.

Los polvos o gránulos se introducen en una pieza de las
5 cápsulas de dos piezas (el cuerpo), y después se pone en su sitio la segunda pieza, la tapa, para cerrar herméticamente el polvo o los gránulos en la cápsula. En las cápsulas, a menudo se usan ingredientes similares a los descritos anteriormente, con la excepción de que normalmente no se
10 necesitan los agentes espesantes o de suspensión y con frecuencia se añaden deslizantes o lubricantes para ayudar al rellenado y prevenir la aglomeración del contenido de la cápsula. Son ejemplos de deslizantes o lubricantes los ésteres de glicol, las siliconas, el dióxido de silicio, el
15 ácido esteárico, las sales de ácido esteárico (por ejemplo, el estearato de magnesio) y el talco.

Formas de Dosificación de Liberación Controlada

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en muchos tipos de formas de dosificación de liberación
20 controlada, incluyendo las que proporcionan la liberación retrasada y la liberación sostenida de la composición. En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada es una de la formas de liberación inmediata descritas anteriormente, pero recubierta con un recubrimiento
25 adecuado que controla la liberación de la composición desde



210
2/72

la forma de dosificación. En otra realización, las formas de dosificación tienen que formularse específicamente para la liberación controlada de la composición. Estas formas de dosificación de liberación controlada se describen más
5 adelante.

Formas de Dosificación de Liberación Retrasada

Las composición de dosificación de la presente invención también pueden recubrirse con una o más composiciones de recubrimiento sensibles al pH, denominadas comúnmente en la
10 técnica recubrimientos "entéricos" y "cuasi-entéricos", de acuerdo con procedimientos convencionales, para retrasar la liberación del fármaco. Los polímeros sensibles al pH adecuados incluyen los que son relativamente insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles,
15 disgregables o permeables al pH del intestino delgado y del colon. Tales polímeros sensibles al pH incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalato ácido de carbohidratos, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), otros ftalatos de ésteres de
20 celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCP), ftalato de hidroxipropiletilcelulosa (HPECp), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCAS, ftalato de metilcelulosa (MCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAcP),
25 acetato ftalato ácido de polivinilo, CAP sódico, ftalato

211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

ácido de almidón, acetato trimelitato de celulosa (CAT),
copolímero de estireno y dibutil ftalato de ácido maleico,
copolímero de estireno y ácido maleico/poli(acetato ftalato
de vinilo), copolímeros de estireno y ácido maleico,
5 derivados de ácido poliacrílico tales como ácido acrílico y
copolímeros de éster acrílico, ácido polimetacrílico y
ésteres del mismo, copolímeros de ácido poliacrílico y
metacrílico, goma laca y copolímeros de acetato de vinilo y
ácido crotónico.

10 Los polímeros sensibles al pH preferidos incluyen goma
laca; derivados de ftalato; CAT; derivados de ácido
poliacrílico, particularmente copolímeros que comprenden
ácido acrílico y al menos un éster de ácido acrílico;
poli(metacrilato de metilo) mezclado con copolímeros de ácido
15 acrílico y éster acrílico; y copolímeros de acetato de vinilo
y ácido crotónico.

Un grupo particularmente preferido de polímeros
sensibles al pH incluye CAP, PVAcP, HPMCP, HPMCAS,
copolímeros acrílicos aniónicos de ácido metacrílico y
20 metacrilato de metilo y osmopolímeros que comprenden ácido
acrílico y al menos un éster de ácido acrílico.

Debe indicarse que muchos de los polímeros sensibles al
pH también son polímeros que aumentan la concentración y, por
lo tanto, pueden usarse tanto para aumentar la
25 biodisponibilidad como para retrasar la liberación del

Fármaco A.

Para aplicar el recubrimiento sensible al pH a las composiciones de la presente invención, el polímero sensible al pH primero se disuelve en un disolvente adecuado para formar una solución de recubrimiento. Los disolventes útiles para este objetivo incluyen cetonas, tales como acetona; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico y los diversos isómeros de butanol; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno; agua; y mezclas de estos disolventes. El polímero también puede suspenderse en el disolvente.

La solución de recubrimiento también puede contener uno o más plastificantes tales como polietilenglicoles, citrato de trietilo, propilenglicoles, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, aceite de ricino, triacetina y otros conocidos en la técnica. La solución de recubrimiento también puede contener uno o más emulsionantes, tales como polisorbato-80.

El recubrimiento se realiza de una forma convencional, típicamente mediante inmersión, recubrimiento por pulverización o recubrimiento en recipiente. Cuando se recubren comprimidos o cápsulas que contienen la composición de la presente invención, el recubrimiento preferiblemente se aplica usando una revestidora de recipiente. Cuando se recubren multiparticulados que contienen las composiciones de la presente invención, el recubrimiento preferiblemente

se aplica usando una revestidora de lecho fluido. Las composiciones de la presente invención también pueden recubrirse granulando primero la composición usando los procedimientos descritos anteriormente y después recubriendo los gránulos en una revestidora de lecho fluido. Los gránulos recubiertos después pueden incorporarse en las formas de dosificación descritas anteriormente para la liberación inmediata.

Además de los polímeros sensibles al pH indicados anteriormente, los recubrimientos de liberación retrasada pueden constar de una mezcla o combinación de dos o más polímeros sensibles al pH o puede constar de una mezcla de uno o más polímeros sensibles al pH y uno o más polímeros no sensibles al pH. La adición de un polímero no sensible al pH al polímero sensible al pH es útil para modular la duración del retraso o la velocidad de liberación del fármaco desde el gránulo, perla o comprimido. Por ejemplo, el retraso puede prolongarse mezclando un polímero insoluble en agua con los polímeros sensibles al pH, mientras que el retraso puede acortarse mezclando un polímero soluble en agua con los polímeros sensibles al pH. Los polímeros solubles en agua no sensibles al pH preferidos incluyen ésteres de celulosa, éteres de celulosa, poliacrilatos, poliamidas, poliésteres y polímeros vinílicos. Los polímeros solubles en agua no sensibles al pH preferidos incluyen celulósicos sustituidos

con hidroxialquilo tales como HPC, HEC y HPMC, PVA, PEG, PEO, copolímeros PEG/PPG y poliamidas solubles en agua, polisacáridos y poliacrilatos. En tales recubrimientos pueden incluirse diversos aditivos, incluyendo emulsionantes, 5 plastificantes, tensoactivos, cargas y tampones.

Incorporación en la Matriz Erosionable

Las composiciones farmacéuticas de Fármaco A pueden transformarse en una forma de dosificación diseñada específicamente para proporcionar la liberación controlada 10 del Fármaco A por un mecanismo de erosión o difusión, incorporándose a su vez la composición en una matriz polimérica erosionable. Por matriz "erosionable" se entiende erosionable en agua, hinchable en agua o soluble en agua en el sentido de que es erosionable, hinchable o soluble en un 15 medio acuoso o que requiere la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica suficientemente como para originar la erosión o la disolución. La forma del dispositivo puede ser cualquier forma convencional conocida, incluyendo un comprimido, una cápsula, un caplet, una perla, un 20 multiparticulado, un polvo o combinaciones de los mismos, explicándose todas estas formas con más detalle en la Solicitud de Patente con el Número de Serie 09/495.059, concedida comúnmente y en trámite junto con la presente, presentada el 31 de enero de 2000 y que reivindica la 25 prioridad de la Solicitud Provisional con el Número de Serie

60/119.400, presentada el 10 de febrero de 1999, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento como referencia.

El fármaco puede liberarse en forma de un gel o de una suspensión de sólidos en agua o principalmente como una solución de Fármaco A, dependiendo de si la disolución tiene lugar antes o después de la erosión. Aunque no se desea limitación por ninguna teoría particular de mecanismo de liberación, se cree que la liberación se realiza por uno o más de los siguientes mecanismos: (1) disolución de la composición de Fármaco A en la forma de dosificación antes de la erosión, junto con la difusión desde la forma de dosificación, bien directa o a través de un recubrimiento; (2) disolución de la composición de Fármaco A según se erosiona la matriz, con la liberación principalmente como una solución; o (3) liberación como una suspensión de sólidos según se erosiona la matriz, seguido de disolución en el tracto GI.

Tanto la composición de Fármaco A de la presente invención como el componente de matriz erosionable pueden contener osmógenos, osmopolímeros, agentes para mejorar la solubilidad y excipientes. Además, pueden añadirse características de liberación retrasada o sostenida mediante el recubrimiento de la forma de dosificación con formulaciones de recubrimiento de liberación controlada

conocidas en la técnica.

La matriz polimérica erosionable dentro de la cual se incorpora la composición generalmente puede describirse como una serie de excipientes que se mezclan con la composición después de su formación que, cuando entra en contacto con el medio acuoso de uso, absorbe agua y forma un gel hinchado por el agua o "matriz" que retiene la composición. La matriz hinchada por el agua se erosiona, se hincha, se disgrega o se disuelve gradualmente en el medio de uso, controlando de esta forma la liberación del fármaco en el medio de uso. Un ingrediente clave de esta matriz hinchada por el agua es el polímero soluble, erosionable o hinchable en agua que generalmente puede describirse como un osmopolímero, un hidrogel o un polímero hinchable en agua. Tales polímeros pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Pueden ser homopolímeros o copolímeros. Pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido.

Tales materiales incluyen polisacáridos que se producen de forma natural, tales como quitina, quitosana, dextrano y pululano; agar; goma de agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarroBILLA, goma de tragacanto, carrageninas, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos

tales como alginato amónico, alginato sódico, potásico o cálcico, alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno y celulósicos.

Una clase preferida de celulósicos para la matriz erosionable comprende celulósicos solubles en agua y erosionables en agua tales como etil celulosa (EC), metil etil celulosa (MEC), carboxi metil celulosa (CMC), carboxi metil etil celulosa (CMEC), hidroxil etil celulosa (HEC), hidroxil propil celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), CAB, CAP, CAT, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT y etilhidroxil etilcelulosa (EHEC). Una clase particularmente preferida de tales celulósicos comprende diversas calidades de HPMC de baja viscosidad ($PM \leq 50.000$ daltons) y de alta viscosidad ($PM \geq 50.000$ daltons). Los polímeros de HPMC de baja viscosidad disponibles en el mercado incluyen las series de Dow METHOCEL™ E5, E15LV, E50LV y K100LY, mientras que los polímeros de HPMC de alta viscosidad incluyen E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M; en este grupo son especialmente preferidas las series METHOCEL™ K. Otros tipos disponibles en el mercado de HPMC incluyen las series Shinetsu METOLOSE 90SH.

Otra clase útil de materiales de matriz erosionables comprende polioxámeros, incluyendo poli(óxido de etileno) (PEO), poli(óxido de propileno) (PPO), PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, y copolímeros en bloque y aleatorios de óxido de

2187
2

ADRID

etileno y de óxido de propileno. Son ejemplos de calidades comerciales de tales materiales los polioxámeros vendidos por la BASF Corporation of Parsippany, New Jersey, con los nombres comerciales LUTROL y PLURONIC; y los
5 polietilenglicoles y poli(óxidos de etileno) vendidos con los nombres POLYOX y MACROGEL. Una familia de polímeros particularmente útiles en esta clase son los polioxietilenos que tienen un PM medio que varía de 50.000 a 6.000.000 daltons vendido con el nombre POLYOX por Union Carbide of
10 Danbury, Connecticut.

Otros materiales útiles como material de matriz erosionable incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli (acetato de vinilo), ésteres de ácidos grasos de glicerol,
15 poliacrilamida, poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido etacrílico y metacrílico (EUDRAGIT™) y otros derivados de ácido acrílico tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-
20 dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

El polímero de matriz erosionable puede contener una amplia diversidad de los tipos de aditivos y excipientes conocidos en las técnicas farmacéuticas y discutidos
25 anteriormente, incluyendo osmopolímeros, osmágenos, agentes

2197
h

TECNOLOGIA
FARMACIA

para mejorar la solubilidad o retrasar la solubilidad y excipientes que promueven la estabilidad o el procesamiento de la forma de dosificación. La matriz erosionable también puede recubrirse con uno o más recubrimientos sensibles al pH, "entéricos" o "cuasi-entéricos", de los tipos discutidos anteriormente para retrasar la liberación del Fármaco A.

Liberación Controlada Por Extrusión

Pueden formarse formas de dosificación de liberación controlada por "extrusión" de las composiciones de Fármaco A de la presente invención, teniendo dichas formas dos componentes: (1) un núcleo que contiene un agente osmótico y composición de Fármaco A; y (2) un recubrimiento que no se disuelve y no se erosiona y que rodea al núcleo, controlando el recubrimiento la entrada de agua en el núcleo desde un medio acuoso de uso para provocar la liberación del fármaco por extrusión de algunos o todos los núcleos en el medio de uso, como se explica con más detalle en la Solicitud de Patente con el Número de Serie 09/495.061 concedida comúnmente y en trámite junto con la presente, presentada el 31 de enero de 2000 y que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional con el Número de Serie 60/119.406, presentada el 10 de febrero de 1999, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento como referencia.

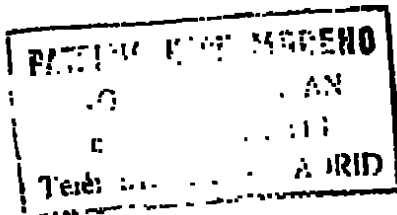
Tales formas de dosificación están diseñadas específicamente para proporcionar la liberación controlada

RECEIVED

RECEIVED



La cantidad de polímeros hidrófilos hinchables en agua presentes en el núcleo puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 80% en peso, preferiblemente de un 10 a un 50% en peso. Los materiales ejemplares incluyen 25 polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos



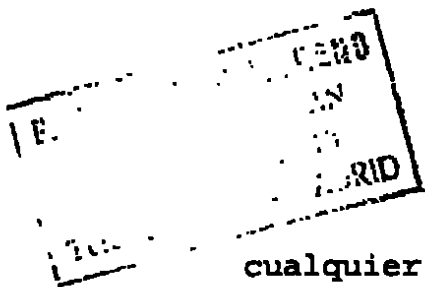
224
22

tales como alginato cálcico, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), PVP y PVP reticulado, PVA, 5 copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenina, HEC, HPC, HPMC, CMC y CEC, alginato sódico, policarbofilo, 10 gelatina, goma xantana y almidón glicolato sódico.

Otros materiales útiles como agentes osmóticos incluyen hidrogeles que comprenden redes de interpenetración de polímeros que pueden formarse mediante polimerización por adición o por condensación, cuyos componentes pueden 15 comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos tales como los que se acaban de mencionar. Los polímeros preferidos para uso como polímeros hidrófilos hinchables en agua incluyen PEO, PEG, PVP, croscarmelosa sódica, HPMC, almidón glicolato sódico, ácido poliacrílico y versiones reticuladas de los 20 mismos. En una realización de la invención, el agente osmótico y el polímero que aumenta la concentración presentes en la composición de Fármaco A pueden comprender el mismo material polimérico.

El núcleo también puede contener solutos osmóticamente 25 eficaces. Por "solutos osmóticamente eficaces" se entiende

223
17



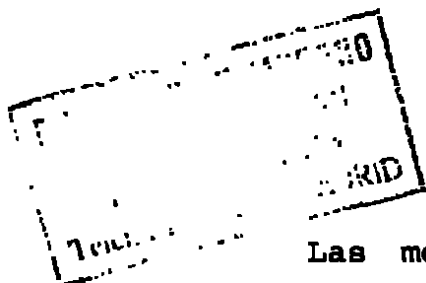
cualquier compuesto soluble en agua que se denomina comúnmente en las técnicas farmacéuticas "osmógeno" u "osmagente". La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede variar de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 70% en peso, preferiblemente de un 10 a un 50% en peso. Las clases típicas de osmógenos adecuados son ácidos orgánicos solubles en agua, sales y azúcares que son capaces de absorber agua y, por lo tanto, de producir un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, 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, ácido cítrico, ácido succínico y mezclas de los mismos. Los osmógenos particularmente preferidos son la glucosa, la lactosa, la sacarosa, el manitol, el xilitol y el cloruro sódico.

Las limitaciones esenciales del recubrimiento para el dispositivo de liberación por extrusión son que debe ser permeable al agua, debe tener una alta resistencia, debe poderse fabricar fácilmente, debe tener al menos un orificio para la liberación del fármaco y no debe disolverse ni erosionarse durante la liberación de la formulación de fármaco. El objetivo a conseguir con tal dispositivo de

liberación por extrusión es liberar, de una forma sustancialmente completa, el Fármaco A a través de los orificios o poros de liberación en oposición a la liberación por infiltración a través del propio material de recubrimiento.

Los recubrimientos pueden ser densos, microporosos o "asimétricos", teniendo estos últimos una región densa soportada por una región porosa espesa, tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220. Cuando el recubrimiento es denso, se compone de un material permeable al agua. Cuando el recubrimiento es poroso, puede estar compuesto por un material permeable al agua o impermeable al agua. Cuando el recubrimiento se compone de un material poroso impermeable al agua, el agua pasa a través de los poros del recubrimiento como un líquido o en forma de vapor.

Los ejemplos de dispositivos osmóticos que utilizan tales recubrimientos densos incluyen los de las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.995.631 y 3.845.770, cuyas descripciones referentes a recubrimientos densos se incorporan en este documento como referencia. Tales recubrimientos densos son permeables al fluido externo, tal como el agua, y pueden estar compuestos de cualquiera de los materiales mencionados en estas patentes, así como de otros polímeros permeables al agua conocidos en la técnica.



222

Las membranas también pueden ser porosas, como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.654.005 y 5.458.887, o incluso pueden formarse a partir de polímeros resistentes al agua. La Patente de Estados Unidos No. 5.120.548 describe otro procedimiento adecuado para formar recubrimientos a partir de una mezcla de un polímero insoluble en agua y un aditivo soluble en agua y lixiviable, cuyas descripciones pertinentes se incorporan en este documento como referencia. Las membranas porosas también pueden formarse mediante la adición de formadores de poros como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4.612.008, cuyas descripciones pertinentes se incorporan en este documento como referencia.

Además, pueden formarse recubrimientos permeables al vapor a partir de materiales extremadamente hidrófobos tales como polietileno o poli(fluoruro de vinilideno) que, cuando son densos, son esencialmente impermeables al agua, siempre que tales recubrimientos sean porosos. Tales recubrimientos se describen en la Patente de Estados Unidos No. 5.789.119, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento como referencia. Se describen procedimientos para formar tales recubrimientos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.247.498, 4.490.431 y 4.744.906, cuyas descripciones también se incorporan en este documento como referencia.

Los materiales útiles para formar el recubrimiento

incluyen diversas calidades de derivados acrílicos, vinílicos, éteres, poliamidas, poliésteres y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a los valores de pH fisiológicamente relevantes, o que son susceptibles de volverse insolubles en agua mediante alteraciones químicas tales como la reticulación.

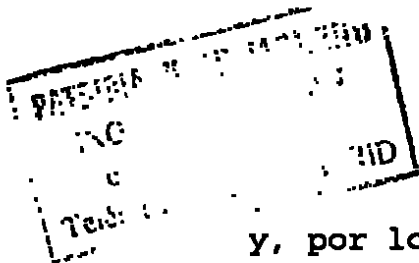
Los ejemplos específicos de polímeros adecuados (o versiones reticuladas) útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de CA (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metil carbamato de CA, succinato de CA, trimelitato de CA (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etil carbonato de CA, cloroacetato de CA, etil oxalato de CA, metil sulfonato de CA, butil sulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de agar, y triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobilla, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMACT, poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos), y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitina, quitosana, colágeno, gelatina, polialquenos, poliésteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos,

poli(haluros de vinilo), poli(ésteres y éteres de vinilo),
ceras naturales y ceras sintéticas.

Una composición de recubrimiento preferida comprende un
polímero celulósico, en particular éteres de celulosa,
5 ésteres de celulosa y éster-éteres de celulosa, es decir,
derivados celulósicos que tienen una mezcla de sustituyentes
éster y éter, tales como HPMCP.

Otra clase preferida de materiales de recubrimiento son
poli(ácidos y ésteres acrílicos), poli(ácidos y ésteres
10 metacrílicos) y copolímeros de los mismos.

Los polímeros particularmente adecuados incluyen acetato
de celulosa, acetato butirato de celulosa y etilcelulosa. Una
serie particularmente preferida de polímeros son los acetatos
de celulosa que tienen contenidos de acetilo del 25 al 42%.
15 Un polímero preferido es CA que tiene un contenido de acetilo
del 39,8% y, específicamente, CA 398-10, fabricado por
Eastman of Kingsport, Tennessee, que tiene un peso molecular
medio de aproximadamente 40.000 daltons. Otro CA preferido
que tiene un contenido de acetilo del 39,8% es CA de alto
20 peso molecular, que tiene un peso molecular medio mayor de
aproximadamente 45.000 y, específicamente, CA 398-30
(Eastman), del que se ha informado que tiene un peso
molecular medio de 50.000 daltons. El CA de alto peso
molecular proporciona una mayor resistencia del
25 recubrimiento, que permite aplicar recubrimientos más finos

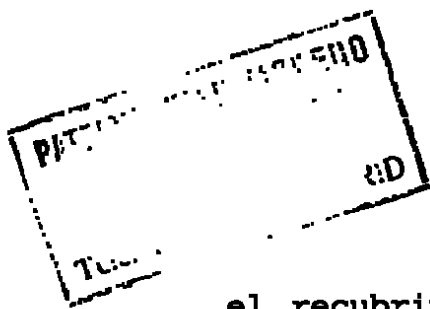


28
27

y, por lo tanto, conseguir una mayor permeabilidad.

El recubrimiento se realiza de una forma convencional formando primero una solución de recubrimiento y después aplicando el recubrimiento mediante inmersión, recubrimiento
5 en lecho fluido o preferiblemente recubrimiento en recipiente. Para conseguir esto, se forma una solución de recubrimiento que comprende el polímero de recubrimiento y un disolvente. Los disolventes típicos útiles con los polímeros celulósicos indicados anteriormente incluyen
10 acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, éter monoetílico de etilenglicol, acetato monoetílico de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano,
15 tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglime y mezclas de los mismos. Un disolvente particularmente preferido es la acetona. La solución de recubrimiento típicamente contendrá de un 3 a un 15% en peso del polímero, preferiblemente de un 5 a un 10% en peso y, más
20 preferiblemente, de un 7 a un 10% en peso.

La solución de recubrimiento también puede comprender agentes para formar poros, no disolventes (definidos más adelante) o plastificantes en cualquier cantidad, siempre que el polímero permanezca sustancialmente soluble en las
25 condiciones usadas para formar el recubrimiento y siempre que



229/152

el recubrimiento permanezca permeable al agua y tenga una resistencia suficiente. Se describen agentes para formar poros y su uso en la fabricación de recubrimientos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones pertinentes se incorporan en este documento. El término "formador de poros", como se usa en este documento, se refiere a un material añadido a la solución de recubrimiento que tiene una volatilidad baja o nula con respecto al disolvente, de tal forma que permanece como parte del recubrimiento después del proceso de recubrimiento, pero que es suficientemente hinchable en agua o soluble en agua como para proporcionar en el medio de uso acuoso un canal relleno de agua o hinchado por agua o "poro" que permite el paso del agua aumentando de esta forma la permeabilidad al agua del recubrimiento. Los formadores de poros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), PVP, PEO, HEC, HPMC y otros celulósicos no acuosos, ésteres de acrilato y metacrilato solubles en agua, ácido poliacrílico y diversos copolímeros y mezclas de estos polímeros solubles en agua o hinchables en agua.

Por "no disolvente" se entiende 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 una mayor permeabilidad al agua que un peso equivalente de un recubrimiento de la misma composición que no es poroso. Esta

5 porosidad, cuando los poros están rellenos de gas, caso que es típico cuando el no disolvente es volátil, se indica por una reducción de la densidad del recubrimiento (masa/volumen). Aunque no se desea limitación por ningún mecanismo particular de formación de poros, generalmente se

10 cree que la adición de un no disolvente imparte porosidad al recubrimiento durante la evaporación del disolvente que hace que la solución de recubrimiento experimente una separación de fases líquido-líquido antes de la solidificación. Como se describe más adelante para el caso del uso de agua como no

15 disolvente en una solución de acetato de celulosa en acetona, la conveniencia y cantidad de un material candidato particular para uso como un no disolvente puede evaluarse añadiendo progresivamente el no disolvente candidato a la solución de recubrimiento hasta que se vuelva turbia. Si esto

20 no ocurre a ningún nivel de adición de hasta un 50% en peso de la solución de recubrimiento, generalmente el candidato no es apropiado para uso como un no disolvente. Cuando se observa enturbiamiento, momento denominado "punto de enturbiamiento", un nivel apropiado de no disolvente para

25 conseguir una porosidad máxima es la cantidad justo por

2312
2

debajo de la que produce el punto de enturbiamiento. Cuando se desean porosidades menores, la cantidad de no disolvente puede reducirse a un nivel tan bajo como se desee. Se ha descubierto que pueden obtenerse recubrimientos adecuados 5 cuando la concentración de no disolvente en la solución de recubrimiento es mayor de aproximadamente un 20% de la concentración de no disolvente que produce el punto de enturbiamiento.

Los no disolventes adecuados son cualquier material que 10 tenga una solubilidad apreciable en el disolvente y que reduzca la solubilidad del polímero de recubrimiento en el disolvente. El no disolvente preferido depende del disolvente y del polímero de recubrimiento elegido. Si se usa un disolvente de recubrimiento polar volátil tal como acetona 15 o metil etil cetona, los no disolventes adecuados incluyen agua, glicerol, etilenglicol y sus oligómeros de bajo peso molecular (por ejemplo, menores de aproximadamente 1.000 daltons), propilenglicol y sus oligómeros de bajo peso molecular (por ejemplo, menos de aproximadamente 1.000 20 daltons), alcoholes C₁ a C₄ tales como metanol o etanol, acetato de etilo, acetonitrilo y similares.

En general, para maximizar su efecto (por ejemplo, la formación de poros), el no disolvente debe tener una volatilidad similar o menor que el disolvente de la solución 25 de recubrimiento, de tal forma que, durante la evaporación

232H
2



inicial del disolvente en el proceso de recubrimiento, quede suficiente no disolvente como para que se produzca la separación de fases. En muchos casos, cuando se usa un disolvente para la solución de recubrimiento tal como acetona, el agua es un no disolvente adecuado. Para soluciones de acetona que comprenden un 7% en peso de CA y un 3% en peso de PEG, el punto de enturbiamiento a temperatura ambiente es de aproximadamente un 23% en peso de agua. Así pues, la porosidad, y a su vez la permeabilidad al agua (que aumenta al aumentar la porosidad) pueden controlarse variando la concentración de agua hasta un punto próximo al punto de enturbiamiento. Para soluciones de acetona que comprenden CA y PEG con una concentración total de aproximadamente un 10% en peso, se desea que la solución de recubrimiento contenga al menos un 4% en peso de agua para obtener un recubrimiento adecuado. Cuando se desea una porosidad mayor y, por lo tanto, una mayor permeabilidad al agua (para obtener una velocidad de liberación más rápida), la solución de recubrimiento debe contener al menos aproximadamente un 15% en peso de agua.

En una realización de la invención, la solución de recubrimiento es homogénea, ya que cuando se mezclan el polímero, el disolvente y cualquier formador de poros o no disolvente, la solución comprende una sola fase. Típicamente, una solución homogénea será transparente y no será turbia

Tech. Service Manual

10

20

25

una fase separada y actuar como formador de poros. Además, cuando se añade un no disolvente, el PEG también puede facilitar la formación de poros repartiéndose en la fase rica en no disolvente una vez que se ha producido la separación de fases líquido-líquido.

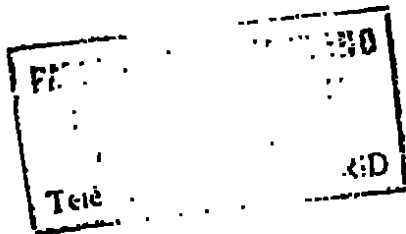
El peso del recubrimiento alrededor del núcleo depende de la composición y de la porosidad del recubrimiento, de la relación entre superficie y volumen de la forma de dosificación y de la velocidad de liberación del fármaco deseada, pero generalmente debe estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 3 a un 30% en peso, preferiblemente de un 8 a un 25% en peso, con respecto al peso del núcleo no recubierto. Sin embargo, generalmente se prefiere un peso de recubrimiento de al menos aproximadamente un 8% en peso para asegurar una resistencia suficiente como para conseguir un rendimiento fiable y, más preferiblemente, un recubrimiento mayor de aproximadamente un 13% en peso.

Aunque los recubrimientos porosos basados en CA, PEG y agua producen resultados excelentes, pueden usarse otros materiales farmacéuticamente aceptables siempre que el recubrimiento tenga la combinación requerida de alta permeabilidad al agua, alta resistencia y facilidad de fabricación. Además, tales recubrimientos pueden ser densos, o asimétricos, teniendo una o más capas densas y una o más capas porosas, como se describe en las Patentes de Estados

2357

Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220.

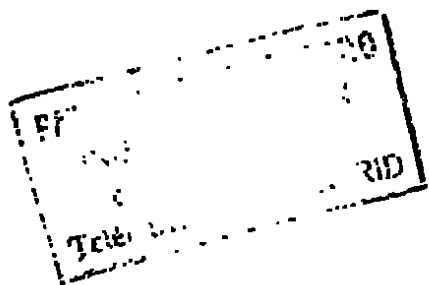
El recubrimiento también debe contener al menos un orificio de liberación en comunicación con el interior y el exterior del recubrimiento para permitir la liberación de la
5 composición que contiene el fármaco al exterior de la forma de dosificación. El orificio de liberación puede variar en tamaño desde aproximadamente el tamaño de las partículas del fármaco, pudiendo ser tan pequeño, por lo tanto, como de 10 a 100 μm de diámetro, denominándose poro, hasta
10 aproximadamente 5.000 micrómetros de diámetro. La forma del orificio puede ser sustancialmente circular, puede tener la forma de una hendidura o puede tener otra forma conveniente para facilitar la fabricación y el procesamiento. El o los orificios pueden formarse por medios mecánicos o térmicos
15 después del recubrimiento, o con un haz de luz (por ejemplo, un láser), un haz de partículas u otra fuente de alta energía, o pueden formarse *in situ* rompiendo una pequeña porción del recubrimiento. Tal ruptura puede controlarse incorporando intencionadamente una porción débil
20 relativamente pequeña en el recubrimiento. Los orificios de liberación también pueden formarse *in situ* por erosión de una zona del material soluble en agua o por ruptura de una porción más fina del recubrimiento sobre una indentación en el núcleo. Los orificios de liberación pueden formarse
25 recubriendo el núcleo de tal forma que permanezcan sin



2367
F
2

recubrir una o más regiones pequeñas. Además, el orificio de liberación puede constar de un gran número de agujeros o poros que pueden formarse durante el recubrimiento, como ocurre en el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones se incorporan como referencia. Cuando las vías de liberación y son poros puede haber una multitud de tales poros que varían en tamaño de 10 μm a más de 100 μm . Durante la operación, uno o más de tales poros puede aumentar de tamaño por la influencia de la presión hidrostática generada durante la operación. El número de orificios de liberación puede variar de 1 a 10 o más. En conjunto, la superficie específica total de núcleo expuesta por los orificios de liberación es menor del 5% y, más típicamente, menor del 1%.

Una realización preferida de dispositivos de liberación osmótica consta de una capa de Fármaco A que contiene una de las composiciones farmacéuticas de la presente invención y una capa dilatadora que comprende un polímero hinchable en agua, con un recubrimiento que rodea al fármaco y a la capa dilatadora, como se indica en la Solicitud Provisional con el Número de Serie 60/171.968, concedida comúnmente y presentada el 23 de diciembre de 1999, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. Cada capa puede contener otros excipientes tales como adyuvantes para la



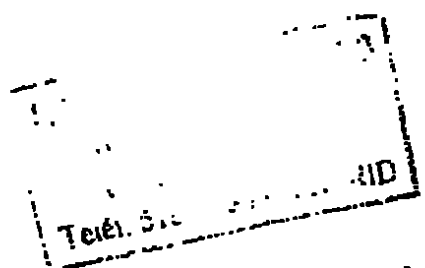
2371
2/9/2

formación de comprimidos, osmógenos, tensoactivos, polímeros solubles en agua y polímeros hinchables en agua.

Cuando se pone en un medio acuoso, el comprimido absorbe agua a través de la membrana, haciendo que la composición
5 forme una composición acuosa dispensable y haciendo que la capa de hidrogel/dilatadora se expanda y empuje a la composición que contiene Fármaco A, forzando la salida de la composición por el orificio de liberación. La composición puede hincharse, ayudando a forzar la salida del Fármaco A
10 por el orificio de liberación. El Fármaco A puede liberarse desde este tipo de sistema de liberación disuelto o disperso en la composición que se expulsa por el orificio de liberación.

La velocidad de liberación del fármaco se controla por
15 factores tales como la permeabilidad y el espesor del recubrimiento, la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco, el grado de hidrofilia de la capa de hidrogel/dilatadora y la superficie específica del dispositivo. Los especialistas en la técnica apreciarán que
20 aumentando el espesor del recubrimiento se reducirá la velocidad de liberación, mientras que cualquiera de los siguientes casos aumentará la velocidad de liberación: el aumento de la permeabilidad del recubrimiento, el aumento de la hidrofilia de la capa de hidrogel, el aumento de la
25 presión osmótica de la capa que contiene el fármaco; o el

238
2

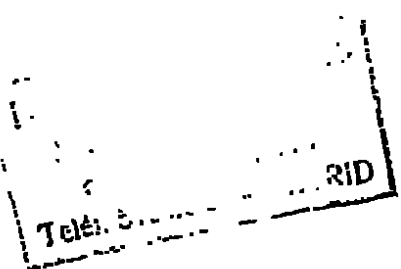


aumento de la superficie específica del dispositivo.

Los ejemplos de materiales útiles para formar la composición farmacéutica que contiene Fármaco A, además de la propia composición farmacéutica, incluyen HPMC, PEO y PVP y otros vehículos farmacéuticamente aceptables. Además, pueden añadirse osmógenos tales como azúcares o sales, especialmente sacarosa, lactosa, sacarosa, manitol o cloruro sódico. Los materiales que son útiles para formar la capa de hidrogel/dilatadora incluyen CMC sódica, PEO, poli(ácido acrílico), poli(acrilato sódico), almidón glicolato sódico, PVP, PVP reticulado y otros materiales hidrófilos de alto peso molecular. Son particularmente útiles los polímeros PEO que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 7.500.000 daltons.

En el caso de una geometría de bicapa, los orificios de liberación o las vías de paso pueden localizarse en el lado del comprimido que contiene la composición de fármaco, o pueden estar a ambos lados del comprimido o incluso en el borde del comprimido para conectar tanto la capa de fármaco como la capa dilatadora con el exterior del dispositivo. Las vías de paso de salida pueden producirse por medios mecánicos, por perforación con láser o creando una región difícil de recubrir en el comprimido mediante el uso de una herramienta especial durante la compresión del comprimido o por otros medios. La velocidad de liberación del Fármaco A

239
2/11/2



desde el dispositivo puede optimizarse para proporcionar un perfil de liberación del fármaco para un efecto terapéutico óptimo.

Otra realización de formas de dosificación osmóticas de liberación sostenida de la invención incluye multiparticulados que contienen Fármaco A recubiertos con una membrana permeable al agua; el polímero puede ser denso, poroso o asimétrico como se ha descrito anteriormente. Tales multiparticulados se preparan, por ejemplo, mediante coagulación en estado fundido desde un disco giratorio, mediante extrusión/esferonización o granulación en lecho fluido, o mediante el recubrimiento de semillas sin par con una mezcla de fármaco y un polímero soluble en agua, como se ha descrito anteriormente. Los multiparticulados que contienen Fármaco A después se recubren por pulverización con una solución de un polímero en una mezcla de un disolvente y, dependiendo del tipo de recubrimiento deseado, pueden contener un no disolvente como se ha descrito anteriormente. Esta operación de recubrimiento por pulverización preferiblemente se realiza en un aparato de recubrimiento de lecho fluido, por ejemplo, una revestidora de lecho fluido Glatt GPCG-5 (Glatt Air, Ramsey, New Jersey). El polímero usado para formar la membrana semipermeable se elige como se ha descrito anteriormente.

El Fármaco A se libera principalmente de tales

245-240

5 multiparticulados después de la ruptura del recubrimiento y, después de la ruptura, tal liberación puede ser gradual o relativamente brusca. Cuando la colección de perlas tiene una composición variable, la composición puede elegirse de tal forma que las perlas se rompan a diversos tiempos después de la ingestión, ocasionando una liberación total de fármaco sostenida durante un período deseado.

10 Las cápsulas de extrusión pueden obtenerse usando los mismos componentes o componentes similares a los descritos anteriormente para los comprimidos osmóticos o multiparticulados. La envuelta de la cápsula o una porción de la envuelta de la cápsula puede ser semipermeable y estar hecha de los materiales descritos anteriormente. La cápsula después puede rellenarse con un polvo o líquido que consta de la composición que contiene el Fármaco A, excipientes que absorben agua para proporcionar potencial osmótico y/o un polímero hinchable en agua que opcionalmente solubiliza a los excipientes. El núcleo de la cápsula también puede fabricarse de tal forma que tenga una composición de bicapa o multicapa
20 análoga a la geometría de bicapa descrita anteriormente.

Para cualquiera de las formas de dosificación de liberación controlada o sostenida mencionadas anteriormente, la forma de dosificación puede comprender además una capa de liberación inmediata de Fármaco A o un fármaco diferente en
25 una forma cristalina, amorfa o de dispersión.

24/2



Serán evidentes otras características y realizaciones de la invención a partir de los siguientes ejemplos que se proporcionan para ilustrar la invención en lugar de para limitar su alcance.

5

Ejemplo 1

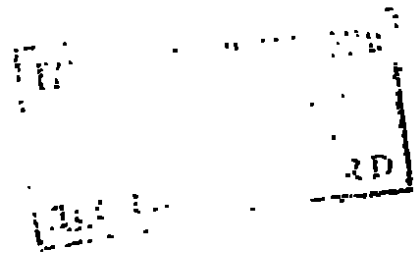
Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de polímero, mezclando primero el Fármaco A en el disolvente acetona junto con una calidad "MF" del polímero celulósico HPMCAS en polvo fino (AQUOT-MF, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japón) para formar una solución. La solución comprendía un 1,25% en peso de Fármaco A, un 3,75% en peso de HPMCAS y un 95% en peso de acetona. Esta solución después se secó por pulverización dirigiendo una pulverización a través de una boquilla de pulverización de mezcla externa de dos fluidos a 2,6 bares, a una velocidad de alimentación de 175 a 180 g/min en una cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización NIRO XO, mantenida a una temperatura de 180°C en la entrada y de 69°C en la salida.

20

La dispersión de sólidos amorfos resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg extendiendo las partículas secadas por pulverización sobre bandejas revestidas de polietileno a una profundidad de poco menos de 1 cm y después secándolas a 40°C durante 8 horas.

25

242
2/1/74



Ejemplo 2

Se preparó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 1, con la excepción de que la dispersión se preparó con un secador por pulverización NIRO PSD-1 usando los mismos 5 parámetros de operación que en el Ejemplo 1 y la dispersión contenía un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF y la solución de pulverización comprendía un 1,25% en peso de Fármaco A, un 1,25% en peso de HPMCAS-MF y un 97,5% en peso de acetona.

10

Ejemplos 3 a 7

Se prepararon dispersiones de sólidos amorfos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó un secador por pulverización "mini" y los polímeros usados para las dispersiones fueron HPMC, PVP, CAP, CAT y 15 HPMCP respectivamente. El secador por pulverización "mini" constaba de un atomizador en la parte superior de un tubo de acero inoxidable orientado verticalmente. El atomizador era una boquilla de dos fluidos (Spraying Systems Co., grifo de fluido 1650 y grifo de aire 64), donde el gas de atomización 20 era nitrógeno suministrado a la boquilla a 100°C y a un flujo de 15 g/minuto y la solución de ensayo a secar por pulverización se suministró a la boquilla a temperatura ambiente y con un caudal de 1 g/min usando una bomba de jeringa. En el extremo inferior del tubo se aplicó papel de 25 filtro con un tamiz de soporte para recoger el material

sólido secado por pulverización y permitir que saliera el nitrógeno y el disolvente evaporado.

Ejemplo 8

Se formó una dispersión de sólidos amorfos que contenía un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF en acetona mediante roto-evaporación de la solución de Fármaco A/HPMCAS-MF a sequedad. La solución constaba de un 7,5% de Fármaco A, un 7,5% de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% de agua. La dispersión se puso al vacío durante 20 horas y después se almacenó en un desecador.

Ejemplo 9

Se formó una dispersión de sólidos amorfos mediante la trituración de un 50% en peso de Fármaco A con un 50% en peso de HPMCAS-MF mediante mezcla en seco de 3,6 mg de Fármaco A amorfo con 3,6 mg de HPMCAS-MF en un mezclador vorticial durante 1 minuto.

Ejemplo 10

Una solución que comprendía un 2,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF y un 90% en peso de disolvente (5% en peso de agua en acetona) se aplicó por pulverización sobre perlas sin par de azúcar NU-CORE que tenían una malla de 45/60, dando como resultado un recubrimiento de una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y HPMCAS sobre las perlas. Un análisis demostró que las perlas recubiertas tenían un 3,9% en peso de Fármaco A.

244
21/9/

12121
RID

Ejemplo 11

Se preparó una solución que comprendía un 7,5% en peso de HPMCAS-MF disuelto en un 92,5% en peso de disolvente (5% en peso de agua en acetona) y se aplicó por pulverización 5 sobre perlas NU-CORE que tenían una malla de 45/60, dando como resultado un recubrimiento fino de la HPMCAS-MF sobre la superficie de las perlas.

Se formaron controles 1 y 2 que comprendían 3,6 mg de Fármaco A cristalino y una cantidad igual de Fármaco A amorfo 10 no disperso, respectivamente.

Ejemplo 12

Disolución del Fármaco In Vitro

Las composiciones de los Ejemplos 1-9 y los Controles 1 y 2 se evaluaron mediante ensayos de disolución in vitro 15 con un método de microcentrifugación, usando una dosis de 2000 μ gA/ml de cada una de las dispersiones y controles en tubos de microcentrífuga. El término " μ gA" se refiere al peso en microgramos de Fármaco A activo. Todos los tubos se pusieron en un baño de sonicación a 37°C y se añadieron 1,8 20 ml de solución tamponada con fosfato (PBS), comprendiendo la solución PBS NaH_2PO_4 20 mM, KH_2PO_4 47 mM, NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 7,5 y que tenía una presión osmótica de 290 mOsm/kg. Las muestras se mezclaron usando un mezclador vorticial durante aproximadamente 60 segundos y después se 25 microcentrifugaron a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. A

245
252

continuación, se extrajeron muestras de la solución sobrenadante resultante para cada tubo, se diluyeron a 1:6 en volumen con metanol y después se analizaron por HPLC. Los contenidos de los tubos después se mezclaron en el mezclador 5 vorticial y se dejaron en reposo a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Se recogieron muestras a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Los resultados de tales ensayos de disolución se muestran en la Tabla 1.

El comportamiento de las perlas recubiertas por 10 pulverización del Ejemplo 10 se ensayó usando el mismo procedimiento de microcentrifugación, con la excepción de que se añadieron 2,5 g de las perlas recubiertas a 50 ml de solución PBS, obteniéndose una dosis de 2000 µgA/ml. Los resultados de estos ensayos de disolución también se muestran 15 en la Tabla 1.

También se realizó un ensayo de disolución de microcentrífuga mezclando muestras de las perlas recubiertas del Ejemplo 11 con 100 mg de Fármaco A amorfo en 50 ml de solución PBS para producir una dosis de 2000 µgA/ml. Los 20 resultados de estos ensayos de disolución también se muestran en la Tabla 1.

En el caso de los Controles 1 y 2, los ensayos de disolución *in vitro* también se realizaron usando el mismo procedimiento de microcentrífuga, con la excepción de que se 25 usaron 3,6 mg de Fármaco A cristalino y amorfo,

respectivamente, dando como resultado una dosis de 2000 $\mu\text{gA/ml}$. Los resultados de los ensayos de disolución se muestran en la Tabla 1.

247
252

Tabla 1

Ejemplo No.	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
1	0	0	0
	4	635	1.300
	10	644	5.100
	20	711	11.900
	40	769	26.700
	90	844	67.000
	1200	1290	
2	0	0	0
	4	601	1.200
	10	625	4.900
	20	653	11.300
	40	624	24.000
	90	693	57.000
	1200	548	
3	0	0	0
	3	544	1.100
	10	558	4.400
	20	558	10.000
	40	552	21.100
	90	565	49.300
	1200	397	
4	0	0	0
	3	526	1.100
	10	637	4.500
	20	649	11.000
	40	651	24.000
	90	688	57.800
	1200	409	
5	0	0	0
	3	2066	4.100
	10	2035	16.400
	20	2075	37.000
	40	1965	77.400
	90	1845	172.600
	1200	255	
6	0	0	0
	3	2040	4.100
	10	1777	15.500
	20	1704	32.900
	40	1483	64.800
	90	427	113.400
	1200	257	

13-01-2011

248
257

Ejemplo No.	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
7	0	0	0
	3	1036	2.100
	10	1277	9.000
	20	1246	21.600
	40	1217	46.300
	90	503	89.900
	1200	350	
8	0	0	0
	4	134	270
	10	197	1.300
	20	248	3.500
	40	308	9.000
	90	378	26.200
	1200	591	
9	0	0	0
	4	929	1.900
	10	927	7.400
	20	932	16.700
	40	980	35.800
	90	957	84.300
	1200	720	
10	0	0	0
	4	412	800
	10	491	3.500
	20	523	8.600
	40	561	19.400
	90	617	48.900
	180	752	110.500
	1200	967	
11	0	0	0
	4	797	1.600
	10	1047	7.100
	20	1292	18.800
	40	1523	47.000
	90	1653	126.400
	180	1724	278.300
	1200	1882	
Control 1 (Fármaco A Cristalino)	0	0	0
	4	130	260
	10	149	1.100
	20	139	2.500
	40	149	5.400
	90	147	12.800
	1200	125	

5

10

15

20

25

209
1782

Ejemplo No.	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
Control 2 (Fármaco A amorfo)	0	0	0
	4	586	1.200
	10	473	4.300
	20	220	7.800
	40	182	11.800
	90	167	20.600
	180	158	35.100
	1200	203	

* $\mu\text{gA/ml}$

** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/ml}$

10 Los resultados globales de estos ensayos de disolución se resumen en la Tabla 2, que proporciona la concentración máxima de Fármaco A en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo ($C_{\text{máx90}}$), el área bajo la curva de concentración en agua frente al tiempo después de 90 minutos
15 (AUC_{90}) y la concentración a los 1200 minutos (C_{1200}).

Los resultados demuestran que el comportamiento de las composiciones de los Ejemplos 1-11 fue mucho mejor que el del Fármaco A cristalino solo (Control 1), con valores de $C_{\text{máx90}}$ que variaban de 2,5 a aproximadamente 14 veces el valor del
20 Control 1 y valores de AUC_{90} que variaban de 2 a 13,5 veces el del Control 1. Con respecto al Fármaco A amorfo solo, las composiciones de los Ejemplos 1-11 mostraron valores de AUC_{90} que eran de 1,3 a 8,4 veces mayores que los del Control 2.

280
2/2

Tabla 2

5

10

15

Ejemplo No.	Polímero		C_{max}^{**}	AUC_{0-24}^{**}	C_{12h}^{**}
1	HPMCAS-MF	25	844	67.000	1290
2	HPMCAS-MF	50	987	79.600	1707
3	HPMC	25	565	49.300	397
4	PVP	25	688	57.800	409
5	CAP	25	2075	173.600	255
6	CAT	25	2040	113.400	257
7	HPMCP	25	1277	89.900	350
8	HPMCAS-MF	50	378	26.200	591
9	HPMCAS-MF	50	980	84.300	720
10	HPMCAS-MF	25	617	48.900	967
11	HPMCAS-MF	--	1653	126.400	1882
Control 1 (Fármaco A Cristalino)	NINGUNO	0	149	12.800	125
Control 2 (Fármaco A Amorfo)	NINGUNO	0	586	20.600	203

* $\mu\text{gA/ml}$

** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/ml}$

20

Ejemplos 13-15

Se fabricaron dispersiones amorfas de un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF mezclando primero el Fármaco A en un disolvente que comprendía un 5% en peso de agua en acetona junto con HPMCAS-MF para formar una solución.

25 La solución comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5%

25/12/22

en peso de HPMCAS, un 4,25% de agua y un 80,75% en peso de acetona. Esta solución se secó por pulverización, dirigiendo una pulverización con una boquilla a 2,7 bares, a una velocidad de alimentación de 100 g/min, al interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD-1, mantenida a una temperatura de 140°C en la entrada y de 70°C en la salida.

Se usaron tres boquillas diferentes para formar las dispersiones en las condiciones descritas anteriormente. En el Ejemplo 13 se usó una boquilla de fuente, en el Ejemplo 14 se usó una boquilla Niro de dos fluidos y en el Ejemplo 15 se usó una boquilla de abanico plano, teniendo las boquillas las especificaciones indicadas en la sección anterior titulada "Procedimientos para Formar la Dispersión".

Las dispersiones de sólidos amorfos se recogieron mediante un ciclón y después se secaron en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg, extendiendo las partículas secadas por pulverización sobre bandejas revestidas de polietileno a una profundidad no mayor de 1 cm y después secándolas a 40°C durante al menos 12 horas.

Los ensayos de disolución *in vitro* se realizaron como se describe en el Ejemplo 12 para las dispersiones formadas con los tres tipos de boquilla. Los resultados de tales ensayos se muestran en la Tabla 3 y se resumen en la Tabla 4.

252
258

Tabla 3

5

10

Ejemplo No.	Tiempo (mins)	[Fármaco A]*	Dosis*	C _{max, 90} *	AUC**
13 (fuente)	0	0	1980	736	0
	4	736			1.500
	10	650			5.600
	20	593			11.800
	40	624			24.000
	90	651			55.900
14 (dos fluidos)	0	0	1905	615	0
	4	615			1.200
	10	559			4.800
	20	579			10.400
	40	579			22.000
	90	545			50.100
15 (abanico plano)	0	0	1954	684	0
	4	684			1.400
	10	645			5.400
	20	599			11.600
	40	596			23.500
	90	597			53.300

* $\mu\text{gA/ml}$

15 ** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/ml}$

Tabla 4

20

Ejemplo No.	Tipo de Boquilla	C _{max, 90} *	AUC ₉₀ **	C _{120c} *
13	fuente	736	55.900	460
14	dos fluidos	615	50.100	543
15	abanico plano	684	53.300	432

* $\mu\text{gA/ml}$

** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/ml}$

Ejemplo 16

25 Se obtuvieron dispersiones de sólidos amorfos de un 50%

de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF como en el Ejemplo 2 usando el mismo tipo de secador por pulverización de boquilla de dos fluidos y variando las temperaturas de entrada (T_{in}) y de salida (T_{out}) como muestra en la Tabla 5. La solución de pulverización constaba de un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua.

Tabla 5

T_{in} (°C)	T_{out} (°C)
130	70
140	70
145	70
165	70
175	70
195	70
140	60
140	50
120	40
175	60
175	50

Ejemplo 17

Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de un 50% en peso de Fármaco A y un 50% de HPMCAS-MF mezclando primero el Fármaco A con HPMCAS-MF en un disolvente. Una solución de

pulverización que comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua se secó por pulverización, dirigiendo una pulverización con una boquilla de dos fluidos a 2,7 bares, a una velocidad de alimentación de 200 g/min, al interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD-1, mantenida a una temperatura de 170°C en la entrada y de 60°C en la salida.

La dispersión resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de lecho fluido Glatt GPCG1 suspendiendo las partículas secadas por pulverización con aire y después secándolas a 40°C.

El comportamiento de la dispersión se evaluó usando ensayos de disolución *in vitro* después del secado en lecho fluido. Una muestra de la dispersión se puso en 20 ml de solución gástrica simulada (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 1,2), a una concentración de 5 mgA/ml, en un matraz tapado de forma hermética. El matraz se acopló a una rueda giratoria en una cámara a 37°C y se hizo girar a 50 rpm. Después de 30 minutos, se añadieron 10 ml de PBS a pH 6,5, a 5 veces la concentración de patrón convencional, para producir un pH final de 6,5 y un volumen final de 30 ml. Las concentraciones de fármaco se determinaron extrayendo muestras periódicamente, centrifugando las muestras para eliminar todo el fármaco no disuelto, diluyendo el sobrenadante en metanol,

255
2/1/92

100
100

analizando el sobrenadante por HPLC y calculando las concentraciones de fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

5

Tiempo (min)	[Fármaco A]*	Dosis*	C _{500,90} *	AUC ₉₀ **
0	0	1942		0
4	587			2.000
10	524			5.300
20	525			10.600
40	534			21.200
90	510		587	47.200

10

* $\mu\text{gA/ml}$

** $\text{min}\cdot\mu\text{gA/ml}$

Ejemplo 18

Este ejemplo muestra los resultados de los ensayos de disolución con dispersiones que contenían diversas calidades de HPMCAS fabricadas por Shin-Etsu o Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Tennessee). Las calidades de HPMCAS se denominan "L", "M" o "H", haciendo referencia estas iniciales al pH de disolución "bajo" ("low"), "medio" ("medium") o "alto" ("high") de 5,5, 6,0 o 6,5, respectivamente. La segunda letra de la designación de la calidad es "F" para "fino" (un polvo) o "G" para "granulado". Los ensayos de disolución se usaron para comparar las dispersiones de Fármaco A que contenían HPMCAS-LF, -MF o -HF.

Se prepararon soluciones que contenían un 2,5% en peso

de Fármaco A, un 7,5% en peso de polímero, un 85,5% en peso de acetona y un 4,5% en peso de agua. Las soluciones se bombearon en un aparato de secado por pulverización "mini" mediante una bomba de jeringa a un caudal de 1,3 ml/min. La solución de polímero se atomizó a través de una boquilla de pulverización usando una corriente caliente de nitrógeno (a 100°C). Las dispersiones de sólidos amorfos resultantes, que contenían un 25% en peso de Fármaco A, se recogieron en papel de filtro con un rendimiento de aproximadamente un 43%. Los resultados de los ensayos de disolución en PBS realizados como en el Ejemplo 12 se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

Polímero	% en peso de Fármaco A en Dispersión	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	Dosis*	C _{max} . [†]	AUC _{0-∞} **
Shin-Etsu HPMCAS-LF	25	0	0	1875	1686	0
		4	910			1.800
		10	1062			7.700
		20	1182			19.000
		40	1348			44.300
		90	1686			120.100
		1200	838			
Eastman HPMCAS-LF	25	0	0	1971	1739	0
		4	1449			2.900
		10	1530			11.800
		20	1619			26.600
		40	1654			60.300
		90	1739			145.000
		1200	440			
Shin-Etsu HPMCAS-MF	25	0	0	1892	716	0
		4	548			1.100
		10	580			4.500
		20	593			10.300
		40	632			22.600
		90	716			56.300
		1200	896			
Eastman HPMCAS-MF	25	0	0	1800	1691	0
		4	736			1.500
		10	895			6.400
		20	1058			16.100
		40	1421			40.900
		90	1691			110.700
		1200	1544			
Shin-Etsu HPMCAS-HF	25	0	0	1897	358	0
		4	310			600
		10	312			2.500
		20	310			5.600
		40	319			11.900
		90	358			28.800
		1200	400			
Eastman HPMCAS-HF	25	0	0	1820	364	0
		4	338			700
		10	342			2.700
		20	325			6.100
		40	352			12.800
		90	364			30.700
		1200	425			

25 * $\mu\text{gA/ml}$

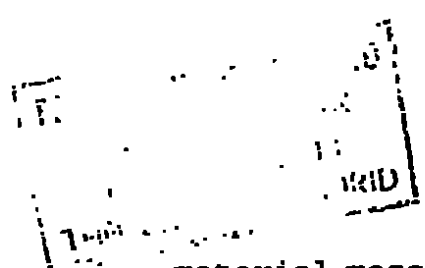
** min•µgA/ml

Ejemplos 19 a 21

Se fabricaron comprimidos que contenían Fármaco A como se indica a continuación. Se preparó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 1. Una porción de esta dispersión se transformó en comprimidos que tenían la misma composición, pero usando tres procesos de compresión diferentes. Cada comprimido constaba de un 44-45% en peso de dispersión, un 49,80% en peso de celulosa microcristalina (AVICEL PH 102, FMC Corporation), un 5% en peso de croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL, Honeywell & Stein Tld., Surrey, Inglaterra) y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. El peso deseado de los comprimidos fue de 450 mg, obteniéndose comprimidos que contenían 50 mgA de Fármaco A.

En el caso del Ejemplo 19, la dispersión primero se granuló por compactación con rodillos en un compactador de rodillos Freund TF-mini usando una velocidad de hélice de 14 rpm, una velocidad de rodillo de 2,5 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituró usando un molino Comill a una potencia de 2,5, usando un Impulsor A-1607-086 y un Tamiz 2A-045R0377/037. La dispersión triturada después se mezcló en un mezclador V con el AVICEL y el AC-DI-SOL durante 20 minutos, seguido de la adición de estearato de magnesio y una mezcla final durante 5 minutos en el mezclador V. Este

259
267



material mezclado después se transformó en comprimidos usando una herramienta cóncava redondas convencional de 7/16 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-100 con una precompresión < 2 kN y una fuerza de compresión de 10 kN. Se
5 consiguió una dureza de los comprimidos de 12 kp.

El Ejemplo 20 constaba de una primera mezcla de la SDD en un mezclador V con el AVICEL y el AC-DI-SOL durante 20 minutos, seguido de la adición de una porción (20% en peso del total) del estearato de magnesio y de un proceso de
10 mezcla durante 5 minutos. La mezcla después se granuló en un compactador de rodillos Freund TF-mini usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituroó usando un JMill a una potencia
15 lenta y con un tamaño de tamiz de 0,016 mm. A continuación, se añadió el resto de estearato de magnesio y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador V. Después, este material se convirtió en comprimidos usando una herramienta src de 5/16 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-
20 100, con una fuerza de precompresión de 1-2 kN y una fuerza de compresión de 20 kN.

El Ejemplo 21 constaba de una primera mezcla de la dispersión en un mezclador V con el AVICEL y el AC-DI-SOL durante 20 minutos, seguido del tamizado a través de un tamiz
25 de malla 10 y de la adición de un 20% en peso del estearato

260
272

de magnesio total, y de un proceso de mezclado durante 5 minutos. La mezcla después se granuló en un compactador de rodillo Freund TF-mini usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituró usando un JTMill con una potencia "lenta" y un tamaño de tamiz de 0,016 mm. A continuación se añadió el resto del estearato de magnesio y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador V. Este material después se transformó en comprimidos usando una herramienta src de 7/16 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-100 con una fuerza de precompresión de 1-2 kN y una fuerza de compresión de 10,7 kN. Los comprimidos resultantes tenían una dureza de 8,5 kp.

La disolución *in vitro* se realizó como se indica a continuación. Se puso un comprimido en 200 ml de solución gástrica simulada (GB) que constaba de NaCl 34 mM y HCl 84 mM durante 30 minutos a 37°C, se agitó y después se añadieron 50 ml de una solución intestinal simulada que comprendía KH₂PO₄ 300 mM y NaOH 620 mM (IB) para producir un pH final de 7,5 y un volumen final de 250 ml. Las concentraciones de fármaco se determinaron a lo largo del tiempo extrayendo muestras periódicamente, centrifugando las muestras para eliminar todo el fármaco no disuelto, diluyendo el sobrenadante en metanol, analizando el sobrenadante por HPLC

26/2

11D

y calculado las concentraciones de fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Para un estudio *in vivo*, a un grupo de perros que se habían mantenido en ayunas durante una noche, se les administró un comprimido y 20 ml de agua. Se extrajo sangre de la vena yugular de los perros antes de la dosificación y a diversos puntos de tiempo después de la dosificación. A 100 μ l de cada muestra de plasma se añadieron 5 ml de metil-terc-butil éter (MTBE) y 1 ml de tampón carbonato sódico 500 mM (pH 9); la muestra se agitó con remolino durante 1 minuto y después se centrifugó durante 5 minutos. La porción acuosa de la muestra se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y la capa de MTBE se decantó y se evaporó en un evaporador vorticial. Las muestras secadas se reconstituyeron en 100 μ l de fase móvil (33% de acetonitrilo y 67% de ácido fórmico al 0,1% en agua). El análisis se realizó por HPLC. Los resultados también se muestran en la Tabla 8, donde el AUC_{0-24} es el área bajo la curva de concentración en sangre frente al tiempo en las primeras 24 horas.

262/22

Tabla 8

Ejemplo No.	Fármaco <i>In Vitro</i> Liberado en GB Después de 20 minutos	Fármaco <i>In Vitro</i> Liberado en el Ensayo de GB/IB Después de 60 minutos	AUC ₀₋₂₄ <i>In Vivo</i> *
19	30%	72%	8,6
20	17%	42%	5,3
21	15%	60%	5,6

* h•μgA/ml

Ejemplo 22

Se aplicaron recubrimientos a los comprimidos del Ejemplo 19 usando un recubridor de recipiente Freund HCT-30. A los comprimidos se aplicó un recubrimiento de un 4% en peso de White OPADRY II (una mezcla de polímero celulósico que contenía TiO₂ como colorante y opacificante de Colorcon, Westpoint, Pennsylvania) y un recubrimiento de un 0,5% en peso de Clear OPADRY II (que no contenía colorante).

Ejemplo 23

Liberación de Fármaco *In Vivo* en un Ser Humano

Se preparó una dispersión de sólidos amorfos que contenía un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de HPMCAS-MF como en el Ejemplo 1. La dispersión se usó como un polvo oral para la constitución (OPC) mediante su disolución en una solución de un 0,02% en peso de monooleato de polioxietileno 20 sorbitano (Tween 80) en agua estéril. Como control (Control 3), se formó una OPC usando la forma

763
272

1988
10-10-88
10-10-88

cristalina del fármaco. Cuatro seres humanos voluntarios sanos tomaron por vía oral una muestra de la OPC que contenía la dispersión de sólidos de una muestra del Control C, conteniendo cada muestra 300 mgA de Fármaco A. Se extrajeron 5 muestras de sangre y se midieron los perfiles de liberación del fármaco *in vivo* como en el Ejemplo 20. Como se muestra en la Tabla 9, la concentración máxima de fármaco medida en el plasma sanguíneo (C_{max}) para la OPC que contenía la dispersión de sólidos fue 7 veces mayor que la del Control 3, mientras que el AUC_{0-24} fue 5 veces mayor que el del Control 3, y el tiempo necesario para conseguir la concentración máxima de fármaco (t_{max}) fue sustancialmente el mismo para las dos formulaciones.

Tabla 9

15	Ejemplo No.	Formulación	Dosis (mgA)	C_{max} (mg/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (mg · h/ml)
	23	OPC	300	8,4 ± 1,1	2,5 ± 0,6	46 ± 7,6
	Control 3	OPC cristalina	300	1,3 ± 0,3	2,3 ± 1,3	7,4 ± 3,3

20

Ejemplo 24

Se formó un comprimido de liberación controlada usando el siguiente procedimiento. Se formó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 2, con la excepción de que 25 la solución de pulverización comprendía un 2,5% en peso de

Fármaco A, un 5,0% en peso de HPMCAS y un 92,5% en peso de acetona y la dispersión contenía un 33% en peso de Fármaco A. La dispersión resultante se mezcló con los siguientes excipientes de formación de comprimidos durante 40 minutos para hacer la mezcla homogénea, obteniéndose la siguiente composición final de la mezcla: 28% en peso de la dispersión, 22% en peso del adyuvante para la formación de comprimidos xilitol que contenía un 1,5% en peso de carboximetil celulosa, un 29% en peso del hidrogel PEO que tenía un peso molecular medio de 600.000 daltons, un 20% en peso del osmopolímero almidón glicolato sódico y un 1% en peso del lubricante estearato de magnesio. Esta mezcla homogénea se transformó en núcleos de comprimidos en una prensa para formar comprimidos, a una fuerza de compresión de aproximadamente 275,79 Mpa, usando una herramienta de 13/32 pulgadas.

Los núcleos de comprimidos así formados después se recubrieron con un recubrimiento de liberación controlada mediante recubrimiento en recipiente, con una composición de recubrimiento que comprendía un 7% en peso de acetato de celulosa (CA 398-10, Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tennessee), un 3% en peso de polietilenglicol (PEG) que tenía un peso molecular medio de 3350 daltons, un 5% en peso de agua y un 85% en peso de acetona, secándose después en una estufa de convección a 50°C. En el recubrimiento de cada cara

2785

se perforaron cinco orificios de liberación con un diámetro de 0,9 mm mediante láser, realizando un total de 10 orificios de liberación por comprimido. El peso final de los comprimidos recubiertos individuales fue de 500 mg.

5

Ejemplo 25

Este ejemplo ilustra un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de la presente invención con un núcleo de bicapa. El núcleo de bicapa consta de una capa de fármaco y una capa dilatadora. Para formar la capa de fármaco, pueden
10 mezclarse los siguientes materiales y granularse en húmedo en un mezclador: de 50 a 200 g de una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A; de 250 a 325 g de un PEO que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 daltons; de 0 a 100 g de un PEO que tiene un peso molecular medio de
15 aproximadamente 200.000 daltons; de 10 a 30 g de un HPMC que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 11.300 daltons; y de 0 a 10 g de estearato de magnesio. La capa dilatadora puede formarse por granulación en húmedo de los siguientes materiales: de 110 a 140 g de PEO que tiene un
20 peso molecular medio de 5.000.000 a 7.500.000 daltons; de 5 a 25 g de un HPMC que tiene un peso molecular medio de 12.300 daltons; de 40 a 70 g de sacarosa; y de 0 a 10 g de estearato de magnesio.

El núcleo de la bicapa se forma poniendo primero de 50
25 a 300 mg de la granulación de la capa dilatadora en el fondo

266
1A
2

de una matriz y después apretando ligeramente el material. En la parte superior de esta capa dilatadora después se ponen de 50 a 300 mg de la granulación de la capa de fármaco. Las dos capas después se comprimen hasta conseguir una dureza de 5 6 a 15 kp.

Los núcleos de bicapa resultantes después se recubren con un recubrimiento semipermeable que comprende de un 50 a un 98% de CA que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente 32 a un 40% en peso y de un 2 a un 30% en 10 peso de PEG que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 3.350 daltons. En el recubrimiento se forma al menos un orificio de liberación de 500 a 2.000 μ m de diámetro en la cara de la capa de fármaco del comprimido.

Ejemplo 26

15 Se fabricó un dispositivo de liberación controlada de matriz erosionable usando el siguiente procedimiento. Se mezclaron una muestra de 1,05 g de la dispersión de sólidos amorfos del Ejemplo 24 con 1,70 g de HPMC (METHOCEL K 100 LV prem., Dow Chemical, Midland, Michigan), 0,70 g de la carga 20 lactosa FAST FLOW (Foremost/Van Water y Rogers, Baaboo, Wisconsin) y 0,053 g del lubricante estearato de magnesio, durante 20 minutos en un mezclador TURBULA (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrick, Basilea, Suiza) para obtener una mezcla homogénea. La mezcla de núcleo homogénea así formada contenía 25 un 10% en peso de Fármaco A, un 20% en peso de HPMCAS-MF, un

2672
22

48,5% en peso de HPMC, un 20% en peso de lactosa y un 1,5% en peso de estearato de magnesio. Esta mezcla homogénea se transformó en comprimidos usando una prensa F-3 (Manesty, Liverpool, Inglaterra) con una herramienta de 11/32 pulgadas.

5 El peso de los comprimidos fue de aproximadamente 350 mg. Como control (Control 5), se formó un comprimido de la misma manera, con la excepción de que se usaron 37,4 mg de fármaco cristalino.

Ejemplo 27

- 10 Se preparó un dispositivo de liberación controlada de matriz erosionable como se indica a continuación. En primer lugar, se formó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 2, con la excepción de que el polímero soluble en agua era CAP, la dispersión contenía un 25% en peso de
- 15 Fármaco y el secado por pulverización se realizó usando una solución de 0,75% en peso de Fármaco A, un 2,25% en peso de CAP y un 97% en peso de acetona, que se suministró en una boquilla de dos fluidos a una presión de 1,9 bares. Para incorporar la dispersión en una matriz erosionable, se
- 20 mezclaron 1,07 g de la misma con 1,07 g de METHOCEL K100, 0,7 de la carga lactosa y 0,05 del lubricante estearato de magnesio. El peso de los comprimidos fue de 350 mg. Se formó un control (Control 6) de la misma manera usando 26 mg de Fármaco A cristalino en lugar de la dispersión.
- 25 Se realizaron ensayos de disolución *in vitro* para las

268
27/9

...RID

formulaciones de los Ejemplos 26-27 y los Controles 5-6. Los ensayos de disolución se realizaron añadiendo el comprimido o el control a 40 ml de PBS agitada a 37°C. Se extrajeron muestras periódicamente, se centrifugaron durante 1 minuto a 13.000 G, se diluyeron en metanol como en el Ejemplo 12 y el sobrenadante se analizó por HPLC. Se extrajeron muestras periódicamente, como se indica en la Tabla 10, que también muestra los datos obtenidos.

Tabla 10

5

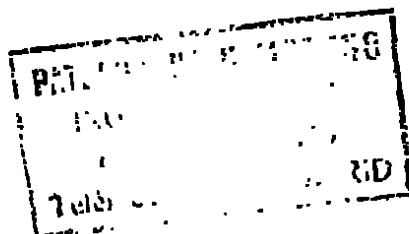
10

15

20

Ejemplo No.	% en peso de Fármaco A en Polímero	Polímero	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
26	67	HPMCAS-MF	0	0,0	0
			4	0,0	0
			10	11,2	34
			20	25,3	217
			40	52,9	999
			90	136,3	5.730
			120	178,3	10.449
			180	277,7	24.131
			240	365,6	43.432
			360	496,8	95.177
			525	563,2	182.625
			720	562,9	292.415
Control 5	N/A	Ninguno (fármaco cristalino)	0	0,0	0
			4	90,1	180
			10	101,0	754
			20	98,8	1.753
			40	166,1	4.402
			90	147,9	12.252
			120	164,5	16.937
			180	137,3	25.991
			240	141,9	34.362
			360	161,0	52.528
			525	179,0	80.574
			720	157,2	113.346
27	75	CAF	0	0,0	0
			10	6,8	21
			20	18,8	149
			40	46,3	799
			90	107,9	4.654
			120	157,8	8.640
			180	248,4	20.826
			240	328,5	38.131
			360	474,7	86.322
			525	557,0	171.442
			720	545,3	278.918
Control 6	N/A	Ninguno (fármaco cristalino)	0	0,0	0
			10	107,8	0
			20	130,1	323
			40	109,1	1.513
			90	118,1	3.906
			120	121,8	9.587
			180	151,7	13.186
			240	170,4	21.392
			360	135,3	31.055
			525	134,8	49.395
			720	168,3	73.701

25 * $\mu\text{gA/ml}$



220
245
746

* min• μ gA/ml

Ejemplos 28-30

Estos ejemplos describen mezclas físicas simples de
Fármaco A y un polímero que aumenta la concentración. Se
5 formaron mezclas de Fármaco A y HPMCAS-MF mediante la mezcla
en seco del Fármaco A amorfo con HPMCAS-MF. Para el Ejemplo
28, la composición comprendía 3,6 mg (75% en peso) de Fármaco
A y 1,2 mg (25% en peso) de HPMCAS-MF; para el Ejemplo 29,
la composición comprendía 3,6 mg (50% en peso) de Fármaco A
10 y 3,6 mg (50% en peso) de HPMCAS-MF; para el Ejemplo 30, la
composición comprendía 3,6 mg (25% en peso) de Fármaco A y
10,8 mg (75% en peso) de HPMCAS-MF.

Estas composiciones se evaluaron en ensayos de
disolución *in vitro* usando los procedimientos señalados en
15 el Ejemplo 12. Las cantidades de fármaco y polímero indicadas
anteriormente se añadieron a un tubo de microcentrífuga, al
que se añadieron 1,8 ml de solución PBS. El tubo se sometió
a agitación vorticial inmediatamente después de la adición
de la solución PBS. Los resultados de estos ensayos de
20 disolución se proporcionan en la Tabla 11 y se resumen en la
Tabla 12.

271
276

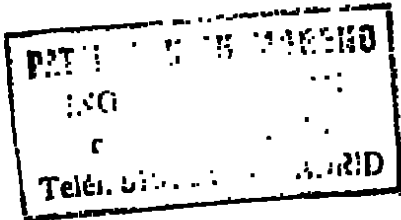


Tabla 11

5

10

15

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de Fármaco A ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
28 75% en peso de Fármaco A/ 25% en peso de HPMCAS-MF	0	0	0
	4	714	1.400
	10	737	5.800
	20	696	12.900
	40	690	26.800
	90	729	62.300
	180	684	125.800
	1200	440	
29 50% en peso de Fármaco A/ 50% en peso de HPMCAS-MF	0	0	0
	4	377	755
	10	370	3.000
	20	836	9.000
	40	846	25.800
	90	898	69.500
	180	918	151.200
	1200	627	
30 25% en peso de Fármaco A/ 75% en peso de HPMCAS-MF	0	0	0
	4	999	2.000
	10	1030	8.100
	20	1065	18.600
	40	1133	40.600
	90	1185	98.500
	180	1304	210.500
	1200	1379	

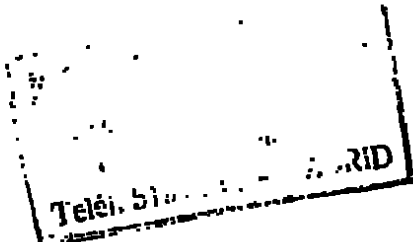
Tabla 12

20

Ejemplo	Dosis ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{max},90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/mL}$)
28	2000	729	62.300	440
29	2000	898	69.500	627
30	2000	1185	98.500	1379
Control 2	2000	586	20.600	203

Estas mezclas físicas simples de Fármaco A amorfo y HPMCAS-MF mostraron un comportamiento mucho mejor que el fármaco amorfo solo (Control 2, mostrado en la Tabla 12 con fines comparativos), con valores de $C_{\text{max},90}$ que fueron de 1,24

272
29/4



a 2,0 veces mayores que los del Control 2, y valores de AUC₉₀ que fueron de 3,0 a 4,8 veces mayores que los del Control 2.

Ejemplo 31

Se formó una composición mezclando un 50% en peso de la composición del Ejemplo 2 (que contenía un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF) con un 50% en peso de HPMCAS-MF. Esta composición se evaluó en un ensayo de disolución como se describe en el Ejemplo 12. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 13 y demuestran que la mezcla de la dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A con polímero se comporta bien, con un valor de C_{max,90} que es 6,6 veces mayor que el del fármaco cristalino solo (Control 1) y un valor de AUC₉₀ que es 6,2 veces mayor que el del Control 1.

15

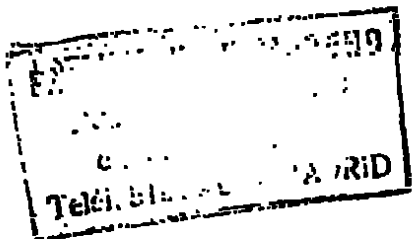
Tabla 13

20

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de Fármaco A (µg/mL)	AUC (min*µg/mL)
31	0	0	0
	4	766	1.500
	10	840	6.400
	20	874	14.900
	40	884	32.500
	90	979	79.100
	1200	1133	

Ejemplos 32-25

Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de polímero, mezclando



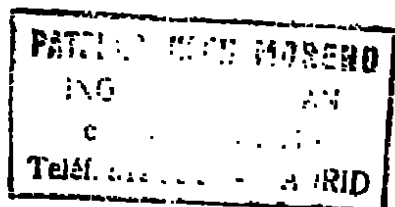
273
272

primero Fármaco A en un disolvente junto con HPMCAS-MF para formar una solución. La solución comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua. Esta solución después
5 se secó por pulverización dirigiendo una pulverización mediante el uso de una boquilla de pulverización de mezcla externa de dos fluidos a 2,7 bares, a una velocidad de alimentación de 175 g/min, al interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro, mantenida
10 a una temperatura de 175°C en la entrada y de 70°C en la salida.

La dispersión secada por pulverización (SDD) de sólidos amorfos resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg
15 extendiendo las partículas secadas por pulverización en bandejas revestidas de polietileno a una profundidad no mayor de 1 cm y después secándolas a 40°C durante 16 horas.

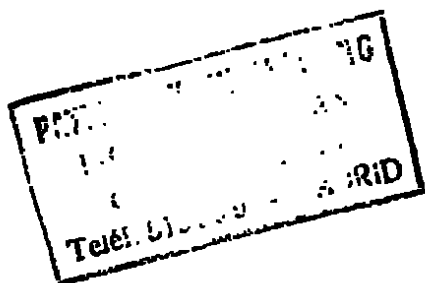
La SDD anterior se incorporó en comprimidos que contenían 25, 50, 100 y 200 mg. Los comprimidos con una dosis
20 de 25 mg (Ejemplo 32) constaban de un 7,14% en peso de SDD, un 40,0% en peso de HPMCAS-MF, un 49,11% en peso de celulosa microcristalina (Avicel® PH 102), un 3,0% en peso de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos con una dosis de 50
25 mg (Ejemplo 33) constaban de un 14,29% en peso de SDD, un

274
292



40,0% en peso de HPMCAS-MF, un 41,96% en peso de Avicel® PH 102, un 3,0% en peso de Ac-Di-Sol® y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos con una dosis de 100 mg (Ejemplo 34) constaban de un 28,57% en peso de SDD, un 5 30,0% en peso de HPMCAS-MF, un 37,68% en peso de Avicel® PH 102, un 3,0% en peso de Ac-Di-Sol® y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos con una dosis de 200 mg (Ejemplo 35) constaban de un 57,14% en peso de SDD, un 39,11% en peso de Avicel® PH 102, un 3,0% en peso de Ac-Di-Sol® y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. En todos los casos, el peso deseado de los comprimidos fue de 700 mg.

Para formar los comprimidos, la SDD primero se granuló (se compactó con rodillos) en un compactador de rodillos Freund TF-mino usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una 15 velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se redujo usando un mini-Comil a una potencia de 4, con un tamiz 039R. La SDD molida después se mezcló en un mezclador V con el HPMCAS-MF, Avicel® y Ac-Di-Sol® durante 20 minutos usando las 20 proporciones indicadas anteriormente. A continuación, se añadió una porción del estearato de magnesio (aproximadamente un 20% en peso del estearato de magnesio total usado) y el material se mezcló durante 5 minutos. La mezcla después se granuló de nuevo usando una velocidad de hélice de 20 rpm, 25 una velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo



22
20812

de kg/cm^2 . El material compactado resultante después se redujo usando un Comill con una potencia de 3 y un tamaño de tamiz de 032R. Después se añadió el resto del estearato de magnesio y el material se mezcló durante 5 minutos en un 5 mezclador V. Este material después se transformó en comprimidos usando una herramienta oval de 0,3437 x 0,6875 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-100 con una fuerza de precompresión de 1 a 2 kN y una fuerza de compresión de 10 kN.

- 10 Para ensayar la disolución del fármaco *in vitro*, cada uno de los comprimidos se puso en 200 ml de una solución de tampón gástrico (HCl 0,1 N, pH 1,2) durante 30 minutos a 37°C y se agitó, después de lo cual se añadieron 50 ml de una solución de tampón a pH 13 para producir un pH final de 7,5
- 15 y un volumen final de 250 ml. La concentración de fármaco se determinó a lo largo del tiempo extrayendo muestras periódicamente, centrifugando las muestras para retirar todo el fármaco no disuelto, diluyendo el sobrenadante en metanol, analizando las muestras por HPLC y calculando las
- 20 concentraciones de fármaco. Las concentraciones de fármaco obtenidas en estos ensayos de solución *in vitro* se muestran en la Tabla 14 presentada a continuación.



276
12

Tabla 14

5

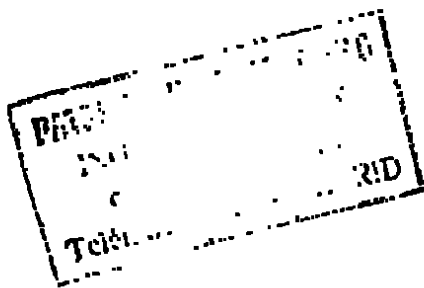
10

15

20

25

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de Fármaco A ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
32 25 mg	0	0	0
	5	6	16
	15	13	110
	20	15	178
	35	25	478
	45	30	755
	60	36	1.300
	75	43	1.800
	90	50	2.500
	120	58	4.200
	180	65	7.900
	1200	96	90.200
33 50 mg	0	0	0
	5	9	24
	15	19	166
	20	23	271
	35	42	755
	45	61	1.300
	60	82	2.300
	75	99	3.700
	90	111	5.300
	120	130	8.900
	180	152	17.400
	1200	202	197.800
34 100 mg	0	0	0
	5	20	49
	15	43	361
	20	50	594
	35	112	1.800
	45	150	3.100
	60	186	5.700
	75	199	8.500
	90	213	11.600
	120	236	18.300
	180	260	33.200
	1200	381	360.300
35 200 mg	0	0	0
	5	26	64
	15	64	514
	20	81	878
	35	168	2.800
	45	424	5.700
	60	470	12.400
	75	479	19.500
	90	502	26.900
	120	518	42.200
	180	522	73.400
	1200	298	491.000



277
282

Los datos demuestran que aproximadamente todo el Fármaco A se había liberado en 1200 minutos.

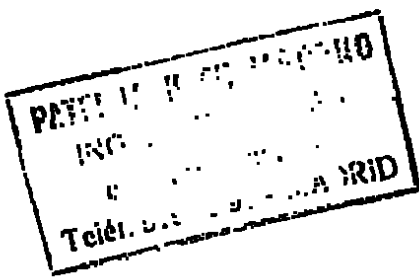
Los términos y expresiones que se han empleado en la memoria descriptiva anterior se usan en este documento como
5 términos descriptivos y no limitantes, y en el uso de tales términos y expresiones no hay intención de excluir equivalentes de las características mostradas o descritas o porciones de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención se define y se limita únicamente por las
10 reivindicaciones mostradas a continuación.

278
242



REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de sólido amorfo del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.
2. Una composición farmacéutica que comprende (a) una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración, y (b) más polímero que aumenta la concentración.
3. Una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico y un polímero que aumenta la concentración.
4. La composición de la reivindicación 2 ó 3, en la que dicha composición se forma fuera de un medio de uso.
5. La composición de la reivindicación 2 ó 3, en la que



279
284

dicha composición se forma dentro de un medio de uso.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho polímero es un polímero ionizable.

5

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por polímeros celulósicos ionizables, polímeros celulósicos no ionizables y polímeros y copolímeros de vinilo
10 que tienen sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.

8. La composición de cualquiera de las reivindicación 1-3, en la que dicho polímero es un polímero celulósico.

15

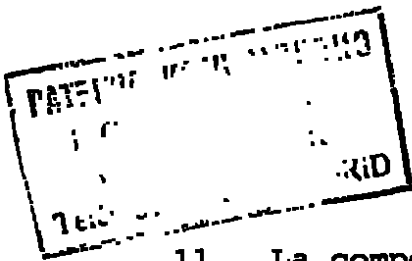
9. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxietil
20 metil celulosa, acetato de hidroxietil celulosa e hidroxietil etil celulosa.

10. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato
25 succinato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de

280
2/15

PATENT OFFICE MEXICO
ING. ...

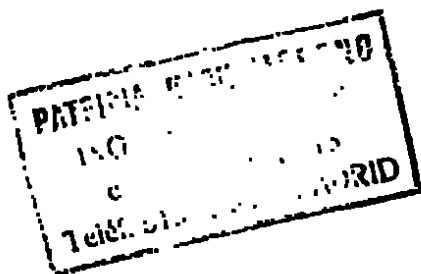
hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de
hidroxipropil celulosa, succinato de hidroxietil metil
celulosa, acetato succinato de hidroxietil celulosa, ftalato
de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de
5 hidroxietil metil celulosa, acetato ftalato de hidroxietil
metil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetil celulosa,
acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de metil
celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato
de hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil
10 metil celulosa, acetato ftalato succinato de hidroxipropil
celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato
de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa,
acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato
de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil
15 celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil
celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil
celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato
trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa,
acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato
20 de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato
de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de
celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido
hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil
ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico y
25 acetato de celulosa de ácido etil picolínico.



282
282

11. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato de 5 hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato 10 de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, 15 acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil 20 ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico y acetato de celulosa de ácido etil picolínico.

12. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato 25 succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato



282
282

de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de metil celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato tereftalato de celulosa y acetato isoftalato de celulosa.

5

13. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de celulosa y acetato trimelitato de celulosa.

10

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en forma de gránulos.

15 15. La composición de la reivindicación 14, en la que el tamaño medio de dichos gránulos es de 50 a 1000 μm de diámetro.

16. La composición de la reivindicación 14, en la que dichos gránulos se obtienen por un procedimiento seleccionado entre el grupo compuesto por compactación con rodillos, granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, granulación de lecho fluido, coagulación en estado fundido y esferonización por extrusión.

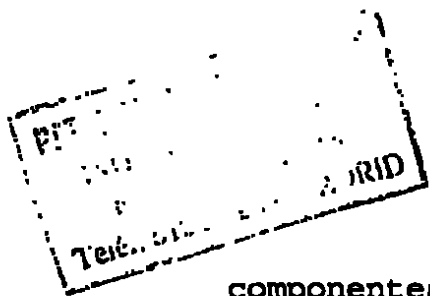
25

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo compuesto por un comprimido, un caplet, una cápsula, una perla, una suspensión, un multiparticulado, un polvo y 5 combinaciones de los mismos.

18. La composición de la reivindicación 17 en una forma de dosificación de comprimido que comprende una dispersión de sólidos amorfos en un polímero que aumenta la concentración 10 seleccionado entre el grupo compuesto por acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa y acetato ftalato de celulosa; un disgregante; un lubricante; y un aglutinante de comprimidos.

15 19. La composición de la reivindicación 18, en la que dicha dispersión de sólidos amorfos contiene de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 60% en peso de [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico; 20 dicho disgregante es croscarmelosa sódica; dicho lubricante es estearato de magnesio; y dicho aglutinante de comprimidos es celulosa microcristalina.

20. La composición de la reivindicación 19, en la que dicha 25 forma de dosificación de comprimido comprende los siguientes



284
282

153

componentes en los siguientes porcentajes en peso aproximados:

- (a) de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 70% en peso de dispersión de sólidos amorfos;
- 5 (b) de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10% en peso de croscarmelosa sódica;
- (c) de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2% en peso de estearato de magnesio; y
- (d) el resto de celulosa microcristalina.

10

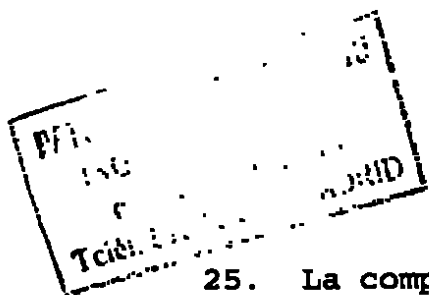
21. La composición de la reivindicación 17, en la que dicha forma de dosificación es un polvo oral para constitución.

22. La composición de la reivindicación 17, en la que dicha
15 forma de dosificación está diseñada para la liberación inmediata de dicho fármaco.

23. La composición de la reivindicación 17, en la que dicha forma de dosificación esté diseñada para la liberación
20 controlada de dicho fármaco.

24. La composición de la reivindicación 23, en la que dicha forma de dosificación se recubre con un recubrimiento sensible al pH.

25



285
29862

25. La composición de la reivindicación 23, en la que dicha forma de dosificación se recubre por un recubrimiento polimérico sustancialmente permeable al agua y tiene al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento.

5

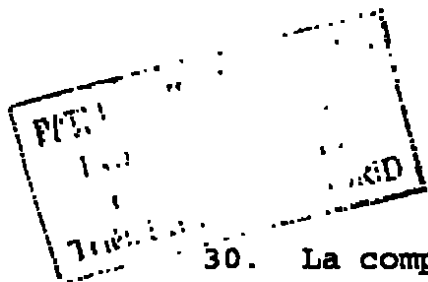
26. La composición de la reivindicación 25, en la que dicho recubrimiento de dicha forma de dosificación comprende al menos una membrana asimétrica.

10 27. La composición de la reivindicación 25, en la que dicho recubrimiento de dicha forma de dosificación se forma a partir de un polímero seleccionado entre el grupo compuesto por poli(ácidos y ésteres acrílicos); poli(ácidos y ésteres metacrílicos); copolímeros de poli(ácidos y ésteres
15 acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos); ésteres de celulosa; éteres de celulosa; y éster/éteres de celulosa.

28. La composición de la reivindicación 25, en la que dicho al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento se
20 forma por perforación con láser.

29. La composición de la reivindicación 25, en la que dicho al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento se forma en un medio de uso.

25



286
24/2

30. La composición de la reivindicación 29, en la que dicho recubrimiento de dicha forma de dosificación se puede romper para formar dicho al menos un orificio de liberación.

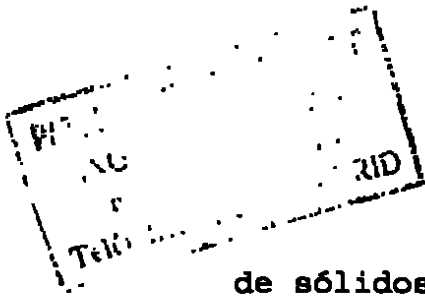
5 31. La composición de la reivindicación 25, en la que dicha forma de dosificación incluye al menos un agente osmótico.

32. La composición de la reivindicación 31 en la que dicho agente osmótico se selecciona entre el grupo compuesto por
10 un soluto osmóticamente eficaz y un polímero hidrófilo hinchable en agua.

33. La composición de la reivindicación 23, en la que dicha forma de dosificación comprende un núcleo de Fármaco A y un
15 agente osmótico, y dicho núcleo está rodeado por un recubrimiento polimérico sustancialmente permeable al agua que tiene la menos un orificio de liberación.

34. La composición de la reivindicación 33, en la que dicho
20 agente osmótico se selecciona entre el grupo compuesto por un soluto osmóticamente eficaz y un polímero hidrófilo hinchable en agua.

35. La composición de la reivindicación 34, en la que dicho
25 agente osmótico está en una primera capa y dicha dispersión



287
222

de sólidos está en una segunda capa.

36. La composición de la reivindicación 33, en la que dicho agente osmótico y dicho polímero que aumenta la concentración
5 son el mismo compuesto.

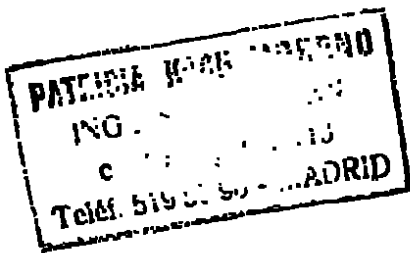
37. La composición de la reivindicación 23, que incluye una matriz polimérica erosionable que tiene dicho fármaco incorporado.

10

38. La composición de la reivindicación 37, en la que dicha matriz polimérica erosionable se forma a partir de un polímero seleccionado entre el grupo compuesto por polioxámeros, celulósicos solubles en agua; celulósicos
15 erosionables en agua; derivados del ácido acrílico y polímeros de los mismos; polisacáridos que existen de forma natural; y proteínas que existen de forma natural.

39. La composición de la reivindicación 38, en la que dicha
20 matriz polimérica erosionable se forma a partir de hidroxipropilmetil celulosa.

40. La composición de la reivindicación 37, en la que dicha matriz polimérica erosionable se recubre con un polímero
25 sensible al pH.



288
293
2

41. La composición de la reivindicación 38, en la que dicho recubrimiento comprende además al menos un polímero no sensible al pH para modular el retraso de la liberación o la velocidad de liberación de dicho fármaco.

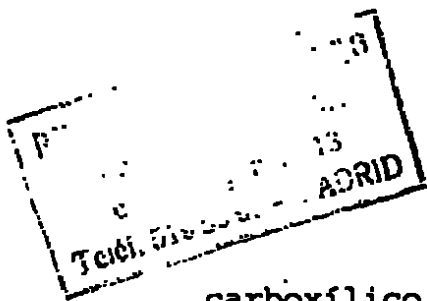
5

42. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en una forma de dosificación multiparticulada.

43. La composición de la reivindicación 42, en la que dicho fármaco se incorpora en una matriz sólida que comprende excipientes farmacéuticos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 40°C a aproximadamente 250°C.

44. La composición de la reivindicación 43, en la que dicho fármaco se incorpora en una matriz sólida seleccionada entre el grupo compuesto por aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados; mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos; mono- y di-ésteres de grasas y ácidos grasos de propilenglicol y etilenglicol; ceras; y alcoholes de cadena larga.

45. Un procedimiento para fabricar una composición que comprende una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-



289
1462

carboxílico en un polímero que aumenta la concentración soluble en agua, seleccionándose dicho procedimiento entre el grupo compuesto por procesamiento con disolventes, procesamiento mecánico, procesamiento térmico y combinaciones
5 de los mismos.

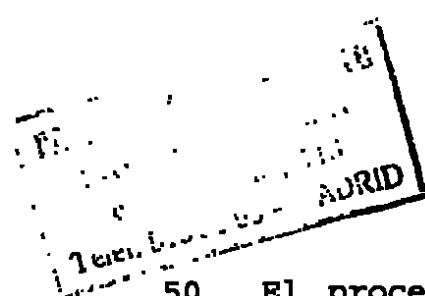
46. El procedimiento de la reivindicación 45, en el que dicho procedimiento es un procesamiento con disolventes seleccionado entre el grupo compuesto por secado por
10 pulverización, recubrimiento por pulverización, recubrimiento en recipiente, secado al vacío, secado en lecho fluido, evaporación, precipitación y combinaciones de los mismos.

47. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que el
15 disolvente usado en dicho procesamiento con disolventes comprende un disolvente sustancialmente puro.

48. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que el disolvente usado en dicho procesamiento con disolventes
20 comprende una mezcla de disolventes.

49. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que el disolvente usado en dicho procesamiento con disolventes comprende una mezcla de disolvente y agua.

290
252



50. El procedimiento de la reivindicación 45, en el que dicho procedimiento es un procesamiento mecánico seleccionado entre el grupo compuesto por molienda en molino de bolas, extrusión de doble husillo y trituración.

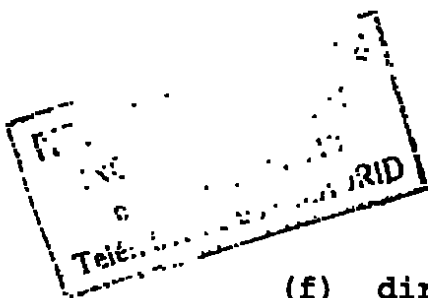
5

51. El procedimiento de la reivindicación 45, en el que dicho procedimiento es un procesamiento térmico seleccionado entre el grupo compuesto por coagulación en estado fundido y procesamiento de flujo rápido.

10

52. El procedimiento de la reivindicación 45, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una solución de secado por pulverización que comprende de un 0,1 a un 10% en peso de dicho fármaco, de un 0,1 a un 10% en peso de dicho polímero que aumenta la concentración y un disolvente;
- (b) proporcionar un gas de atomización;
- (c) dirigir dicha solución de secado por pulverización y dicho gas de atomización a una boquilla de atomización para producir gotitas de dicha solución de secado por pulverización, variando el tamaño de dichas gotitas de 1 a 500 μm ;
- (d) proporcionar un gas de secado
- (e) proporcionar una cámara de secado; y



291
2962

(f) dirigir dichas gotitas y dicho gas de secado a dicha cámara de secado para provocar la evaporación de dicho disolvente de dichas gotitas y la solidificación de dichas gotitas en menos de 20 segundos para formar una dispersión de secado por pulverización, comprendiendo dicha dispersión de secado por pulverización partículas sólidas de menos de aproximadamente 200 μm de diámetro.

53. El procedimiento de la reivindicación 52, que incluye una etapa adicional (g) que comprende la evaporación adicional del disolvente de dichas partículas sólidas de la etapa (f).

54. El procedimiento de la reivindicación 53, en el que la etapa (g) se realiza en una cámara de evaporación seleccionada entre el grupo compuesto por un secador al vacío, un secador de bandeja, un secador de lecho fluido, un secador de microondas y un secador de tambor giratorio.

55. El procedimiento de la reivindicación 53, que incluye una etapa adicional (h) que comprende granular dichas partículas sólidas de la etapa (g).

56. El procedimiento de la reivindicación 55, en el que la etapa (h) se realiza mediante un procedimiento seleccionado

298
*
28
2

entre el grupo compuesto por compactación con rodillos, granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, granulación en lecho fluido, coagulación en estado fundido y esferonización por extrusión.

5

57. El procedimiento de la reivindicación 52, en el que dicho disolvente de la etapa (a) se selecciona entre el grupo compuesto por acetona, metanol y mezclas de acetona, metanol y agua.

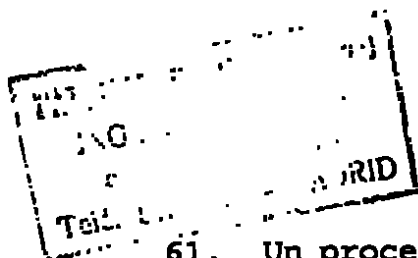
10

58. El producto del procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 52 a 55.

59. El producto del procedimiento de la reivindicación 55,
15 que comprende gránulos de 50 a 1000 μm de diámetro.

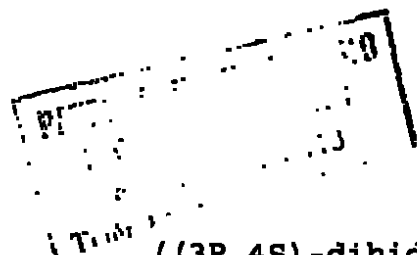
60. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una
20 composición farmacéutica que comprende una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.

25



61. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende (a) una dispersión de
5 sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración y (b) más polímero que aumenta la concentración.
- 10
62. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende (a) una forma amorfa
15 del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico y (b) un polímero que aumenta la concentración.
- 20
63. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar de una forma sustancialmente simultánea cantidades terapéuticas del componente (a) y del componente
25 sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-

294
2/6/2



((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración, y comprendiendo el componente (b) más polímero que aumenta la concentración.

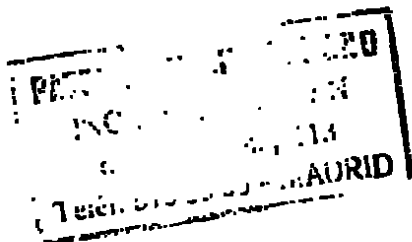
5

64. El procedimiento de la reivindicación 63, en el que el componente (a) está en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

10 65. El procedimiento de la reivindicación 63, en el que tanto el componente (a) como el componente (b) están en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

66. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar de una forma sustancialmente simultánea cantidades terapéuticas del componente (a) y del componente (b), comprendiendo el componente (a) una forma amorfa del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-
15 pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico y comprendiendo el componente (b) un polímero que aumenta la concentración.

67. El procedimiento de la reivindicación 66, en el que el
25 componente (a) está en una forma de dosificación



29
30/8/05

farmacéuticamente aceptable.

68. El procedimiento de la reivindicación 66, en el que tanto el componente (a) como el componente (b) están en 5 formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

69. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 60-68, en el que dicho polímero que aumenta la concentración se selecciona entre el grupo compuesto por:

- 10 (a) un polímero ionizable;
- (b) un polímero celulósico;
- (c) un polímero celulósico ionizable;
- (d) un polímero celulósico no ionizable; y
- (e) polímeros y copolímeros de vinilo que tienen
- 15 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.

70. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 20 60-68, en el que dicha composición farmacéutica está en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo compuesto por un comprimido, un caplet, una cápsula, una perla, una suspensión, un multiparticulado, un polvo y combinaciones de los mismos.

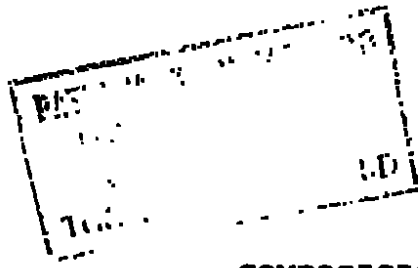


296/25

71. El procedimiento de la reivindicación 70, en el que dicha forma de dosificación está diseñada para la liberación inmediata de dicho fármaco.

- 5 72. El procedimiento de la reivindicación 70, en el que dicha forma de dosificación está diseñada para la liberación controlada de dicho fármaco.

297.
302



166

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE LA
GLUCÓGENO FOSFORILASA POCO SOLUBLE

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

- 5 Se describen composiciones farmacéuticas de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa poco soluble y particularmente eficaz, así como procedimientos para fabricar tales composiciones y formas de dosificación a partir de tales composiciones.

298m
AC

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. de ... na, 113
Tel. ... MADRID

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

En Madrid, a -7 MAR 2001

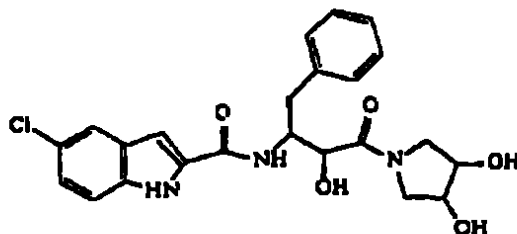
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. de ... na, 113
Tel. ... MADRID

[Handwritten signature]

INHIBIDOR DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La diabetes de tipo 2 a menudo se trata con fármacos destinados a suprimir la producción de glucosa hepática. Una
5 clase de fármacos que tienen esta capacidad son fármacos que inhiben la glucógeno fosforilasa, la enzima que media la degradación del glucógeno. Tales inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GPI) inhiben la producción de glucosa por el hígado inhibiendo la capacidad de esta enzima de catalizar
10 la glucogenolisis, o la degradación del polímero de glucosa denominado glucógeno. Un GPI particularmente eficaz es la [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, que tiene la estructura

15



20 y, para facilitar la referencia, denominada en lo sucesivo Fármaco A. Véase la Solicitud PCT WO 96/39385 A1.

Aunque la mayoría de las clases conocidas de GPI tienen una solubilidad en agua relativamente alta y de forma correspondiente una alta biodisponibilidad cuando se
25 administran por vía oral, el Fármaco A es un fármaco poco

38
7828

soluble, cuya forma cristalina de menor energía tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,08 mg/ml. Debido a que posee una solubilidad en agua tan baja, cuando se ensaya *in vitro*, el Fármaco A tiene bajos valores de concentración máxima (C_{max}) y de área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) en un medio de uso dado. Además, cuando se ensaya *in vivo* la forma cristalina de menor energía del fármaco mediante la dosificación oral, la C_{max} del Fármaco A en el plasma sanguíneo, su AUC y su biodisponibilidad relativa son bajas. Así pues, sería deseable mejorar la biodisponibilidad relativa del Fármaco A.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto que ciertas composiciones farmacéuticas que combinan el Fármaco A en una diversidad de formas con un polímero que aumenta la concentración pueden mejorar la concentración en agua en un medio de uso y la biodisponibilidad del Fármaco A. Para un medio de uso dado, tales composiciones farmacéuticas incluyen (1) una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A en el polímero que aumenta la concentración; (2) una dispersión de sólidos amorfos del Fármaco A y del polímero adicional que aumenta la concentración, formándose la composición previamente o formándose *in situ*; y (3) una forma amorfa de Fármaco A y un polímero para aumentar la concentración, formándose la

30/1/75
30/1/75

composición previamente o formándose *in situ*. Tales composiciones proporcionan, en un medio acuoso de uso o en plasma o suero sanguíneo, un valor de AUC para el Fármaco A que es al menos 1,25 veces mayor, y una C_{max} de Fármaco A que es al menos 1,25 veces mayor, y más típicamente de 3 a 10 veces mayor, que los valores correspondientes de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A cristalino solo en la forma cristalina de menor energía conocida actualmente por los inventores. En términos de concentración, tales composiciones presentan una solubilidad en agua de al menos 0,10 mg/ml, preferiblemente de al menos 0,16 mg/ml y, más preferiblemente, de al menos 0,24 mg/ml. Tales composiciones pueden usarse prácticamente en cualquier dispositivo para administrar el fármaco *in vivo*, incluyendo las formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada, es decir, las formas de dosificación de liberación sostenida y de liberación retrasada.

Así pues, un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A en un polímero que aumenta la concentración.

Un aspecto muy relacionado de la presente invención se refiere a procedimientos para formar tales dispersiones de sólidos amorfos y a técnicas para procesar las dispersiones

202
1/1

una vez hechas.

Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y un polímero adicional que
5 aumenta la concentración, formándose la composición fuera del medio de uso o dentro del medio de uso (es decir, *in situ*).

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende Fármaco A amorfo y un polímero que aumenta la concentración, formándose la composición fuera del
10 medio de uso o dentro del medio de uso (es decir, *in situ*).

Otro aspecto de la presente invención comprende una forma de dosificación basada en tales composiciones farmacéuticas de Fármaco A, incluyendo tanto las formas de liberación inmediata como las formas de liberación
15 controlada, incluyendo estas últimas tanto las formas de liberación retrasada como las formas de liberación sostenida.

Otro aspecto más de la presente invención comprende un procedimiento de tratamiento de una persona en necesidad de terapia con GPI, que comprende administrar a dicha persona
20 una composición farmacéutica de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican en tres formas distintas:

(1) una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A en
25 un "polímero que aumenta la concentración" (definido más

adelante);

(2) una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y un polímero adicional que aumenta la concentración; y

(3) Fármaco A amorfo y un polímero que aumenta la
5 concentración.

En cuanto a las formas (2) y (3), el componente que contiene el Fármaco A puede combinarse con el componente del polímero que aumenta la concentración en una forma de dosificación de forma convencional o pueden coadministrarse
10 al medio de uso por separado del componente de polímero que aumenta la concentración, pero en un tiempo suficientemente próximo como para que los dos componentes estén en el medio de uso conjuntamente, de manera que tenga lugar el aumento de la concentración de Fármaco A en dicho medio de uso.

15 Las tres formas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención cumplen los ensayos de solubilidad *in vitro* o *in vivo* descritos en este documento.

Cada una de estas tres formas puede incluir solubilizantes y excipientes, puede transformarse en gránulos
20 para el procesamiento, puede incorporarse en matrices erosionables en agua para la liberación del fármaco por erosión o difusión, o puede incorporarse en núcleos solubles en agua o hinchables en agua, recubriéndose estos núcleos para la liberación por mecanismos dirigidos osmóticamente.
25 Todas tales formas pueden formularse en cualquier forma de

dosificación conocida y diseñarse para la liberación inmediata del Fármaco A, la liberación retrasada, la liberación controlada o cualquier combinación de estos dos tipos de liberación. Tales formas de dosificación pueden
5 usarse para la administración del Fármaco A a una persona en necesidad de terapia con GPI.

Así pues, cada una de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se obtiene a partir de dos componentes clave: (1) el Fármaco A y (2) al menos un
10 polímero para aumentar la concentración. A continuación se describen estos dos componentes por separado.

Fármaco A

El Fármaco A es un GPI particularmente eficaz. Puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la
15 Solicitud PCT WO 96/39385 A1, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento por referencia. El fármaco A, en forma pura, puede aislarse en diversas formas cristalinas y en forma amorfa. Aunque las formas amorfas pueden variar en su naturaleza física, por "amorfo" se entiende simplemente
20 que una porción principal del Fármaco A está en un estado no cristalino. Como se usa en este documento, la expresión "una porción principal" de Fármaco A significa que al menos un 60% del GPI presente en la composición está en la forma amorfa en lugar de en la forma cristalina. Preferiblemente, el
25 Fármaco A presente en la composición es "sustancialmente

35
2/12

amorfo". Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente amorfo" significa que la cantidad de Fármaco A en forma cristalina no excede del 25%. La cantidad de Fármaco A cristalino puede determinarse por procedimientos
5 analíticos aceptados generalmente tales como Microscopía Electrónica de Barrido, Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) o Difracción de rayos X en Polvo (PXRD). Preferiblemente, esencialmente todo (> 90%) el Fármaco A está en estado amorfo, o dicho de otra forma, la cantidad de
10 Fármaco A cristalino no excede del 10%.

El Fármaco A generalmente se prepara como su estado cristalino de menor energía conocido, caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 238°C y una solubilidad en agua destilada o solución tamponada con fosfato (PBS) de
15 aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,08 mg/ml a 37°C. El Fármaco A es no iónico en el intervalo de pH fisiológicamente relevante de 1 a 8 y, como resultado, tiene aproximadamente la misma solubilidad en soluciones acuosas diluidas con valores de pH en este intervalo. Las formas amorfas de
20 Fármaco A, así como cualquier estado cristalino que pueda existir aparte del estado cristalino de menor energía conocido mencionado anteriormente, generalmente tendrán una solubilidad en agua mayor que el estado cristalino de menor energía conocido, denominado generalmente en este documento
25 "estado cristalino".

306
3/1/86

Polímero para Aumentar la Concentración

El segundo componente clave usado para formar las composiciones farmacéuticas de la presente invención es un componente polimérico, farmacéuticamente aceptable, inerte,
5 soluble en agua y que aumenta la concentración.

Por "polimérico" se entiende que el material consta de una serie de unidades repetidas similares que varían en número desde 5 ó 10 hasta muchos miles. Esencialmente todas las unidades repetidas pueden ser iguales, como ocurriría en
10 un polímero tal como la polivinilpirrolidona, o pueden variar, como ocurriría en un polímero celulósico sustituido.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el polímero no afecta adversamente al sujeto o paciente cuando se administra de forma apropiada. Por "inerte" se entiende
15 que no reacciona adversamente o que no es bioactivo, aunque tenga capacidad de aumentar la concentración y sea capaz de aumentar la biodisponibilidad del Fármaco A.

Tales polímeros son "solubles en agua" en el sentido de que son suficientemente solubles ($\geq 0,1$ mg/ml) en al menos
20 una porción del intervalo de pH de 1 a 8 como para exhibir una propiedad de "aumento de la concentración" con respecto al Fármaco A. Por "aumento de la concentración" se entiende que, después de la introducción del polímero y una "forma de alta energía" de Fármaco A en un medio acuoso de uso, en
25 comparación con un control que consta de una cantidad

39
2/5

equivalente de Fármaco A en su forma cristalina de menor energía termodinámicamente más estable pero sin el polímero, se satisfacen las medidas objetivas de concentración que corresponden a una mayor biodisponibilidad para el ensayo *in vitro* o *in vivo* y presentadas a continuación.

Por "forma de alta energía de Fármaco A" se entiende cualquier forma que tenga una solubilidad en agua al menos 1,25 veces mayor que la de la forma cristalina de menor energía conocida, o de al menos 0,10 mg/ml. Esta expresión incluye cualquier forma sustancialmente amorfa del Fármaco A, incluyendo el Fármaco A solo; el Fármaco A dispersado en el polímero que aumenta la concentración; el Fármaco A dispersado en otro material de matriz; y cualquier forma cristalina de Fármaco A que tenga una solubilidad en agua de al menos 0,10 mg/ml.

Las composiciones que comprenden el Fármaco A y el polímero que aumenta la concentración proporcionan una mayor concentración de Fármaco A en los ensayos de disolución *in vitro*. Se ha determinado que el aumento de la concentración de fármaco en los ensayos de disolución *in vitro* en solución de Modelo Duodenal en Ayunas (MFD) o en Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) es un buen indicador del comportamiento *in vivo* y de la biodisponibilidad. En particular, una composición de la presente invención puede ensayarse con respecto a su disolución añadiéndola a una

solución de MFD o PBS y agitando la mezcla para promover la disolución. En los Ejemplos de este documento se indican soluciones ilustrativas de MFD y PBS. Preferiblemente, la composición de la presente invención proporciona una $C_{máx}$ de 5 Fármaco A disuelto al menos 1,25 veces mayor que la concentración de equilibrio de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A pero que carece del polímero. Como se usa en este documento, la $C_{máx}$ es la concentración máxima de Fármaco A disuelto en el medio de 10 ensayo observada por el análisis del medio de ensayo. En otras palabras, si la concentración de equilibrio del Fármaco A disuelto proporcionada por la composición de control es de 0,08 mg/ml, entonces una composición de la presente invención proporciona una $C_{máx}$ de al menos 0,10 mg/ml.

15 La composición de control convencionalmente es Fármaco A solo no dispersado (por ejemplo, típicamente, Fármaco A cristalino solo en su forma cristalina de menor energía termodinámicamente más estable). Para la realización de esta invención que comprende Fármaco A en un estado amorfo y uno 20 o más polímeros para aumentar la concentración, el control puede ser Fármaco A amorfo solo o Fármaco A amorfo más un peso de diluyente inerte equivalente al peso del polímero presente en la composición de ensayo. Más preferiblemente, la $C_{máx}$ del Fármaco A disuelto conseguida con las 25 composiciones de la presente invención es al menos dos veces

309
2/2

mayor, y más preferiblemente al menos tres veces mayor, que la concentración del fármaco en equilibrio del control, lo que significa que la C_{max} es al menos de 0,16 mg/ml y de 0,24 mg/ml, respectivamente.

5 Como alternativa, en un ensayo de disolución *in vitro* reflejado por un gráfico de la concentración de Fármaco A disuelto frente al tiempo, las composiciones de la presente invención proporcionan un Área Bajo la Curva (AUC) para cualquier período de al menos 90 minutos entre el momento de
10 la introducción en el medio de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción, que es al menos 1,25 veces mayor que la de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A solo. La determinación de los valores de AUC es un procedimiento bien
15 conocido y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

Un ensayo típico para evaluar el aumento de la concentración de fármaco puede realizarse (1) suspendiendo
20 una cantidad suficiente de composición de control, típicamente Fármaco A solo, en el medio de ensayo *in vitro*, típicamente solución de MFD o PBS, para conseguir la concentración de equilibrio del Fármaco A disuelto; (2) suspendiendo una cantidad suficiente de composición de ensayo
25 (por ejemplo, el Fármaco A en estado amorfo y polímero o una

dispersión de Fármaco A en polímero) en un medio de ensayo equivalente, de tal forma que si se disolviera todo el Fármaco A, la concentración teórica del Fármaco A sería al menos dos veces mayor que la concentración de equilibrio del
5 "Fármaco A disuelto"; y (3) determinando si la $C_{máx}$ medida de la composición de ensayo en el medio de ensayo es al menos 1,25 veces mayor que la concentración de equilibrio de la composición de control.

La concentración de "Fármaco A disuelto" típicamente se
10 mide en función del tiempo extrayendo muestras del medio de ensayo, midiendo la concentración de "Fármaco A disuelto" y representando la concentración frente al tiempo de forma que pueda averiguarse la $C_{máx}$. Para evitar la presencia de partículas del Fármaco A (por ejemplo, no disueltas) que
15 proporcionarían una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o se centrifuga. El "Fármaco A Disuelto" típicamente se toma como el material que atraviesa un filtro de jeringa de 0,45 μm o, como alternativa, el material que permanece en el sobrenadante después de la centrifugación.
20 La filtración puede realizarse usando un filtro de jeringa de difluoruro de polivinilidina de 0,45 μm vendido por Scientific Resources con el nombre comercial TITAN®.

La centrifugación típicamente se realiza en un tubo de microcentrífuga de polipropileno mediante centrifugación a
25 13.000 G durante 30 segundos. Pueden emplearse otros

procedimientos de filtración o centrifugación similares obteniéndose resultados útiles. Por ejemplo, usando otros tipos de microfiltros se pueden obtener valores algo mayores o menores ($\pm$ 10-40%) que los obtenidos con el filtro
5 especificado anteriormente, pero también se permitirá la identificación de las dispersiones preferidas. Se reconoce que esta definición de "Fármaco A disuelto" incluye no sólo moléculas de Fármaco A solvatadas monoméricas, sino también una amplia serie de especies tales como conjuntos de
10 polímero/Fármaco A que tienen dimensiones submicrométricas, agregados de Fármaco A, agregados de mezclas de polímero y Fármaco A, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidales o nanocristales, complejos de polímero/Fármaco A y otras especies similares que contienen Fármaco A que están
15 presentes en el filtrado o el sobrenadante en el ensayo de disolución especificado.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención, cuando se administran por vía oral a un ser humano o a otro animal, proporcionan un valor de AUC en la
20 concentración de Fármaco A en sangre (plasma o suero) que es al menos 1,25 veces mayor que la observada cuando se administra sólo una composición de control que contiene una cantidad equivalente de Fármaco A (en ausencia del polímero que aumenta la concentración), que es equivalente a las
25 composiciones que tienen una biodisponibilidad relativa de

1,25 en comparación con tal composición de control.

La biodisponibilidad relativa del Fármaco A en las composiciones de la presente invención puede ensayarse *in vivo* en animales o en seres humanos usando procedimientos
5 convencionales para realizar tal determinación. Puede usarse un ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición de Fármaco A y polímero proporciona una concentración de Fármaco A en sangre (suero o plasma) frente al Área Bajo la Curva (AUC) de concentración
10 frente al tiempo para un sujeto de ensayo que recibe la composición de ensayo, mayor que la concentración de Fármaco A en sangre frente al AUC de concentración frente al tiempo para un sujeto de ensayo que recibe una composición de control compuesta de Fármaco A cristalino o amorfo, pero sin
15 polímero como se ha descrito anteriormente.

En un estudio cruzado *in vivo* se administra una "composición de ensayo" de Fármaco A y polímero a la mitad de un grupo de 12 o más seres humanos y, después de un período de eliminación apropiado (por ejemplo, una semana),
20 los mismos sujetos reciben una "composición de control" que comprende una cantidad equivalente de Fármaco A como composición de ensayo. La otra mitad del grupo recibe primero la composición de control y después la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se mide como la concentración
25 en sangre (suero o plasma) frente al Área Bajo la Curva (AUC)

313
3/4
3

de concentración frente al tiempo proporcionada por la composición de ensayo determinada para cada grupo dividido por el AUC en la sangre proporcionada por la composición de control. Preferiblemente, se determina esta relación de
5 ensayo/control para cada sujeto y después se calcula el promedio de las relaciones de todos los sujetos del estudio.

Las determinaciones de los valores de AUC *in vivo* pueden realizarse representando la concentración en suero o en plasma del fármaco a lo largo del eje de las ordenadas (eje y)
10 frente al tiempo a lo largo del eje de las abscisas (eje x). Generalmente, los valores de AUC representan varios valores extraídos a partir de todos los sujetos en una población de ensayo de pacientes, promediados sobre toda la población de ensayo. Una realización preferida de la invención es una en
15 la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es de al menos 1,25 con respecto a una composición de control que contiene Fármaco A pero no polímero. Una realización incluso más preferida de la invención es una en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de
20 ensayo es al menos 2,0 con respecto a una composición de control de Fármaco A pero en la que no está presente el polímero.

Los polímeros adecuados para uso con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los
25 polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa.

Entre éstos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos, siendo más preferidos los polímeros celulósicos ionizables.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros que
5 son de naturaleza "anfífila", que significa que el polímero
tiene porciones hidrófobas e hidrófilas. Los grupos
hidrófobos pueden comprender grupos tales como grupos
hidrocarburo alifáticos o aromáticos. Los grupos hidrófilos
pueden comprender grupos ionizables o no ionizables que son
10 capaces de unir hidrógeno, tales como hidroxilos, ácidos
carboxílicos, ésteres, aminas o amidas.

Se prefieren los polímeros anfífilos y/o ionizables
porque se cree que tales polímeros pueden tender a tener
interacciones relativamente fuertes con el Fármaco A y pueden
15 promover la formación en el medio de uso de los diversos
tipos de conjuntos de polímero/fármaco descritos previamente.
Además, la repulsión de las cargas iguales de los grupos
ionizados de tales polímeros puede servir para limitar el
tamaño del conjunto de polímero/fármaco a la escala
20 nanométrica o submicrométrica. Por ejemplo, aunque no se
desea limitación por ninguna teoría particular, tales
conjuntos de polímero/fármaco pueden comprender grupos de
Fármaco A hidrófobos rodeados por el polímero, estando
dirigidas las regiones hidrófobas del polímero hacia dentro,
25 hacia el Fármaco A, y estando dirigidas las regiones

hidrófilas del polímero hacia afuera, hacia el medio acuoso. Como alternativa, los grupos funcionales ionizados del polímero pueden asociarse, por ejemplo, mediante enlaces de hidrógeno, con grupos polares del Fármaco A. En el caso de los polímeros ionizables, las regiones hidrófilas del polímero incluirían los grupos funcionales ionizados. Tales conjuntos de fármaco/polímero en solución pueden tomar un aspecto parecido al de estructuras poliméricas cargadas de tipo micelar. En cualquier caso, independientemente del mecanismo de acción, los inventores han observado que tales polímeros anfífilos, particularmente los polímeros celulósicos ionizables, aumentan la concentración del Fármaco A en solución acuosa con respecto a composiciones de control sin tales polímeros.

Una clase de polímeros adecuados para uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos neutros. Son ejemplos de tales polímeros poli(alcoholes vinílicos) que tienen al menos una porción de sus unidades repetidas en la forma no hidrolizada (acetato de vinilo), copolímeros de poli(alcohol vinílico) y poli(acetato de vinilo), copolímeros de polietilenglicol/polipropilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímeros de polietileno y poli(alcohol vinílico) y quitosana.

Otra clase de polímeros adecuados para uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos

ionizables. Los ejemplos de estos polímeros incluyen: polímeros y copolímeros de vinilo que tienen sustituyentes de hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico; polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y poliacrilatos
5 funcionalizados con ácido carboxílico, tales como los EUDRAGITS®, fabricados por Rohm Tech Inc., de Malden, Massachusetts; poliacrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con amina; proteínas; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como almidón
10 glicolato.

Los polímeros no celulósicos que son anfífilos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y un monómero relativamente hidrófobo. Los ejemplos incluyen copolímeros de acrilato y metacrilato. Los ejemplos de las
15 calidades comerciales de tales copolímeros incluyen los EUDRAGITS, que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros con al menos un sustituyente unido a éster y/o un sustituyente unido a éter, teniendo el
20 polímero un grado de sustitución de al menos 0,05 para cada sustituyente. Debe indicarse que en la nomenclatura de los polímeros usados en este documento, los sustituyentes unidos a éter se mencionan después del término "celulosa" como el resto unido al grupo éter. Por ejemplo, la "celulosa de ácido
25 etilbenzoico" tiene sustituyentes de ácido etoxibenzoico. De

forma análoga, los sustituyentes unidos a éster se mencionan antes del término "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo, el "ftalato de celulosa" tiene un ácido carboxílico de cada resto de ftalato unido por un enlace éster al
5 polímero y el otro ácido carboxílico sin reaccionar.

También debe indicarse que un nombre de polímero tal como "acetato ftalato de celulosa" (CAP) se refiere a cualquiera de los miembros de la familia de polímeros celulósicos que tienen grupos acetato y ftalato unidos
10 mediante enlaces éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo del polímero celulósico. Generalmente, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede variar de 0,05 a 2,9, siempre que se cumplan los demás criterios del polímero. "Grado de sustitución" se refiere al número medio
15 de los tres hidroxilos por unidad repetida de sacárido presente en la cadena de celulosa que se ha sustituido. Por ejemplo, si todos los hidroxilos de la cadena de celulosa se han sustituido con ftalato, el grado de sustitución con ftalato es 3. Dentro de cada tipo de familia de polímeros
20 también se incluyen polímeros celulósicos que tienen sustituyentes adicionales añadidos en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente el comportamiento del polímero.

Los polímeros celulósicos anfífilos pueden prepararse
25 sustituyendo el polímero celulósico en cualquiera o en los

tres sustituyentes hidroxilo presentes en cada unidad repetida de sacárido con al menos un sustituyente relativamente hidrófobo. Los sustituyentes hidrófobos pueden ser sustancialmente cualquier sustituyente que, si se
5 sustituye en un nivel o grado suficientemente alto de sustitución, puede hacer que el polímero celulósico sea esencialmente insoluble en agua. Las regiones hidrófilas del polímero pueden ser las porciones que están relativamente no sustituidas, ya que los propios hidroxilos no sustituidos son
10 relativamente hidrófilos, o las regiones que están sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Los ejemplos de sustituyentes hidrófobos incluyen grupos alquilo unidos a éter tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; o grupos alquilo unidos a éster tales como acetato, propionato,
15 butirato, etc.; y grupos arilo unidos a éter y/o éster tales como fenilo, benzoato o fenilato. Los grupos hidrófilos incluyen grupos no ionizables unidos a éter o a éster tales como los sustituyentes hidroxialquilo, hidroxietilo o hidroxipropilo y los grupos de éter de alquilo tales como
20 etoxietoxi o metoxietoxi. Los sustituyentes hidrófilos particularmente preferidos son los que son grupos ionizables unidos a éter o a éster tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos.

25 Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros

neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Tales polímeros contienen sustituyentes no ionizables que pueden estar unidos a éter o unidos a éster. Los ejemplos de
5 sustituyentes no ionizables unidos a éter incluyen: grupos alquilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; y grupos arilo tales como fenilo. Los ejemplos de los grupos no ionizables unidos a éster incluyen:
10 grupos alquilo tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato, sin embargo, con la condición, especialmente cuando se incluyen grupos arilo, de que el polímero incluya suficientes sustituyentes hidrófilos como para que el polímero tenga al menos alguna
15 solubilidad en agua a un pH de 1 a 8.

Los ejemplos de polímeros celulósicos no ionizables que pueden usarse como polímero incluyen: acetato de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa,
20 hidroxietil metil celulosa, acetato de hidroxietil celulosa e hidroxietil etil celulosa.

Una serie preferida de polímeros celulósicos neutros son los anfífilos. Los ejemplos de estos polímeros incluyen hidroxipropil metil celulosa y acetato de hidroxipropil
25 celulosa, donde las unidades repetidas de celulosa que tienen

números relativamente altos de grupos metilo o acetato con respecto a los sustituyentes hidroxilo o hidroxipropilo no sustituidos constituyen regiones hidrófobas con respecto a otras unidades repetidas del polímero.

5 Otra clase de polímeros celulósicos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante e incluyen al menos un sustituyente ionizable, que puede estar unido a éter o unido a éster. Los ejemplos de los sustituyentes ionizables unidos
10 a éter incluyen: ácidos carboxílicos tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido benzoico y el ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como el ácido etoxibenzoico o el ácido propoxibenzoico, los diversos isómeros del ácido alcoxiftálico tales como el ácido
15 etoxiftálico y el ácido etoxiisoftálico, los diversos isómeros del ácido alcoxinicotínico tales como el ácido etoxinicotínico, y los diversos isómeros del ácido picolínico tales como el ácido etoxipicolínico; ácidos tiocarboxílicos tales como el ácido tioacético; grupos fenoxi sustituidos
20 tales como hidroxifenoxi, etc.; aminas tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos tales como fosfato etoxi; y sulfonatos tales como sulfonato etoxi. Los ejemplos de los sustituyentes ionizables unidos a éster incluyen: ácidos carboxílicos tales como succinato, citrato,
25 ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato y los diversos

isómeros de ácido piridinodicarboxílico; ácidos tiocarboxílicos tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos tales como el ácido aminosalicílico; aminas, incluyendo aminoácidos naturales o sintéticos tales como alanina o fenilalanina; fosfatos tales como acetil fosfato; y sulfonatos tales como acetil sulfonato. En el caso de polímeros sustituidos con grupos aromáticos que también tienen la solubilidad en agua requerida, también es deseable que estén unidos al polímero suficientes grupos hidrófilos tales como grupos con funcionalidad hidroxipropilo o de ácido carboxílico, para que el polímero sea soluble en agua al menos a los valores de pH en los que se ioniza cualquier grupo ionizable. En algunos casos, el propio grupo aromático puede ser ionizable, tal como en el caso de los sustituyentes ftalato o trimelitato.

Los ejemplos de polímeros celulósicos ionizables que están al menos parcialmente ionizados a valores de pH fisiológicamente relevantes y que pueden usarse como polímeros de dispersión incluyen: acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil celulosa, succinato de hidroxietil metil celulosa, acetato succinato de hidroxietil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxietil metil celulosa, acetato ftalato de hidroxietil

metil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato ftalato de hidroxipropil celulosa, succinato ftalato de hidroxipropil metil celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico, acetato de celulosa de ácido etil picolínico, carboximetil celulosa, acetato de carboximetil celulosa y sales ionizables de todos los anteriores.

Los ejemplos de polímeros celulósicos que cumplen la definición de anfífilo, que tienen regiones hidrófilas e

hidrófobas, incluyen polímeros tales como CAP y CAT en los que las unidades repetidas celulósicas que tienen uno o más sustituyentes acetato son hidrófobas con respecto a las que no tienen sustituyentes acetato o tienen uno o más
5 sustituyentes ionizados ftalato o trimelitato.

Una subserie particularmente deseable de polímeros ionizables celulósicos son los que poseen tanto un sustituyente aromático con funcionalidad de ácido carboxílico como un sustituyente alquilato y que, por lo tanto, son
10 anfífilos. Los ejemplos de estos polímeros incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa,
15 acetato ftalato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil
20 celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato
25 de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato

de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de
celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido
hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil
ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico y
5 acetato de celulosa de ácido etil picolínico.

Otra subserie particularmente deseable de polímeros
celulósicos ionizables son los que poseen un sustituyente
carboxilato no aromático. Los ejemplos de estos polímeros
incluyen acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa,
10 succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato
de hidroxipropil celulosa, acetato succinato de hidroxietil
metil celulosa, succinato de hidroxietil metil celulosa y
acetato succinato de hidroxietil celulosa.

Son polímeros especialmente preferidos el acetato
15 ftalato de metil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil
celulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato
de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil
celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato
ftalato de celulosa y acetato trimelitato de celulosa. Son
20 polímeros más preferidos el acetato succinato de
hidroxipropil metil celulosa, el ftalato de hidroxipropil
metil celulosa, el acetato ftalato de celulosa y el acetato
trimelitato de celulosa.

Aunque una amplia serie de polímeros anfífilos tienen
25 propiedades para aumentar la concentración, los citados

anteriormente como preferidos generalmente proporcionan mayores aumentos de $C_{máx}$, AUC y biodisponibilidad con respecto a los otros polímeros de la presente invención. Por ejemplo, se ha descubierto que las composiciones que utilizan los polímeros para aumentar la concentración más preferidos proporcionan una $C_{máx}$ en un medio de uso que es de 4 veces a 30 veces mayor que la de una composición de control.

También debe indicarse que aunque algunos de los polímeros que aumentan la concentración indicados anteriormente comúnmente se usan en formulaciones farmacéuticas, sus usos convencionales no son para aumentar la concentración y, por lo tanto, normalmente se usan a niveles inferiores de los necesarios para observar un aumento sustancial de la concentración. Por ejemplo, la HPMC es un aglutinante usado comúnmente en formulaciones farmacéuticas y el CAP se usa comúnmente como recubrimiento entérico para comprimidos farmacéuticos. Sin embargo, en tales usos, la cantidad de polímero usado en un comprimido generalmente es mucho menor que la que se usaría para aumentar la concentración del Fármaco A. Además, tales polímeros se usan convencionalmente con fármacos cristalinos, mientras que para que tales polímeros proporcionen un aumento de la concentración, el fármaco tiene que estar en una forma de concentración aumentada tal como un estado amorfo o una dispersión amorfa.

20

25

Un primer aspecto de esta invención comprende dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A y uno o más polímeros que aumentan la concentración solubles en agua. En general, una porción principal ($\geq 60\%$) de Fármaco A está en forma amorfa en lugar de cristalina. Preferiblemente, el Fármaco A presente en tales dispersiones es sustancialmente amorfo en el sentido de que al menos un 75% del Fármaco A está en un estado no cristalino (o lo que es o mismo, un 25% o menos de Fármaco A está en estado cristalino). Como se ha mencionado previamente, la naturaleza amorfa del Fármaco A en la dispersión puede demostrarse, por ejemplo, por análisis de DSC o de SEM o por PXRD. Preferiblemente, esencialmente todo el Fármaco A es amorfo en el sentido de que menos de un 10% del Fármaco A presente en la dispersión está en el estado cristalino.

Aunque, como se discute más adelante, el Fármaco A amorfo y el polímero que aumenta la concentración soluble en agua pueden constituir una mezcla física sencilla, generalmente se prefiere que el Fármaco A esté dispersado al menos parcialmente en el polímero que aumenta la concentración. Incluso más preferiblemente, el Fármaco A se dispersa tan homogéneamente como sea posible en el polímero que aumenta la concentración. Un procedimiento para determinar si el Fármaco A se dispersa de una forma relativamente homogénea en el polímero que aumenta la

concentración es mediante un análisis de DSC. Generalmente, la observación de una sola T_g para la dispersión, que está comprendida entre la del polímero solo y la del Fármaco A solo es una indicación de buena homogeneidad. Típicamente, para una dispersión no homogénea, tal como una mezcla física de Fármaco A amorfo y polímero, habrá dos T_g , una para el Fármaco A y otra para el polímero. Aunque las dispersiones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos descritos más adelante, algunos procedimientos de los indicados a continuación son preferidos, ya que producen dispersiones más homogéneas y en las que una mayor fracción de Fármaco A está en estado amorfo.

Procedimientos para Formar la Dispersión

La dispersión de sólidos amorfos de fármaco puede prepararse por cualquiera de las formas conocidas para hacerlo, incluyendo, por ejemplo, por fusión en estado fundido, por coagulación en estado fundido, por liofilización, por un procesamiento mecánico prolongado, tal como trituración, o en un extrusor de doble husillo o en un molino de bolas, o por procesamiento con disolventes. Cuando la dispersión se obtiene por medios mecánicos tales como en un molino de bolas o por extrusión, una porción principal ($\geq 60\%$) del fármaco típicamente está en un estado amorfo, estando la porción restante en un estado cristalino. Sin embargo, en algunos casos, el procesamiento mecánico puede

hacer que existan fracciones mayores de Fármaco A amorfas. Cuando se prepara por procesamiento con disolventes, una porción principal del fármaco está en estado amorfo, normalmente sustancialmente todo (> 75%) está en un estado amorfo y a menudo esencialmente todo (> 90%) el fármaco está en un estado amorfo. Por "estado amorfo" se entiende que el fármaco puede estar presente en la dispersión en cualquier estado no cristalino, tal como en cualquiera de las tres clases amplias o formas siguientes: (a) en dominios discretos ricos en fármaco; (b) distribuido homogéneamente, es decir, formando una solución de sólidos; o (c) en cualquier estado o combinación de estados entre los extremos de (a) y (b).

En el procesamiento con disolventes, se forma una solución homogénea de disolvente, fármaco y polímero para aumentar la concentración, solos o junto con otros excipientes que pueden disolverse o no, y después se elimina el disolvente por evaporación o precipitación. Como el procesamiento con disolventes permite la formación de dispersiones homogéneas de sólidos amorfos, es la clase preferida de procedimientos de fabricación para formar la dispersión de sólidos amorfos del Fármaco A. Todas las formas siguientes de procesamiento con disolvente son útiles para formar la dispersión de sólidos de la composición farmacéutica de la presente invención: secado por pulverización, recubrimiento por pulverización, evaporación,

rotoevaporación, secado en lecho fluido, precipitación y combinaciones de estas técnicas. La precipitación típicamente se induce por el contacto de la solución de fármaco/dispersión de polímero con un no disolvente tal como
5 agua, un hidrocarburo líquido o CO₂ super-crítico.

Un procedimiento preferido para formar la dispersión es disolviendo el fármaco y la dispersión del polímero en un disolvente común y después retirando el disolvente por secado por pulverización o recubrimiento por pulverización. En
10 *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, páginas 20-54 a 20-57 (6ª Ed. 1984), se describen, en general, procedimientos y equipos de secado por pulverización y de recubrimiento por pulverización. Marshal, en *50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Serie 2* (1954), revisa más detalles sobre los procedimientos y el
15 equipo de secado por pulverización.

Los términos "secado por pulverización" y "recubrimiento por pulverización", en relación con la presente invención, se usan convencionalmente y en sentido amplio hacen referencia a procedimientos que implican la disgregación de
20 mezclas líquidas en pequeñas gotitas (atomización) y la eliminación rápida del disolvente de las mezclas en un recipiente tal como un aparato de secado por pulverización o una revestidora de lecho fluido o de recipiente en la que existe una gran fuerza motriz para la evaporación del
25 disolvente de las gotitas. En el caso del recubrimiento por

pulverización, las gotitas inciden en una partícula, perla, píldora, comprimido o cápsula, dando como resultado un recubrimiento que comprende la dispersión de sólidos amorfos. El recubrimiento por pulverización también puede realizarse
5 sobre una superficie metálica, de vidrio o de plástico y la capa aplicada posteriormente puede retirarse y triturarse hasta el tamaño de partículas deseado. En el caso del secado por pulverización, las gotitas generalmente se secan antes de incidir sobre una superficie, formando así partículas de
10 dispersión de sólidos amorfos del orden de 1 a 200 micrómetros de diámetro. La fuerza motriz fuerte para la evaporación del disolvente generalmente se proporciona manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización bien por debajo de la presión de
15 vapor del disolvente a la temperatura de secado de las gotitas. Esto se consigue (1) manteniendo la presión en el aparato de secado por pulverización a un vacío parcial (por ejemplo, de 0,01 a 0,50 atmósferas); (2) mezclando las gotitas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) tanto
20 (1) como (2). Por ejemplo, una solución de fármaco y una dispersión de polímero tal como HPMCAS en acetona puede liofilizarse convenientemente pulverizando la solución a una temperatura de 50°C (la presión de vapor de la acetona a 50°C es de aproximadamente 0,8 atm) en una cámara mantenida a una
25 presión total de 0,01 a 0,2 atm conectando la salida a una

bomba de vacío. Como alternativa, tal solución puede pulverizarse en una cámara en la que se mezcla con gas nitrógeno a una temperatura de 80°C a 250°C y a una presión de 1,0 a 1,2 atm.

5 Generalmente, la temperatura y el caudal del gas de secado se eligen de manera que las gotitas de la solución de dispersión de polímero/fármaco se sequen lo suficiente durante el tiempo que tardan en alcanzar la pared del aparato como para que sean esencialmente sólidas, de forma que
10 constituyan un polvo fino y no se adhieran a la pared del aparato. El período real de tiempo necesario para conseguir este nivel de sequedad depende del tamaño de las gotitas. Los tamaños de las gotitas generalmente varían de 1 a 500 μm de diámetro, siendo más típico un tamaño de 5 a 100 μm . La gran
15 relación entre superficie y volumen para las gotitas y la gran fuerza motriz para la evaporación del disolvente generalmente producen tiempos de secado reales de unos pocos segundos o menores y, más típicamente, sustancialmente menos de un segundo. Para algunas mezclas de fármaco/dispersión de
20 polímero/disolvente, este secado rápido generalmente produce una composición homogénea más uniforme en lugar de una composición generalmente menos deseable que se separa en fases ricas en fármaco y ricas en polímero. Tales dispersiones que tienen una composición homogénea pueden
25 considerarse soluciones de sólidos y pueden estar

supersaturadas con fármaco.

Sin embargo, como se describe más adelante, la separación del Fármaco A de la dispersión de polímero para formar esencialmente una mezcla física de partículas o dominios de Fármaco A amorfo y el polímero para aumentar la concentración también puede tener un buen comportamiento y también forma parte de esta invención. Como resultado, los tiempos de solidificación pueden ser bastante prolongados - incluso de más de una hora, como podría ocurrir por la evaporación de la mayor parte de disolvente desde un recipiente agitado. Sin embargo, preferiblemente, los tiempos de solidificación deben ser menores de 100 segundos, preferiblemente menores de 20 segundos y más preferiblemente menores de 1 segundo. En general, para conseguir tal rápida solidificación de la solución de fármaco/dispersión de polímero, se prefiere que la solución se liofilice o se recubra por pulverización mediante la formación de gotitas, durante el proceso de secado por pulverización o de recubrimiento por pulverización, menores de 500 μm . Las partículas sólidas así formadas resultantes de la solidificación de estas gotitas generalmente tienden a ser de 1 a 200 μm de diámetro.

Después de la solidificación, las partículas sólidas pueden permanecer en la cámara de secado por pulverización durante un período de tiempo adicional, evaporándose de esta

334
OK
3

forma más disolvente. Generalmente, cuando la dispersión sale del aparato de secado por pulverización, su contenido de disolvente residual debe ser menor del 10% en peso y, preferiblemente, menor del 2% en peso.

5 La solución secada por pulverización para formar la dispersión de sólidos amorfos puede ser bastante sencilla, conteniendo sólo Fármaco A, uno o más polímero para aumentar la concentración y uno o más disolventes. En tales casos, el contenido de sólidos de la solución de secado por
10 pulverización generalmente está en el intervalo del 1 al 30% en peso y, más preferiblemente, del 5 al 20% en peso. Después del secado por pulverización y, si es necesario, de una etapa de secado secundaria, la dispersión resultante carece esencialmente de disolvente y, por lo tanto, consta
15 principalmente de Fármaco A y uno o más polímeros para aumentar la concentración.

 Cuando la dispersión es la única fuente de polímero para aumentar la concentración en la forma de dosificación, el contenido de Fármaco A de la dispersión generalmente es del
20 5 al 75% en peso. Preferiblemente, para limitar la masa total de la forma de dosificación, el contenido de Fármaco A es de al menos un 15% en peso, aunque generalmente se espera una buena biodisponibilidad relativa con cargas de fármaco incluso muy bajas (con un contenido de Fármaco A del 1 al 15%
25 en peso). Además, cuando en la forma de dosificación se

335
Z

incluye un polímero para aumentar la concentración distinto del que está en la dispersión, se ha descubierto que, de una forma bastante sorprendente, el contenido de Fármaco A de la dispersión puede ser bastante alto, de aproximadamente un 5 100%, ya que las dispersiones que contienen un 99% en peso de Fármaco A han mostrado un notable aumento de la concentración de Fármaco A.

Cuando el polímero para aumentar la concentración es HPMCAS, típicamente se disuelve de un 5 a un 10% en peso de 10 Fármaco A y de un 5 a un 10% en peso de HPMCAS en acetona pura o en acetona que contiene hasta un 10% de agua. Por ejemplo, para formar una dispersión de un 50% de Fármaco A y un 50% de HPMCAS, se disuelven un 6,5% en peso de Fármaco A y un 6,5% en peso de HPMCAS en un disolvente compuesto de 15 un 95% de acetona y un 5% de agua. Así pues, la composición de la solución es de un 6,5% en peso de Fármaco A, un 6,5% en peso de HPMCAS, un 82,65% en peso de acetona y un 4,35% en peso de agua. Se observó que el Fármaco A era estable en esta solución durante hasta 7 días de almacenamiento a 20 temperaturas ambientales en un recipiente de acero inoxidable. El contenido en sólidos de tales soluciones ha aumentado hasta un 15% en peso y se han secado por pulverización satisfactoriamente obteniéndose buenos resultados.

25 A la solución de pulverización pueden añadirse otros

3362
F

excipientes, bien codisueltos en el disolvente junto con el fármaco y la dispersión de polímero o suspendidos en la solución para formar una suspensión espesa. Tales excipientes pueden incluir: ácidos, bases o tampones para modificar el estado iónico o las propiedades de estabilidad o de disolución de la dispersión resultante; cargas, aglutinantes, disgregantes u otros materiales para mejorar el proceso de formación de comprimidos o las propiedades finales del comprimido, tal como la dureza o la friabilidad del comprimido y la disolución de la dispersión; antioxidantes para mejorar la estabilidad de la dispersión; agentes osmóticos, incluyendo tanto solutos osmóticamente eficaces tales como azúcares, sales y polioles, como tensoactivos, afectado todos estos agentes a la velocidad de hidratación o disolución de la propia dispersión, así como a la velocidad de disolución de cualquier gránulo, perla, comprimido o cápsula dentro del cual se haya incorporado la dispersión.

En particular, es deseable añadir a la solución de pulverización excipientes que mejoren la manera en la que la dispersión se hidrata, dispersa, disgrega y finalmente disuelve cuando se introduce en un medio de uso acuoso.

Como el Fármaco A es hidrófobo por sí mismo y varios de los polímeros que aumentan la concentración adecuados para formar dispersiones muestran una tendencia a la aglomeración para formar materiales de tipo "hidrogel" en soluciones

337

acuosas, es deseable añadir materiales hidrófilos que se hinchen o disuelven rápidamente en solución acuosa.

Los agentes adecuados para conseguir este objetivo incluyen (1) tensoactivos tales como polioxámeros, vendidos con nombres comerciales tales como PLURONIC, y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, vendidos con el nombre comercial TWEEN; (2) polímeros hinchables en agua o solubles en agua tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona reticulada o no reticulada, polidextrosa, almidón glicolato y sus sales y carboximetil celulosa reticulada y no reticulada; y (3) solutos hidrófilos tales como azúcares (glucosa, sacarosa o lactosa), ácidos carboxílicos (ácido cítrico o ácido tartárico) o sales (cloruro sódico, acetato sódico o fosfato sódico).

La cantidad de excipiente a añadir a la solución de pulverización puede variar ampliamente dependiendo del tipo de excipiente. Por ejemplo, cuando se añade un tensoactivo a la solución de pulverización, a menudo se requiere añadir sólo una pequeña cantidad para influir positivamente sobre las propiedades hidratantes de la dispersión, típicamente del 0,1 al 5,0% en peso de los sólidos presentes en la solución de pulverización. En el caso de polímeros solubles en agua que promueven la disgregación de los comprimidos o gránulos,

típicamente la cantidad añadida constituye hasta un 1-10% en peso de los sólidos presentes en la solución de pulverización. En el caso de solutos hidrófobos, a menudo se requieren cantidades mayores, del orden de hasta un 50% en peso de la dispersión final.

Como se ha mencionado anteriormente, tales excipientes pueden disolverse junto con el Fármaco A y uno o más polímeros para aumentar la concentración en el disolvente de pulverización o pueden suspenderse en la solución de pulverización. Para maximizar la distribución del excipiente a lo largo de toda la dispersión, a menudo es deseable elegir un disolvente en el que sea soluble el excipiente. Para algunos excipientes hidrófilos, esto puede requerir, por ejemplo, añadir agua u otro disolvente a la solución de pulverización para aumentar la solubilidad del excipiente.

Sin embargo, en algunos casos se prefiere que el excipiente sólo se suspenda en la solución de pulverización, ya que una mezcla homogénea en la dispersión puede afectar adversamente a la estabilidad física o química del Fármaco A. Por ejemplo, la mezcla de una gran cantidad de un polímero con un bajo valor de T_g en la dispersión puede reducir la estabilidad física de la dispersión reduciendo la T_g total de la dispersión. Generalmente, se prefiere que la T_g de la composición sea mayor que la temperatura de almacenamiento de la composición. Así pues, preferiblemente, la T_g de la

339
7

composición es mayor de aproximadamente 40°C y, más preferiblemente, mayor de 60°C. Cuando el excipiente se suspende en la solución de pulverización, generalmente se prefiere que el tamaño de las partículas de excipiente sea
5 bastante pequeño, típicamente un tamaño medio menor de 100 μm y preferiblemente menor de 20 μm .

Los disolventes adecuados para el secado por pulverización pueden ser esencialmente cualquier compuesto orgánico o cualquier mezcla de un compuesto orgánico y agua,
10 en la que el Fármaco A y el polímero sean mutuamente solubles. Como el Fármaco A tiene una solubilidad menor en agua, el agua sola no es un disolvente adecuado. Sin embargo, a menudo son adecuadas mezclas de agua y compuestos orgánicos. Preferiblemente, el disolvente también es
15 relativamente volátil con un punto de ebullición de 150°C o menor. Sin embargo, en los casos en los que la solubilidad del Fármaco A en el disolvente volátil es baja, puede ser deseable incluir una pequeña cantidad, por ejemplo del 2 al 25% en peso, de un disolvente de baja volatilidad tal como
20 N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilacetamida (DMAC) para mejorar la solubilidad del Fármaco en la mezcla de disolventes. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas tales como
25 acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; ésteres

340
7/1/76

tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y otros diversos disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Se prefieren especialmente el metanol, la acetona, mezclas de metanol y
5 agua, mezclas de acetona con agua y mezclas de metanol con acetona y con agua. En particular, se ha descubierto que una mezcla de acetona y agua con un contenido de agua comprendido entre aproximadamente un 2 y un 10% en peso produce resultados excelentes cuando el polímero para aumentar la
10 concentración es HPMCAS.

Las diversas soluciones de pulverización descritas anteriormente pueden liofilizarse en una amplia diversidad de condiciones y producir dispersiones con propiedades aceptables. Por ejemplo, pueden usarse diversos tipos de
15 boquillas para atomizar la solución de pulverización, introduciendo de esta forma la solución de pulverización en la cámara de secado por pulverización como una colección de gotitas finas. Puede usarse esencialmente cualquier tipo de boquilla para pulverizar la solución siempre que se formen
20 gotitas que sean suficientemente pequeñas como para que se sequen suficientemente (debido a la evaporación del disolvente) durante el tiempo que tardan en alcanzar la pared de la cámara de secado por pulverización, de forma que no se adhieran o recubran la pared.

25 Aunque el tamaño máximo de las gotitas varía ampliamente

3419
27

en función del tamaño, la forma y el modelo de fluidez dentro del secador por pulverización, generalmente es cierto que las gotitas deben tener un diámetro menor de aproximadamente 500 μm cuando salen de la boquilla. En muchos casos, se eligen

5 condiciones de secado por pulverización que requieren que las gotitas tengan un diámetro menor de aproximadamente 20 a 50 μm . Un tipo específico de secador por pulverización que se ha usado satisfactoriamente para obtener dispersiones de la presente invención es el Modelo PSD-1 portable de Niro. Tres

10 tipos de boquillas que se han usado satisfactoriamente en este secador por pulverización son las de tipo "fuente" (un NIRO No. HDO-046E con un disco de orificios de 2,25 mm NIRO No. 15633-0225 o un SPRAY SYSTEMS 1/8JN-SS con un grifo de líquido No. 60150 y un grifo de aire No. 180), el sistema de

15 "abanico plano" (SPRAY SYSTEMS 1/8JN-SS con grifo de líquido No. 60150 y grifo de aire No. 189-6-62-160) y el tipo de "dos fluidos" (boquilla NIRO de 2 fluidos, paralelos, de mezcla externa, con un orificio de líquido de 1,0 mm, No. 15698-0100). Cuando se usa la boquilla de "tipo fuente", la

20 solución de pulverización se pulveriza hacia arriba desde el fondo de la cámara de secado por pulverización y el gas de secado se introduce por la parte superior de la cámara. Cuando se usan las boquillas de tipo "abanico plano" o de tipo de "dos fluidos", la solución se pulveriza desde el

25 centro de la parte superior de la cámara de secado por

pulverización y el gas de secado se introduce a través de un canal anular situado en la parte superior de la cámara que rodea a la boquilla. También pueden usarse boquillas múltiples simultáneamente.

5 La solución de pulverización puede suministrarse a la boquilla o boquillas de pulverización a un amplio intervalo de temperaturas y caudales. Generalmente, la temperatura de la solución de pulverización puede variar desde justo por encima del punto de congelación a aproximadamente 20°C por
10 encima del punto de ebullición a presión ambiente del disolvente, es decir, poniendo la solución a presión y, en algunos casos, puede ser incluso mayor. Para soluciones de Fármaco A y polímero que aumenta la concentración en acetona o en una mezcla de acetona/agua, pueden obtenerse buenos
15 resultados pulverizando una solución a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Típicamente, las soluciones se pulverizan a una temperatura de 10° a 40°C.

Los caudales de la solución de pulverización en la
20 boquilla de pulverización pueden variar en un amplio intervalo de tamaños dependiendo del tipo de boquilla, del tamaño del secador por pulverización y de las condiciones de secado por pulverización tales como la temperatura de entrada y el caudal del gas de secado. Generalmente, la energía para
25 la evaporación del disolvente de la solución de pulverización

343
2/2/5

en un proceso de secado por pulverización procede principalmente del gas de secado. La relación entre la reducción de la temperatura del gas de secado y el caudal de la solución de pulverización generalmente es lineal, es
5 decir, cuanto mayor es la diferencia entre la temperatura del gas de secado entre el punto por el que entra en la cámara de secado (T_{in}) y el punto por el que sale de la cámara de secado (T_{out}) o (T_{in} menos T_{out}), mayor es el caudal de la solución de pulverización.

10 Sin embargo, si el caudal de pulverización de líquido es demasiado grande, el gas de secado se enfriará hasta un punto en el que la temperatura se reducirá significativamente a un valor por debajo del punto de ebullición del disolvente. Cuando esto ocurre, la evaporación del disolvente se
15 ralentiza hasta el punto de que las gotitas ya no se secan suficientemente durante el tiempo que tardan en alcanzar la pared de la cámara de secado para formar el material en polvo deseado. Así pues, el caudal de la solución de pulverización líquida preferiblemente es suficientemente bajo como para que
20 la T_{out} no esté por debajo del punto de ebullición del disolvente en más de 30 a 50°C. Además, para impedir que los componentes de la dispersión se expongan a temperaturas excesivas y se produzca la decoloración o degradación química, el caudal de la solución de pulverización es
25 preferiblemente suficientemente alto como para que la T_{out} no

3440
X

sea mayor de aproximadamente 150°C o, cuando el punto de ebullición del disolvente es de 100°C o menor, no sea mayor de aproximadamente 120°C.

En principio, el gas de secado puede ser esencialmente cualquier gas, pero por razones de seguridad y para minimizar la oxidación indeseable del Fármaco A u otro material en la dispersión, se utiliza un gas inerte tal como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. El gas de secado típicamente se introduce en la cámara de secado a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60°C y 300°C y, preferiblemente, entre aproximadamente 80°C y 240°C. Por ejemplo, cuando la solución de pulverización se compone de un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua, se obtienen resultados excelentes cuando la temperatura de entrada del gas de secado es de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C y la temperatura de salida está comprendida entre aproximadamente 30° y 80°C.

La dispersión de sólidos obtenida mediante el proceso de secado por pulverización descrito anteriormente comprende un polvo fino con un tamaño medio de partículas que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm de diámetro. La densidad de tal polvo fino puede variar de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,4 g/cm³. La dispersión secada por pulverización se separa del gas de secado y se recoge por

345
1/2

cualquier medio conveniente tal como un ciclón o un filtro, tal como un filtro de tamiz poroso o un filtro de bolsa.

El secado por pulverización también puede combinarse con otros procedimientos para formar las dispersiones sólidas de
5 Fármaco A, tales como con secado en lecho fluido y/o secado al vacío y/o granulación en húmedo durante o después del secado por pulverización, recubrimiento por pulverización y liofilización. Cuando la composición se ha formado usando un procesamiento con disolventes, la composición de
10 fármaco/polímero puede secarse para eliminar el disolvente residual. Generalmente, se desea que el proceso de secado por pulverización elimine el disolvente residual presente en la composición hasta menos de un 1% en peso, preferiblemente hasta menos de un 0,1% en peso. Los ejemplos de
15 procedimientos de secado adecuados incluyen secado en bandeja, secado en lecho fluido, secado con microondas, secado en cinta, secado rotatorio, y otros procedimientos de secado conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* de Lachman y col.
20 (1986).

En el secado en bandeja, la dispersión que contiene el Fármaco A se extiende en una bandeja poco profunda, típicamente a una profundidad de aproximadamente 0,5 a 10 cm, preferiblemente de 1 a 4 cm. La bandeja después se pone en
25 una estufa mantenida a una temperatura que varía de 25 a

346
2

60°C, preferiblemente de 30 a 50°C. Después se hace circular aire a la temperatura de la estufa a través de secador para eliminar el disolvente residual. El proceso de secado puede durar de 2 a 24 horas, más típicamente de 4 a 16 horas.

5 En el secado con lecho fluido, la composición se añade a una cámara y se introduce un gas de fluidización/secado a una velocidad suficiente como para fluidizar las partículas de la composición. La temperatura del gas de fluidización/secado generalmente varía de 25 a 60°C,
10 preferiblemente de 30 a 50°C. Un proceso de secado en lecho fluido típicamente durará de 0,25 a 8 horas, más típicamente de 0,5 a 4 horas.

 Como se describe más adelante, pueden prepararse diversas formas de dosificación de liberación inmediata,
15 retrasada, controlada o sostenida que comprendan las dispersiones sólidas anteriores y otros diversos excipientes.

DISPERSIÓN DE FÁRMACO Y POLÍMERO ADICIONAL

QUE AUMENTA LA CONCENTRACIÓN

 Un segundo aspecto de la presente invención es una
20 composición farmacéutica que comprende cualquiera de las dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A anteriores y una cantidad adicional de polímero para aumentar la concentración, del mismo tipo o de un tipo diferente del usado para formar la dispersión. La composición puede ser
25 convencional, tal como una mezcla o combinación de los dos

347
✓

componentes, o los dos componentes pueden incorporarse en una forma de dosificación. La composición de los dos componentes también puede combinarse *in situ* con una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y el polímero conjuntamente en el medio de uso. La cantidad de polímero adicional para aumentar la concentración añadida a la dispersión puede variar ampliamente, de casi 0 a 20 veces la masa de Fármaco A.

Una combinación o mezcla de los dos componentes puede prepararse de cualquier forma convencional, incluyendo la mezcla física con mezcladores planetarios, mezcladores vorticiales, molienda, extrusión, trituration, granulación, coagulación en estado fundido o secado por pulverización. Tales combinaciones o mezclas pueden incorporarse en cualquiera de las formas de dosificación mencionadas en este documento, y pueden incluir cualquiera de los aditivos, excipientes o recubrimientos mencionados en este documento.

El polímero adicional para aumentar la concentración también puede incorporarse como un recubrimiento a las partículas en dispersión, con o sin excipientes adicionales, mediante procedimientos de granulación en húmedo tales como granulación en lecho fluido o mediante recubrimiento en un proceso de recubrimiento de lecho fluido, recubriendo las partículas en dispersión individuales o recubriendo gránulos, perlas, comprimidos o cápsulas formados previamente (en cuyo

348
73

caso, el polímero puede constituir, por ejemplo, la pared de la cápsula).

La composición farmacéutica de dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y polímero adicional para aumentar la concentración puede conseguirse eficazmente *in situ* mediante la coadministración de (1) cualquiera de las composiciones de dispersiones de sólidos amorfos de Fármaco A mencionadas anteriormente, y (2) una cantidad adicional de polímero para aumentar la concentración. Por "coadministración" se entiende la liberación de (1) y (2) en un medio de uso a sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos suficientemente próximos como para conseguir las mejoras de biodisponibilidad de Fármaco A mencionadas en este documento, generalmente con una diferencia no mayor de 60 minutos, preferiblemente no mayor de 15 minutos. En relación con tal coadministración, uno o los dos componentes pueden incorporarse por separado en una forma de dosificación para facilitar la formación de la composición farmacéutica *in situ*. Por ejemplo, si la dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A se incorpora en una forma de dosificación, se pueden formar ciertos polímeros de celulosa tales como HPMCAS en forma de cápsula o de comprimido, pudiéndose conseguir fácilmente la coadministración de los dos componentes.

FÁRMACO AMORFO Y

POLÍMERO PARA AUMENTAR LA CONCENTRACIÓN

Una tercera forma básica de la composición farmacéutica de la presente invención comprende el Fármaco A amorfo y el polímero para aumentar la concentración. Como se ha indicado anteriormente en relación con el segundo aspecto de la invención, la composición puede ser convencional, tal como una combinación o mezcla o en una forma de dosificación, o puede formarse eficazmente en el medio de uso, es decir, *in situ*, incorporándose uno o los dos componentes en una forma de dosificación antes de la coadministración. El polímero para aumentar la concentración también puede incorporarse como un recubrimiento de cualquiera de las formas mencionadas en relación con el segundo aspecto de la invención.

Las formas amorfas del Fármaco A incluyen (1) materiales sustancialmente amorfos compuestos de Fármaco A solo; y (2) materiales sustancialmente amorfos compuestos de Fármaco A y uno o más excipientes distintos del polímero para aumentar la concentración. Este segundo tipo de forma amorfa de Fármaco A puede ser, por ejemplo, una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A en un material distinto del polímero que aumenta la concentración.

Cuando la forma amorfa del Fármaco A se compone de Fármaco A solo, puede prepararse por cualquier procedimiento conocido para producir materiales amorfos que sean cristalinos en su estado de equilibrio de menor energía. Tales procedimientos incluyen (1) procesamiento con

38
256

disolventes, en el que el Fármaco A se disuelve en un disolvente y después se solidifica mediante la eliminación del disolvente por evaporación o precipitación en un no disolvente; (2) procesamiento térmico, en el que el Fármaco A se funde y después se enfría; (3) procesamiento mecánico, en el que el Fármaco A se vuelve amorfo por energía mecánica; y (4) combinaciones de (1) a (3).

Puede usarse cualquiera de los procedimientos indicados previamente como apropiados para formar dispersiones para formar el Fármaco A amorfo. En particular, el Fármaco A amorfo puede obtenerse mediante disolución en un disolvente tal como acetona o metanol y secado por pulverización generalmente de la misma manera que se ha descrito anteriormente para obtener dispersiones de Fármaco A en el polímero para aumentar la concentración. El Fármaco A amorfo también puede obtenerse, por ejemplo, mediante la alimentación de Fármaco A cristalino en un aparato de coagulación en estado fundido tal como el descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.183.493 o 5.549.917, de tal manera que se formen gotitas de Fármaco A fundido y después se enfríen mediante un gas de refrigeración para formar partículas amorfas de Fármaco A que varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 μm de diámetro y, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 μm de diámetro.

El Fármaco A amorfo solo (sin excipientes) puede

caracterizarse por análisis térmico mediante DSC. Cuando una muestra de Fármaco A amorfo seco solo se somete al análisis de DSC a una velocidad de exploración de aproximadamente 10°C por minuto, la muestra generalmente presenta una temperatura de transición vítrea (T_g) de aproximadamente 90° a 100°C y un pico exotérmico debido a la cristalización del Fármaco A de aproximadamente 170° a 190°C. A temperaturas incluso superiores, la exploración por DSC muestra la fusión del Fármaco A cristalizado (una endotermia) a aproximadamente 238°C. Cuando el Fármaco A solo se expone a la humedad, absorbe agua, lo cual conduce a una reducción en las temperaturas T_g y de cristalización observadas. Por ejemplo, el Fármaco A en estado amorfo solo equilibrado con un 25% de humedad relativa a una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C, muestra una T_g de aproximadamente 60° a 90° y una exotermia de cristalización a una temperatura de aproximadamente 160° a 180°C. Los altos valores relativos de la T_g y de la temperatura de cristalización para el Fármaco A en estado amorfo son una indicación de que el estado amorfo es particularmente estable, permitiendo que el Fármaco A se formule en el estado amorfo.

La naturaleza amorfa del Fármaco A también puede verificarse por análisis de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD), que generalmente debe mostrar bandas de dispersión difusas en lugar de líneas de dispersión bien marcadas debido

352
352

a la presencia del Fármaco A cristalino. Generalmente, una porción principal del Fármaco A es amorfa, lo que significa que al menos el 60% del Fármaco A está en forma amorfa. Preferiblemente, todo el Fármaco A amorfo debe estar
5 sustancialmente en estado amorfo, lo que significa que el 25% en peso o menos del Fármaco A está en un estado cristalino y preferiblemente esencialmente todo el Fármaco A está en el estado amorfo, lo que significa que menos del 10% en peso de Fármaco A está en estado cristalino, como se demuestra por
10 análisis de DSC o PXRD.

Como alternativa, el Fármaco A en estado amorfo puede ser un material sustancialmente amorfo compuesto de Fármaco A y uno o más excipientes distintos de un polímero para aumentar la concentración. Por ejemplo, para promover la
15 estabilidad física o química del Fármaco A en estado amorfo o para facilitar la incorporación del Fármaco A en estado amorfo en los diversos tipos de formas de dosificación descritas en este documento, puede formarse una dispersión de Fármaco A en uno o más excipientes de la misma manera en
20 la que se forman dispersiones de Fármaco A en un polímero para aumentar la concentración, como se ha descrito anteriormente.

Por ejemplo, puede obtenerse una dispersión de Fármaco A en una matriz que comprende cualquiera de una amplia
25 diversidad de materiales tales como ácido cítrico, un azúcar

353
A
2

tal como sacarosa, lactosa o polidextrosa, un lípido o una cera tal como un éster de ácido graso de glicerol, sometiendo una alimentación sólida o fundida a un proceso de coagulación en estado fundido como se ha descrito anteriormente para
5 obtener el Fármaco A amorfo solo. El material resultante puede ser una solución sólida de Fármaco A en el material de matriz de dispersión o Fármaco A y los excipientes pueden separarse en diferentes fases siempre que el Fármaco A esté sustancialmente en estado amorfo.

10 Se describen ejemplos de procedimientos y excipientes de coagulación en estado fundido en la Patente de Estados Unidos No. 5.183.493, cuya descripción se incorpora en este documento por referencia; esta patente describe la formación de perlas mediante la coagulación de gotitas fundidas de una
15 alimentación líquida. Otro procedimiento de congelación en estado fundido o "flujo rápido" adecuado aplica calor o una fuerza de cizallamiento, o ambas cosas, a una alimentación sólida para licuar temporalmente parte o toda la alimentación. Véanse las Patentes de Estados Unidos Nos.
20 5.849.223, 5.549.917, 5.236.734 y 5.238.696, cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia.

Aunque en algunos casos tales procesos de coagulación en estado fundido pueden funcionar de forma que se fundan
25 principalmente los excipientes para atrapar o recubrir el

354
5

Fármaco A cristalino por los excipientes, en el contexto de esta invención, tales procedimientos deben realizarse de manera que el Fármaco A presente en los particulados resultantes sea sustancialmente amorfo. Esta condición
5 implica que la mezcla de Fármaco A y excipientes alcanza, al menos temporalmente, una condición de temperatura y cizallamiento tal que el Fármaco A cristalino se funda o se disuelva en los excipientes fundidos. Los excipientes apropiados para uso en tales procedimientos generalmente
10 incluyen cualquier material aprobado farmacéuticamente que tenga un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 40°C y 250°C. Los excipientes ilustrativos incluyen grasas tales como las versiones hidrogenada o parcialmente hidrogenada de aceites vegetales tales como aceites de
15 semilla de algodón, de palma o de soja; mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos; mono- y di-ésteres de propilenglicol o etilenglicol de grasas y de ácidos grasos; ceras; y alcoholes de cadena larga. También debe indicarse que a la mezcla procesada por coagulación en estado fundido,
20 pueden añadirse otros excipientes que pueden mejorar el procesamiento, la estabilidad o la disolución, tales como tensoactivos, emulsionantes, disolventes o polímeros solubles en agua.

El material de Fármaco A en estado amorfo después se
25 combina con una cantidad suficiente de polímero para aumentar

355
7

la concentración como para satisfacer uno o más de los requisitos de comportamiento *in vitro* o *in vivo* para formar las composiciones de la invención. Generalmente, la cantidad de polímero que aumenta la concentración combinada con 5 Fármaco A en estado amorfo es de aproximadamente la mitad a aproximadamente 20 veces la masa de Fármaco A. El Fármaco A en estado amorfo y el polímero que aumenta la concentración pueden combinarse de cualquier forma que consiga al menos uno de los siguientes objetivos: (1) que el Fármaco A y el 10 polímero que aumenta la concentración se disuelven en un medio acuoso de uso (tal como un medio de ensayo *in vitro* o los fluidos del tracto GI de un mamífero) suficientemente como para cumplir los criterios de solubilidad de la presente invención; o (2) que se consiga una biodisponibilidad 15 relativa de Fármaco A que sea al menos de 1:25 en comparación con un control de Fármaco A amorfo solo (es decir, en ausencia del polímero que aumenta la concentración).

Las composiciones pueden ser simples mezclas físicas de Fármaco A en estado amorfo y uno o más polímeros que aumentan 20 la concentración, o pueden formarse en un proceso de granulación, o el polímero que aumenta la concentración puede aplicarse desde una solución como un recubrimiento en un polvo, en gránulos, en cápsulas o en comprimidos que contienen el Fármaco A en estado amorfo.

25 Por ejemplo, las mezclas pueden formarse de cualquier

356
215
3

forma convencional, tal como mezclando los ingredientes secos incluyendo el Fármaco A en estado amorfo, uno o más polímeros que aumentan la concentración y cualquier otro excipiente apropiado para formar la forma de dosificación deseada usando
5 mezcladores V, mezcladores planetarios, mezcladores vorticiales, extrusores tales como extrusores de doble husillo y procedimientos de trituración. Los ingredientes pueden combinarse en procedimientos de granulación que utilizan energía mecánica, tales como molinos de bolas o
10 compactadores de rodillos. También pueden combinarse usando procedimientos de granulación en húmedo en granuladores de alto cizallamiento o granuladores de lecho fluido en los que se añade un disolvente o un agente humectante a los ingredientes o el polímero que aumenta la concentración puede
15 disolverse en un disolvente y usarse como fluido de granulación. El polímero que aumenta la concentración puede añadirse como un recubrimiento a los comprimidos formados previamente por un procedimiento de compresión a partir de una mezcla que contiene el Fármaco A en estado amorfo,
20 teniendo lugar el recubrimiento en un procedimiento de recubrimiento por pulverización, por ejemplo, en una revestidora de recipiente o en una revestidora de lecho fluido.

Procesamiento Después de la Fabricación

25 Una vez que se ha formado cualquiera de las

357
X

composiciones de fármaco/polímero anteriores, pueden usarse varias operaciones de procesamiento para facilitar la incorporación de la composición en una forma de dosificación. Estas operaciones de procesamiento incluyen secado,
5 granulación y trituración.

La composición del fármaco/polímero puede granularse para aumentar el tamaño de las partículas y mejorar la manipulación de la composición mientras que se prepara una forma de dosificación adecuada. Preferiblemente, el tamaño
10 medio de los gránulos variará de 50 a 1000 μm . Tales procesos de granulación pueden realizarse antes o después de secar la composición, como se ha descrito anteriormente. Para este fin pueden usarse procesos de granulación en seco o en húmedo. Un ejemplo de un proceso de granulación en seco es una
15 compactación con rodillos. Los procesos de granulación en húmedo pueden incluir la denominada granulación de bajo cizallamiento y de alto cizallamiento, así como la granulación en lecho fluido.

Cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene
20 usando un proceso de mezcla o de combinación, el proceso de granulación puede realizarse en el mismo equipo usado para formar la mezcla. Para el procesamiento de composiciones farmacéuticas rutinariamente se usan mezcladores/granuladores de alto cizallamiento o de alta velocidad. En estos procesos,
25 un fluido de granulación se mezcla con la composición después

358
32/1/8

de haber mezclado los componentes secos para ayudar a la formación de la composición granulada. Los ejemplos de fluidos de granulación incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, los diversos isómeros de butanol
5 y mezclas de los mismos.

Si se usa un proceso de granulación en húmedo, la composición granulada a menudo se seca antes del procesamiento adicional. Los ejemplos de procesos de secado adecuados a usar en relación con la granulación en húmedo son
10 los mismos que se han descrito anteriormente. Cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene por un proceso con disolventes, la composición puede granularse antes de retirar el disolvente residual. Durante el proceso de secado, se retiran conjuntamente el disolvente residual y el fluido de
15 granulación de la composición.

Una vez granulada la composición, puede triturarse para conseguir el tamaño de partículas necesario para la forma de dosificación específica. Los ejemplos de procesos adecuados para la trituración de la composición incluyen trituración
20 con martillo, trituración con bolas, trituración con energía de fluidos, trituración con muelas horizontales, trituración de corte y otros procesos de trituración conocidos en la técnica.

Cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene por
25 un proceso de secado por pulverización, los procesos de

secado por pulverización y de secado en lecho fluido pueden realizarse en la misma pieza de equipo. En este caso, las partículas liofilizadas formadas en la cámara de secado por pulverización pueden dirigirse a una segunda cámara en la que se añade un gas de fluidización/secado para fluidizar las partículas y eliminar el disolvente residual. Como alternativa, las partículas de la cámara de secado por pulverización pueden suministrarse de forma continua a un secador continuo, tal como un secador de cinta o un secador de tambor giratorio. Tales sistemas "híbridos" tienen la ventaja de permitir que el proceso de secado por pulverización se optimice para sus propiedades de aumento de la concentración, así como para la densidad y el tamaño de las partículas, en lugar de simplemente para la eliminación del disolvente, teniendo lugar la eliminación del disolvente en la cámara de secado del lecho fluido o en el proceso de secado continuo.

En otras realización en las que la composición de fármaco/polímero se obtiene por un proceso de secado por pulverización, las partículas secadas por pulverización formadas en la cámara de secado por pulverización pueden dirigirse a una segunda cámara en la que puede realizarse un proceso de granulación en húmedo, en lecho fluido. En este caso, en la cámara de granulación se pulveriza un fluido de granulación para aumentar la densidad y el tamaño de las

260
X
X

partículas de la dispersión secada por pulverización. Este proceso también tiene la ventaja de permitir que el proceso de secado por pulverización se optimice con respecto a sus propiedades de aumento de la concentración, así como con
5 respecto a la eliminación del disolvente residual y, por lo tanto, con respecto a la estabilidad de la dispersión. El proceso de granulación después puede usarse para obtener una composición de la densidad y el tamaño de partículas deseados.

10 En otra realización, cuando la composición de fármaco/polímero se obtiene por un proceso de secado por pulverización, el secador por pulverización puede equiparse con una cámara de granulación y una cámara de secado en lecho fluido, de tal forma que puedan realizarse en el mismo
15 aparato la formación de la dispersión secada por pulverización, la granulación y el secado.

Como alternativa, la granulación puede conseguirse dentro de la cámara de secado por pulverización pulverizando un segundo fluido de granulación en la cámara simultáneamente
20 con el proceso de secado por pulverización.

Incorporación en Formas de Dosificación de Liberación

Inmediata

Los tres tipos básicos de composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para formular cualquier forma
25 de dosificación convencional conocida. En general, pueden

361
75

usarse muchos materiales y procedimientos convencionales para la formulación y preparación de formas de dosificación orales de fármacos simplemente sustituyendo el fármaco o el agente activo que se va a distribuir desde la forma de dosificación
5 conocida por las composiciones de esta invención.

Así pues, (1) las dispersiones sólidas amorfas de Fármaco A en uno o más polímeros que aumentan la concentración; (2) la dispersiones de (1) más un polímero adicional que aumenta la concentración; y (3) las
10 composiciones de una forma de Fármaco A en estado amorfo y uno o más polímeros que aumentan la concentración pueden formularse en una amplia serie de formas de dosificación de liberación inmediata, incluyendo las siguientes: (A) comprimidos, (B) multiparticulados, (C) suspensiones orales
15 y (D) cápsulas. En algunos casos, las formulaciones pueden constituir una combinación de tales formas de dosificación. Por ejemplo, pueden formarse uno o más tipos de multiparticulados o una suspensión y después incorporarse en una cápsula o simplemente envasarse como una OPC o como una
20 bolsita, como se explica más adelante.

(A) Comprimidos

Los comprimidos generalmente se forman mezclando las composiciones de esta invención con excipientes apropiados y después comprimiendo el polvo para formar comprimidos
25 usando cualquiera de una amplia diversidad de prensas usadas

362
X

en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas. A menudo es deseable granular las propias composiciones, con o sin la adición de excipientes, antes de la compresión. Por ejemplo, las dispersiones o mezclas que constituyen las
5 composiciones de esta invención pueden granularse por medios mecánicos, por ejemplo, por compactación con rodillos o por presión, seguido de trituración para formar gránulos. Los gránulos típicamente tienen mejores propiedades de fluidez, manipulación, mezcla y compresión con respecto a los
10 materiales no granulados. Además, mediante la inclusión de excipientes además de las propias composiciones pueden obtenerse mejores propiedades de hidratación, dispersión y disolución.

Como alternativa, cuando las composiciones constan de
15 dos materiales distintos, tal como Fármaco A en estado amorfo y uno o más polímeros que aumentan la concentración, un componente, tal como el Fármaco A en estado amorfo, puede granularse solo o como una mezcla con los excipientes apropiados, y el segundo componente, en este caso al menos
20 un polímero que aumenta la concentración, puede añadirse en una diversidad de formas que incluyen: (1) disolución o suspensión en el disolvente de granulación seguida de cualquier proceso de granulación en húmedo conocido tal como granulación de alto cizallamiento o granulación en lecho
25 fluido; (2) mezcla con el Fármaco A en estado amorfo que

363
5

contiene gránulos antes de la compresión; (3) disolución o suspensión del polímero o de los polímeros que aumentan la concentración en un disolvente y recubrimiento de los gránulos antes de la compresión; y (4) formación en primer
5 lugar de un comprimido mediante compresión del Fármaco A en estado amorfo y otros excipientes, con o sin granulación, seguido de recubrimiento de los comprimidos con el polímero o los polímeros que aumentan la concentración usando la solución o suspensión del polímero o de los polímeros en un
10 disolvente.

Los excipientes que pueden incluirse en las formas de dosificación de liberación inmediata incluyen cualquiera de los conocidos en las técnicas farmacéuticas e incluyen tensoactivos, modificadores del pH, materiales de matriz,
15 agentes complejantes, solubilizantes, cargas, agentes disgregantes (disgregantes), aglutinantes o lubricantes.

Una clase muy útil de excipientes es la de los tensoactivos, preferiblemente presentes en una cantidad del 0 al 10% en peso. Los tensoactivos adecuados incluyen ácidos
20 grasos y alquil sulfonatos; tensoactivos comerciales tales como cloruro de benzalconio (HYAMINE® 1622, disponible en Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); dioctil sulfosuccinato sódico (DOCUSATO SÓDICO, disponible en Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); ésteres de ácidos grasos de
25 polioxietileno sorbitano (TWEEN®, disponible en ICI Americas

264
X
G

Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® 0-20, disponible en Lipochem Inc., Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0, disponible en Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); y tensoactivos naturales tales como el ácido taurocólico
5 sódico, 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina y otros fosfolípidos y mono- y di-glicéridos. Ventajosamente, tales materiales pueden emplearse para aumentar la velocidad de disolución, por ejemplo, facilitando la hidratación o aumentando de otra forma la C_{max} conseguida.

10 La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases o tampones también puede ser beneficiosa en una cantidad del 0 al 10% en peso. Tales modificadores del pH retrasan la disolución de la composición farmacéutica (por ejemplo, ácidos tales como el ácido cítrico o el ácido
15 succínico cuando el polímero en dispersión es aniónico) o, como alternativa, aumentan la velocidad de disolución de la composición farmacéutica (por ejemplo, bases tales como el acetato sódico o aminas). En el caso de dispersiones de Fármaco A, los materiales de matriz convencionales,
20 tensoactivos, cargas, disgregantes o aglutinantes pueden añadirse como parte de la propia dispersión, o pueden añadirse por granulación por medios húmedos, mecánicos o por otros medios. Cuando tales aditivos se incluyen como parte de la propia dispersión, pueden mezclarse con el fármaco y
25 el polímero o los polímeros en el disolvente de secado por

365
A
7

pulverización y pueden disolverse o no junto con el fármaco y el polímero o los polímeros antes de formar la dispersión por secado por pulverización.

En las composiciones de esta invención pueden emplearse
5 otros excipientes de formulación convencionales incluyendo los excipientes bien conocidos en la técnica (por ejemplo, como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (16^a ed. 1980). Generalmente, pueden usarse excipientes tales como cargas, agentes disgregantes, pigmentos, aglutinantes,
10 lubricantes, deslizantes, aromatizantes y similares con los fines habituales y en cantidades típicas sin afectar adversamente a las propiedades de las composiciones. Estos excipientes pueden utilizarse después de haber formado la composición de fármaco/polímero, para formular la composición
15 en comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos y similares.

Los ejemplos de otros materiales de matriz, cargas o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa
20 microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polioxámeros tales como óxido
25 de polietileno e hidroxipropil metil celulosa.

366
7

Los ejemplos de agentes tensoactivos incluyen lauril sulfato sódico y polisorbato 80.

Los ejemplos de agentes complejantes o solubilizantes incluyen los polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido
5 gentísico y ciclodextrinas.

Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona (polivinilpirrolidona), metil celulosa, celulosa
10 microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico.

Los ejemplos de aglutinantes de comprimidos incluyen goma arábiga, ácido algínico, carbomer, carboximetil celulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite
15 vegetal hidrogenado, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, glucosa líquida, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato sódico, almidón, sacarosa, tragacanto y zeína.

20 Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico,
25 ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

367

Los ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio, talco y almidón de maíz.

A continuación se presentan procedimientos ejemplares para formar comprimidos de liberación inmediata de la presente invención para composiciones que constan de dispersiones de sólidos amorfos de un 10 a un 60% de Fármaco A en un polímero que aumenta la concentración tal como HPMCAS, formadas por un proceso de secado por pulverización. En un procedimiento, primero se granula la dispersión de sólidos sola por compactación con rodillos a una presión del rodillo de aproximadamente 30 Kg/cm² y después la "tira" resultante se tritura en un molino Comill. Se obtiene un tamaño medio de partículas de 130 µm usando una potencia de aproximadamente 2 a 6 y un tamaño de tamiz de 032R a 055R. El material resultante después se mezcla con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Las cantidades de cada ingrediente pueden variar dependiendo de la cantidad de Fármaco A deseada en el comprimido final. Sin embargo, generalmente la dispersión de sólidos debe constituir de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 70% en peso de la mezcla, el estearato de magnesio de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2,0% en peso, la croscarmelosa sódica de aproximadamente un 1,0 a aproximadamente un 20,0% en peso, constituyendo la celulosa microcristalina el resto de la mezcla. Las mezclas después

368/127

se comprimen formando comprimidos que pesan de aproximadamente 200 a 800 mg en una prensa de comprimidos tal como Kilian T-100. La fuerza de compresión generalmente se ajusta para conseguir una dureza de los comprimidos de 5 aproximadamente 5 a 20 kP.

Como alternativa, los excipientes y la dispersión pueden mezclarse primero, por ejemplo, en un mezclador V, seguido de la formación de gránulos por compactación con rodillos de la mezcla y seguido de trituración hasta un tamaño medio de 10 gránulos de aproximadamente 100 μ m a aproximadamente 300 μ m. A menudo es deseable añadir sólo la cantidad mínima de lubricante (estearato de magnesio) a la mezcla antes de la compactación con rodillos para impedir que la mezcla se adhiera a los rodillos, típicamente sólo de un 0,1 a un 0,4% 15 en peso. El resto del lubricante se mezcla con el material granulado justo antes de la fabricación de los comprimidos.

En otros procedimientos, primero pueden mezclarse de aproximadamente un 10 a un 77% en peso de la dispersión de sólidos (que contiene de un 10 a un 60% en peso de Fármaco 20 A en un polímero que aumenta la concentración tal como HPMCAS o CAP), de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40% en peso de fosfato cálcico dibásico, de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40% en peso de celulosa microcristalina y de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 25% en peso 25 de crospovidona, por ejemplo, en un mezclador V, seguido de

369
27

la disgregación de los agregados a través de un tamiz y después de la adición de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2% en peso de un lubricante tal como estearato de magnesio y una mezcla adicional. La mezcla
5 después puede densificarse usando un compactador de rodillos. El tamaño de los compactos después puede reducirse por trituration formando gránulos con un tamaño medio de aproximadamente 100 μm a 300 μm . Después puede añadirse una porción adicional de lubricante a los gránulos y el conjunto
10 mezclarse antes de la formación de los comprimidos. También puede aplicarse un recubrimiento de película a estos comprimidos usando técnicas de recubrimiento en recipiente convencionales.

Por supuesto, otras selecciones de excipientes y
15 procesos que se conocen en las técnicas farmacéuticas y que se han descrito brevemente con anterioridad pueden reemplazar a los comprimidos y procesos ilustrativos descritos anteriormente.

(B) Multiparticulados

20 La expresión multiparticulados generalmente se refiere a formas de dosificación que comprenden una multiplicidad de partículas que pueden variar en tamaño de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 2 mm, más típicamente de aproximadamente 100 μm a 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados pueden
25 empaquetarse, por ejemplo, en una cápsula, tal como una

370
27

cápsula de gelatina blanda o una cápsula formada a partir de un polímero soluble en agua tal como HPMC, HPMCAS o almidón, o pueden administrarse como una suspensión o pasta espesa en un líquido o combinarse con los alimentos. Tales particulados
5 pueden obtenerse por cualquier procedimiento conocido tal como los procesos de granulación en húmedo y en seco o procesos de coagulación en estado fundido, tales como los descritos previamente para formar el Fármaco A en estado amorfo. Por ejemplo, pueden mezclarse Fármaco A y un
10 glicérido, tal como aceite vegetal hidrogenado, una grasa vegetal o sintética o una cera tal como parafina, y la mezcla puede suministrarse a un proceso de coagulación en estado fundido como un sólido o líquido, seguido de la refrigeración para formar perlas compuestas de Fármaco A amorfo y el
15 excipiente.

Las perlas así formadas después pueden mezclarse con uno o más polímeros para aumentar la concentración con o sin excipientes adicionales para formar una forma de dosificación multiparticulada. Como alternativa, puede mezclarse un
20 polímero para aumentar la concentración de alto punto de fusión, tal como HPMCAS, con el Fármaco A y la grasa o cera, y suministrarse como una mezcla sólida a un proceso de coagulación en estado fundido, o la mezcla puede calentarse de tal forma que el Fármaco A y la grasa o la cera se fundan
25 para formar una suspensión de partículas de polímero que

371
377

aumenta la concentración en Fármaco A y grasa o cera fundidos. El material resultante comprende perlas o partículas que constan de una dispersión amorfa de Fármaco A en la cera o grasa con partículas de polímero que aumenta
5 la concentración retenidas en dicha matriz. Como alternativa, una dispersión de Fármaco A en un polímero que aumenta la concentración puede mezclarse con una grasa o cera y después suministrarse a un proceso de coagulación en estado fundido como un sólido o una pasta de la dispersión en la grasa o
10 cera fundida. Tal procesamiento produce partículas o perlas que constan de partículas de dispersión atrapadas en la matriz de grasa o cera solidificada.

Con las diversas composiciones de esta invención pueden obtenerse formas de dosificación multiparticuladas similares,
15 pero usando excipientes adecuados para el proceso de formación de perlas o de formación de gránulos elegido. Por ejemplo, cuando se forman gránulos por procesos de extrusión/esferonización, la dispersión u otra composición puede mezclarse, por ejemplo, con celulosa microcristalina
20 u otro polímero celulósico para ayudar en el procesamiento.

En cualquier caso, las propias partículas resultantes pueden constituir la forma de dosificación multiparticulada o pueden recubrirse por diversos materiales de formación de películas tales como polímeros entéricos o polímeros
25 hinchables en agua o solubles en agua, o pueden combinarse

342
748

con otros excipientes o vehículos para ayudar a la dosificación a los pacientes.

(C) Suspensiones Orales

Las composiciones de la presente invención pueden
5 formularse en diversas formas de tal manera que se liberen
como una suspensión de partículas en un vehículo líquido.
Tales suspensiones pueden formularse como un líquido o pasta
en el momento de la fabricación, o pueden formularse como un
polvo seco añadiéndose un líquido, típicamente agua,
10 posteriormente pero antes de la administración oral. Tales
polvos que constituyen una suspensión a menudo se denominan
bolsitas o polvos orales para formulaciones de constitución
(OPC). Tales formas de dosificación pueden formularse o
reconstituirse por cualquier procedimiento conocido. El
15 procedimiento más sencillo es formular la forma de
dosificación como un polvo seco que se reconstituye
simplemente añadiendo agua y agitando. Como alternativa, la
forma de dosificación puede formularse como un líquido y un
polvo seco que se combinan y se agitan para formar la
20 suspensión oral. En otra realización, la forma de
dosificación puede formularse como dos polvos que se
reconstituyen primero añadiendo agua a un polvo para formar
una solución con la que se combina el segundo polvo con
agitación para formar la suspensión.

25 En general, se prefiere que la dispersión de Fármaco A

373
374
375

o la forma amorfa de Fármaco A se formulen para el almacenamiento a largo plazo en estado seco, ya que esto promueve la estabilidad química y física del Fármaco A. Con las composiciones de la presente invención se combinan
5 diversos excipientes y aditivos para formar la forma de dosificación. Por ejemplo, puede ser deseable añadir parte o todos los ingredientes siguientes: conservantes tales como sulfitos (un antioxidante), cloruro de benzalconio, metil parabeno, propil parabeno, alcohol bencílico o benzoato
10 sódico; agentes de suspensión o espesantes tales como goma xantana, almidón, goma guar, alginato sódico, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ácido poliacrílico, gel de sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio o dióxido
15 de titanio; agentes contra la formación de aglomerados o cargas tales como óxido de silicio o lactosa; aromatizantes tales como aromatizantes naturales o artificiales; edulcorantes tales como azúcares, tales como sacarosa, lactosa o sorbitol, así como edulcorantes artificiales tales
20 como aspartamo o sacarina; agentes hidratantes o tensoactivos tales como diversas calidades de polisorbato, docusato sódico o lauril sulfato sódico; solubilizantes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicol; agentes colorantes tales como FD y C Red No. 3 o FD y C Blue No. 1; y modificadores
25 del pH o tampones tales como ácidos carboxílicos (incluyendo

329
280

el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido láctico y el ácido succínico), diversas sales de ácidos carboxílicos, aminoácidos tales como glicina o alanina, diversas sales de fosfato, sulfato y carbonato tales como fosfato trisódico, bicarbonato sódico o bisulfato potásico, y bases tales como amino glucosa o trietanolamina.

Un aditivo preferido para tales formulaciones es un polímero adicional que aumenta la concentración y que puede actuar como espesante o como agente de suspensión así como aumentar la concentración de Fármaco A en el medio de uso, y que también puede actuar impidiendo o retrasando la precipitación o cristalización del Fármaco A en la solución. Tales aditivos preferidos son hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. En particular, son útiles a este respecto las sales de polímeros con funcionalidad de ácido carboxílico tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa. Tales polímeros pueden añadirse en sus formas salinas o la forma salina puede formarse in situ durante la reconstitución añadiendo una base tal como fosfato trisódico y la forma ácida de tales polímeros.

Los polvos orales ilustrativos para la constitución pueden prepararse combinando las composiciones de la presente invención con un tensoactivo, un solubilizante y un agente

325
7

de suspensión mediante mezcla en seco. Por ejemplo, se combinan 1,2 g de una suspensión de sólidos amorfos que comprende, por ejemplo, un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de HPMCAS-MF, con 0,15 g de monooleato de polietileno 5 20 sorbitano vendido con el nombre Tween 80) y 2,70 g de polietilenglicol 3350. La mezcla de sólidos se constituye como una suspensión mediante la adición de 27,15 g de agua seguido de agitación. Como alternativa, primero puede formarse una solución acuosa con un 0,5% en peso de TWEEN 80 10 y un 9,0% de polietilenglicol 3350 y después añadirse 30 ml de la solución a 1,2 g de dispersión de sólidos amorfos que comprende, por ejemplo, un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de HPMCAS-MF en un vial. El vial tapado después se agita vigorosamente para formar la suspensión y después se 15 administra por vía oral a un mamífero. En algunos casos puede ser deseable añadir de 0,2 a 2,0 g de polímero adicional que aumenta la concentración, tal como HPMCAS-MF, HPMC o CAP, a la formulación para aumentar adicionalmente la concentración de Fármaco A en el medio de uso, y a su vez, la 20 biodisponibilidad del Fármaco A. En algunos casos, también puede ser deseable añadir un ácido o una base a la formulación para retrasar o mejorar la disolución del polímero que aumenta la concentración. Además, a menudo es deseable añadir hasta un 10% en peso de sacarosa o sorbitol 25 como edulcorante o, como alternativa, una cantidad apropiada

326
JH

de un edulcorante artificial tal como aspartamo, así como un agente aromatizante.

Aunque tales formulaciones de suspensión oral generalmente son de liberación inmediata, la liberación del
5 Fármaco A puede retrasarse o sostenerse modificando la formulación, por ejemplo, procesando los ingredientes anteriores para formar gránulos que se disuelven o erosionan lentamente en el medio de uso. Por ejemplo, aumentando el nivel de polímero entérico, tal como HPMCAS, HPMCP, CAP o CAT
10 en los gránulos, la liberación del Fármaco A puede retrasarse de 15 minutos a varias horas. La adición de polímeros insolubles en agua o grasas, ceras, aceites u otros compuestos a los gránulos puede ralentizar adicionalmente la disolución del Fármaco A, con lo que se obtiene una forma de
15 dosificación de liberación sostenida.

Tales gránulos pueden obtenerse por cualquier procedimiento conocido tal como los mencionados anteriormente, por ejemplo, por granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, granulación
20 en lecho fluido, procesamiento de coagulación en estado fundido y compactación con rodillos seguida de trituración. Los ingredientes de liberación retrasada o sostenida pueden mezclarse minuciosamente con los gránulos o añadirse como un recubrimiento.

377
7

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse en forma de cápsulas rellenas con una suspensión fluida o un polvo seco. El polvo puede ser una simple mezcla física de la composición, y los excipientes
5 apropiados o todo o una parte de los ingredientes pueden transformarse en gránulos o perlas por cualquiera de los procedimientos de formación de gránulos mencionados anteriormente. Los ingredientes mezclados generalmente se introducen por procedimientos convencionales en cápsulas de
10 dos partes formadas de cualquier polímero soluble o erosionable en agua farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de materiales para formar las paredes de tales cápsulas la gelatina, almidón, metil celulosa, poli(alcohol vinílico), gelatinas desnaturalizadas, HPMC y HPMCAS. También pueden
15 añadirse cantidades minoritarias de materiales tales como plastificantes, conservantes, agentes opacificantes y colorantes.

Los polvos o gránulos se introducen en una pieza de las cápsulas de dos piezas (el cuerpo), y después se pone en su
20 sitio la segunda pieza, la tapa, para cerrar herméticamente el polvo o los gránulos en la cápsula. En las cápsulas, a menudo se usan ingredientes similares a los descritos anteriormente, con la excepción de que normalmente no se necesitan los agentes espesantes o de suspensión y con
25 frecuencia se añaden deslizantes o lubricantes para ayudar

318
318
318

al relleno y prevenir la aglomeración del contenido de la cápsula. Son ejemplos de deslizantes o lubricantes los ésteres de glicol, las siliconas, el dióxido de silicio, el ácido esteárico, las sales de ácido esteárico (por ejemplo,
5 el estearato de magnesio) y el talco.

Formas de Dosificación de Liberación Controlada

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en muchos tipos de formas de dosificación de liberación controlada, incluyendo las que proporcionan la liberación
10 retrasada y la liberación sostenida de la composición. En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada es una de las formas de liberación inmediata descritas anteriormente, pero recubierta con un recubrimiento adecuado que controla la liberación de la composición desde
15 la forma de dosificación. En otra realización, las formas de dosificación tienen que formularse específicamente para la liberación controlada de la composición. Estas formas de dosificación de liberación controlada se describen más adelante.

20 Formas de Dosificación de Liberación Retrasada

Las composiciones de dosificación de la presente invención también pueden recubrirse con una o más composiciones de recubrimiento sensibles al pH, denominadas comúnmente en la técnica recubrimientos "entéricos" y "cuasi-entéricos", de
25 acuerdo con procedimientos convencionales, para retrasar la

liberación del fármaco. Los polímeros sensibles al pH adecuados incluyen los que son relativamente insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles, disgregables o permeables al pH del intestino delgado y del colon. Tales polímeros sensibles al pH incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalato ácido de carbohidratos, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), otros ftalatos de ésteres de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCP), ftalato de hidroxipropiletilcelulosa (HPECp), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCAS, ftalato de metilcelulosa (MCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAcP), acetato ftalato ácido de polivinilo, CAP sódico, ftalato ácido de almidón, acetato trimelitato de celulosa (CAT), copolímero de estireno y dibutil ftalato de ácido maleico, copolímero de estireno y ácido maleico/poli(acetato ftalato de vinilo), copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de ácido poliacrílico tales como ácido acrílico y copolímeros de éster acrílico, ácido polimetacrílico y ésteres del mismo, copolímeros de ácido poliacrílico y metacrílico, goma laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

Los polímeros sensibles al pH preferidos incluyen goma laca; derivados de ftalato; CAT; derivados de ácido

38

poliacrílico, particularmente copolímeros que comprenden ácido acrílico y al menos un éster de ácido acrílico; poli(metacrilato de metilo) mezclado con copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico; y copolímeros de acetato de vinilo
5 y ácido crotónico.

Un grupo particularmente preferido de polímeros sensibles al pH incluye CAP, PVAcP, HPMCP, HPMCAS, copolímeros acrílicos aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo y osmopolímeros que comprenden ácido
10 acrílico y al menos un éster de ácido acrílico.

Debe indicarse que muchos de los polímeros sensibles al pH también son polímeros que aumentan la concentración y, por lo tanto, pueden usarse tanto para aumentar la biodisponibilidad como para retrasar la liberación del
15 Fármaco A.

Para aplicar el recubrimiento sensible al pH a las composiciones de la presente invención, el polímero sensible al pH primero se disuelve en un disolvente adecuado para formar una solución de recubrimiento. Los disolventes útiles
20 para este objetivo incluyen cetonas, tales como acetona; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico y los diversos isómeros de butanol; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno; agua; y mezclas de estos disolventes. El polímero también puede
25 suspenderse en el disolvente.

La solución de recubrimiento también puede contener uno o más plastificantes tales como polietilenglicoles, citrato de trietilo, propilenglicoles, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, aceite de ricino, triacetina y otros conocidos en la técnica. La solución de recubrimiento también puede contener uno o más emulsionantes, tales como polisorbato-80.

El recubrimiento se realiza de una forma convencional, típicamente mediante inmersión, recubrimiento por pulverización o recubrimiento en recipiente. Cuando se recubren comprimidos o cápsulas que contienen la composición de la presente invención, el recubrimiento preferiblemente se aplica usando una revestidora de recipiente. Cuando se recubren multiparticulados que contienen las composiciones de la presente invención, el recubrimiento preferiblemente se aplica usando una revestidora de lecho fluido. Las composiciones de la presente invención también pueden recubrirse granulando primero la composición usando los procedimientos descritos anteriormente y después recubriendo los gránulos en una revestidora de lecho fluido. Los gránulos recubiertos después pueden incorporarse en las formas de dosificación descritas anteriormente para la liberación inmediata.

Además de los polímeros sensibles al pH indicados anteriormente, los recubrimientos de liberación retrasada pueden constar de una mezcla o combinación de dos o más

382
70

polímeros sensibles al pH o puede constar de una mezcla de uno o más polímeros sensibles al pH y uno o más polímeros no sensibles al pH. La adición de un polímero no sensible al pH al polímero sensible al pH es útil para modular la duración del retraso o la velocidad de liberación del fármaco desde el gránulo, perla o comprimido. Por ejemplo, el retraso puede prolongarse mezclando un polímero insoluble en agua con los polímeros sensibles al pH, mientras que el retraso puede acortarse mezclando un polímero soluble en agua con los polímeros sensibles al pH. Los polímeros solubles en agua no sensibles al pH preferidos incluyen ésteres de celulosa, éteres de celulosa, poliacrilatos, poliamidas, poliésteres y polímeros vinílicos. Los polímeros solubles en agua no sensibles al pH preferidos incluyen celulósicos sustituidos con hidroxialquilo tales como HPC, HEC y HPMC, PVA, PEG, PEO, copolímeros PEG/PPG y poliamidas solubles en agua, polisacáridos y poliacrilatos. En tales recubrimientos pueden incluirse diversos aditivos, incluyendo emulsionantes, plastificantes, tensoactivos, cargas y tampones.

20 Incorporación en la Matriz Erosionable

Las composiciones farmacéuticas de Fármaco A pueden transformarse en una forma de dosificación diseñada específicamente para proporcionar la liberación controlada del Fármaco A por un mecanismo de erosión o difusión, incorporándose a su vez la composición en una matriz

polimérica erosionable. Por matriz "erosionable" se entiende erosionable en agua, hinchable en agua o soluble en agua en el sentido de que es erosionable, hinchable o soluble en un medio acuoso o que requiere la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica suficientemente como para originar la erosión o la disolución. La forma del dispositivo puede ser cualquier forma convencional conocida, incluyendo un comprimido, una cápsula, un caplet, una perla, un multiparticulado, un polvo o combinaciones de los mismos, explicándose todas estas formas con más detalle en la Solicitud de Patente con el Número de Serie 09/495.059, concedida comúnmente y en trámite junto con la presente, presentada el 31 de enero de 2000 y que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional con el Número de Serie 60/119.400, presentada el 10 de febrero de 1999, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento como referencia.

El fármaco puede liberarse en forma de un gel o de una suspensión de sólidos en agua o principalmente como una solución de Fármaco A, dependiendo de si la disolución tiene lugar antes o después de la erosión. Aunque no se desea limitación por ninguna teoría particular de mecanismo de liberación, se cree que la liberación se realiza por uno o más de los siguientes mecanismos: (1) disolución de la composición de Fármaco A en la forma de dosificación antes

384
10/10/10

de la erosión, junto con la difusión desde la forma de dosificación, bien directa o a través de un recubrimiento; (2) disolución de la composición de Fármaco A según se erosiona la matriz, con la liberación principalmente como una solución; o (3) liberación como una suspensión de sólidos según se erosiona la matriz, seguido de disolución en el tracto GI.

Tanto la composición de Fármaco A de la presente invención como el componente de matriz erosionable pueden contener osmágenos, osmopolímeros, agentes para mejorar la solubilidad y excipientes. Además, pueden añadirse características de liberación retrasada o sostenida mediante el recubrimiento de la forma de dosificación con formulaciones de recubrimiento de liberación controlada conocidas en la técnica.

La matriz polimérica erosionable dentro de la cual se incorpora la composición generalmente puede describirse como una serie de excipientes que se mezclan con la composición después de su formación que, cuando entra en contacto con el medio acuoso de uso, absorbe agua y forma un gel hinchado por el agua o "matriz" que retiene la composición. La matriz hinchada por el agua se erosiona, se hincha, se disgrega o se disuelve gradualmente en el medio de uso, controlando de esta forma la liberación del fármaco en el medio de uso. Un ingrediente clave de esta matriz hinchada por el agua es el

38
12

polímero soluble, erosionable o hinchable en agua que generalmente puede describirse como un osmopolímero, un hidrogel o un polímero hinchable en agua. Tales polímeros pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Pueden ser
5 homopolímeros o copolímeros. Pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido.

Tales materiales incluyen polisacáridos que se producen de forma natural, tales como quitina, quitosana, dextrano y
10 pululano; agar; goma de agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarrobilla, goma de tragacanto, carrageninas, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos
15 tales como alginato amónico, alginato sódico, potásico o cálcico, alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno y celulósicos.

Una clase preferida de celulósicos para la matriz erosionable comprende celulósicos solubles en agua y
20 erosionables en agua tales como etil celulosa (EC), metil etil celulosa (MEC), carboxi metil celulosa (CMC), carboxi metil etil celulosa (CMEC), hidroxil etil celulosa (HEC), hidroxil propil celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), CAB, CAP, CAT, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT y etilhidroxil

386
29265

etilcelulosa (EHEC). Una clase particularmente preferida de tales celulósicos comprende diversas calidades de HPMC de baja viscosidad ($PM \leq 50.000$ daltons) y de alta viscosidad ($PM \geq 50.000$ daltons). Los polímeros de HPMC de baja viscosidad disponibles en el mercado incluyen las series de Dow METHOCEL™ E5, E15LV, E50LV y K100LY, mientras que los polímeros de HPMC de alta viscosidad incluyen E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M; en este grupo son especialmente preferidas las series METHOCEL™ K. Otros tipos disponibles en el mercado de HPMC incluyen las series Shinetsu METOLOSE 90SH.

Otra clase útil de materiales de matriz erosionables comprende polioxámeros, incluyendo poli(óxido de etileno) (PEO), poli(óxido de propileno) (PPO), PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, y copolímeros en bloque y aleatorios de óxido de etileno y de óxido de propileno. Son ejemplos de calidades comerciales de tales materiales los polioxámeros vendidos por la BASF Corporation of Parsippany, New Jersey, con los nombres comerciales LUTROL y PLURONIC; y los polietilenglicoles y poli(óxidos de etileno) vendidos con los nombres POLYOX y MACROGEL. Una familia de polímeros particularmente útiles en esta clase son los polioxietilenos que tienen un PM medio que varía de 50.000 a 6.000.000 daltons vendido con el nombre POLYOX por Union Carbide of Danbury, Connecticut.

Otros materiales útiles como material de matriz

erosionable incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli (acetato de vinilo), ésteres de ácidos grasos de glicerol, poliacrilamida, poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido
5 etacrílico y metacrílico (EUDRAGIT™) y otros derivados de ácido acrílico tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de
10 (trimetilaminoetilo).

El polímero de matriz erosionable puede contener una amplia diversidad de los tipos de aditivos y excipientes conocidos en las técnicas farmacéuticas y discutidos anteriormente, incluyendo osmopolímeros, osmágenos, agentes
15 para mejorar la solubilidad o retrasar la solubilidad y excipientes que promueven la estabilidad o el procesamiento de la forma de dosificación. La matriz erosionable también puede recubrirse con uno o más recubrimientos sensibles al pH, "entéricos" o "cuasi-entéricos", de los tipos discutidos
20 anteriormente para retrasar la liberación del Fármaco A.

Liberación Controlada Por Extrusión

Pueden formarse formas de dosificación de liberación controlada por "extrusión" de las composiciones de Fármaco A de la presente invención, teniendo dichas formas dos
25 componentes: (1) un núcleo que contiene un agente osmótico

388
307

y composición de Fármaco A; y (2) un recubrimiento que no se disuelve y no se erosiona y que rodea al núcleo, controlando el recubrimiento la entrada de agua en el núcleo desde un medio acuoso de uso para provocar la liberación del fármaco
5 por extrusión de algunos o todos los núcleos en el medio de uso, como se explica con más detalle en la Solicitud de Patente con el Número de Serie 09/495.061 concedida comúnmente y en trámite junto con la presente, presentada el 31 de enero de 2000 y que reivindica la prioridad de la
10 Solicitud Provisional con el Número de Serie 60/119.406, presentada el 10 de febrero de 1999, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento como referencia.

Tales formas de dosificación están diseñadas específicamente para proporcionar la liberación controlada
15 del Fármaco A por un mecanismo de extrusión. El término "extrusión", cuando se refiere a un mecanismo de liberación de fármaco, pretende expresar una expulsión o salida forzada de parte o todo el núcleo a través de al menos un orificio de liberación, o por erosión de la masa del dispositivo. Por
20 "al menos un orificio de liberación" se entiende uno o más agujeros, hendiduras, vías de paso, canales o poros que pueden variar en tamaño de 10 a más de 5000 μm de diámetro, que permiten la liberación del fármaco desde la forma de dosificación. El fármaco se suministra principalmente por la
25 extrusión de una suspensión de sólidos en agua. Sin embargo,

389
25
9

dependiendo de si la disolución tiene lugar en el núcleo, una porción de Fármaco A puede liberarse como una solución de Fármaco A.

La forma del dispositivo puede ser cualquier forma
5 convencional, incluyendo un comprimido, una cápsula, un caplet, una perla, un multiparticulado, polvos para suspensión, envases de dosificación unitaria o combinaciones de los mismos. El Fármaco A se libera en el medio de uso, tal como el tracto gastro-intestinal (GI), como resultado de la
10 entrada de agua en el núcleo y la extrusión resultante de una solución o suspensión acuosa de Fármaco A a través de uno o más orificios o poros de liberación presentes en el recubrimiento.

El núcleo de tal forma de dosificación de liberación por
15 extrusión comprende una composición de Fármaco A de la invención y un agente osmótico, tal como uno o más osmógenos y/o osmopolímeros, y opcionalmente contiene agentes para mejorar la solubilidad y excipientes. El recubrimiento preferiblemente es polimérico, es permeable al agua, tiene
20 al menos un orificio de liberación y no se disuelve o erosiona en el medio de uso.

Como alternativa, el núcleo puede comprender sólo una forma amorfa de Fármaco A, estando recubierto el núcleo con el recubrimiento no erosionable que lleva el orificio o los
25 orificios de liberación, y después se recubre adicionalmente

390
3/6/3

con todo parte del polímero que aumenta la concentración.

Por "agente osmótico" se entiende cualquier agente que crea una fuerza motriz para el transporte de agua desde el medio de uso al núcleo del dispositivo. Son ejemplos de
5 agentes osmóticos polímeros hidrófilos hinchables en agua y osmógenos (u osmágenos). Así pues, el núcleo puede incluir polímeros hidrófilos hinchables en agua, tanto iónicos como no iónicos, denominados a menudo "osmopolímeros" e "hidrogeles".

10 La cantidad de polímeros hidrófilos hinchables en agua presentes en el núcleo puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 80% en peso, preferiblemente de un 10 a un 50% en peso. Los materiales ejemplares incluyen polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos
15 tales como alginato cálcico, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), PVP y PVP reticulado, PVA, copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros
20 hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenina, HEC, HPC, HPMC, CMC y CEC, alginato sódico, policarbofilo, gelatina, goma xantana y almidón glicolato sódico.

25 Otros materiales útiles como agentes osmóticos incluyen

341
247C

hidrogeles que comprenden redes de interpenetración de polímeros que pueden formarse mediante polimerización por adición o por condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos tales como los
5 que se acaban de mencionar. Los polímeros preferidos para uso como polímeros hidrófilos hinchables en agua incluyen PEO, PEG, PVP, croscarmelosa sódica, HPMC, almidón glicolato sódico, ácido poliacrílico y versiones reticuladas de los mismos. En una realización de la invención, el agente
10 osmótico y el polímero que aumenta la concentración presentes en la composición de Fármaco A pueden comprender el mismo material polimérico.

El núcleo también puede contener solutos osmóticamente eficaces. Por "solutos osmóticamente eficaces" se entiende
15 cualquier compuesto soluble en agua que se denomina comúnmente en las técnicas farmacéuticas "osmógeno" u "osmagente". La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede variar de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 70% en peso, preferiblemente de un 10 a un 50% en peso. Las
20 clases típicas de osmógenos adecuados son ácidos orgánicos solubles en agua, sales y azúcares que son capaces de absorber agua y, por lo tanto, de producir un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen sulfato
25 de magnesio, cloruro de magnesio, 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, ácido cítrico, ácido succínico
5 y mezclas de los mismos. Los osmógenos particularmente preferidos son la glucosa, la lactosa, la sacarosa, el manitol, el xilitol y el cloruro sódico.

Las limitaciones esenciales del recubrimiento para el dispositivo de liberación por extrusión son que debe ser
10 permeable al agua, debe tener una alta resistencia, debe poderse fabricar fácilmente, debe tener al menos un orificio para la liberación del fármaco y no debe disolverse ni erosionarse durante la liberación de la formulación de fármaco. El objetivo a conseguir con tal dispositivo de
15 liberación por extrusión es liberar, de una forma sustancialmente completa, el Fármaco A a través de los orificios o poros de liberación en oposición a la liberación por infiltración a través del propio material de recubrimiento.

20 Los recubrimientos pueden ser densos, microporosos o "asimétricos", teniendo estos últimos una región densa soportada por una región porosa espesa, tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220. Cuando el recubrimiento es denso, se compone de
25 un material permeable al agua. Cuando el recubrimiento es

393
Jag

poroso, puede estar compuesto por un material permeable al agua o impermeable al agua. Cuando el recubrimiento se compone de un material poroso impermeable al agua, el agua pasa a través de los poros del recubrimiento como un líquido
5 o en forma de vapor.

Los ejemplos de dispositivos osmóticos que utilizan tales recubrimientos densos incluyen los de las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.995.631 y 3.845.770, cuyas descripciones referentes a recubrimientos densos se
10 incorporan en este documento como referencia. Tales recubrimientos densos son permeables al fluido externo, tal como el agua, y pueden estar compuestos de cualquiera de los materiales mencionados en estas patentes, así como de otros polímeros permeables al agua conocidos en la técnica.

15 Las membranas también pueden ser porosas, como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.654.005 y 5.458.887, o incluso pueden formarse a partir de polímeros resistentes al agua. La Patente de Estados Unidos No. 5.120.548 describe otro procedimiento adecuado para formar
20 recubrimientos a partir de una mezcla de un polímero insoluble en agua y un aditivo soluble en agua y lixiviable, cuyas descripciones pertinentes se incorporan en este documento como referencia. Las membranas porosas también pueden formarse mediante la adición de formadores de poros
25 como se describe en la Patente de Estados Unidos No.

394
28
5

4.612.008, cuyas descripciones pertinentes se incorporan en este documento como referencia.

Además, pueden formarse recubrimientos permeables al vapor a partir de materiales extremadamente hidrófobos tales como polietileno o poli(fluoruro de vinilideno) que, cuando son densos, son esencialmente impermeables al agua, siempre que tales recubrimientos sean porosos. Tales recubrimientos se describen en la Patente de Estados Unidos No. 5.789.119, cuya descripción pertinente se incorpora en este documento como referencia. Se describen procedimientos para formar tales recubrimientos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.247.498, 4.490.431 y 4.744.906, cuyas descripciones también se incorporan en este documento como referencia.

Los materiales útiles para formar el recubrimiento incluyen diversas calidades de derivados acrílicos, vinílicos, éteres, poliamidas, poliésteres y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a los valores de pH fisiológicamente relevantes, o que son susceptibles de volverse insolubles en agua mediante alteraciones químicas tales como la reticulación.

Los ejemplos específicos de polímeros adecuados (o versiones reticuladas) útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato

395
181

de CA (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metil carbamato de CA, succinato de CA, trimelitato de CA (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etil carbonato de CA, cloroacetato de CA, etil oxalato de CA, metil sulfonato de CA, butil sulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de agar, y triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobilla, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMACT, poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos), y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitina, quitosana, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

Una composición de recubrimiento preferida comprende un polímero celulósico, en particular éteres de celulosa, ésteres de celulosa y éster-éteres de celulosa, es decir, derivados celulósicos que tienen una mezcla de sustituyentes éster y éter, tales como HPMCP.

Otra clase preferida de materiales de recubrimiento son poli(ácidos y ésteres acrílicos), poli(ácidos y ésteres metacrílicos) y copolímeros de los mismos.

Los polímeros particularmente adecuados incluyen acetato

396
502

de celulosa, acetato butirato de celulosa y etilcelulosa. Una serie particularmente preferida de polímeros son los acetatos de celulosa que tienen contenidos de acetilo del 25 al 42%. Un polímero preferido es CA que tiene un contenido de acetilo del 39,8% y, específicamente, CA 398-10, fabricado por Eastman of Kingsport, Tennessee, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 40.000 daltons. Otro CA preferido que tiene un contenido de acetilo del 39,8% es CA de alto peso molecular, que tiene un peso molecular medio mayor de aproximadamente 45.000 y, específicamente, CA 398-30 (Eastman), del que se ha informado que tiene un peso molecular medio de 50.000 daltons. El CA de alto peso molecular proporciona una mayor resistencia del recubrimiento, que permite aplicar recubrimientos más finos y, por lo tanto, conseguir una mayor permeabilidad.

El recubrimiento se realiza de una forma convencional formando primero una solución de recubrimiento y después aplicando el recubrimiento mediante inmersión, recubrimiento en lecho fluido o preferiblemente recubrimiento en recipiente. Para conseguir esto, se forma una solución de recubrimiento que comprende el polímero de recubrimiento y un disolvente. Los disolventes típicos útiles con los polímeros celulósicos indicados anteriormente incluyen acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil

399
DA

propil cetona, éter monoetílico de etilenglicol, acetato monoetílico de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglime y
5 mezclas de los mismos. Un disolvente particularmente preferido es la acetona. La solución de recubrimiento típicamente contendrá de un 3 a un 15% en peso del polímero, preferiblemente de un 5 a un 10% en peso y, más preferiblemente, de un 7 a un 10% en peso.

- 10 La solución de recubrimiento también puede comprender agentes para formar poros, no disolventes (definidos más adelante) o plastificantes en cualquier cantidad, siempre que el polímero permanezca sustancialmente soluble en las condiciones usadas para formar el recubrimiento y siempre que
15 el recubrimiento permanezca permeable al agua y tenga una resistencia suficiente. Se describen agentes para formar poros y su uso en la fabricación de recubrimientos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones pertinentes se incorporan en este documento.
- 20 El término "formador de poros", como se usa en este documento, se refiere a un material añadido a la solución de recubrimiento que tiene una volatilidad baja o nula con respecto al disolvente, de tal forma que permanece como parte del recubrimiento después del proceso de recubrimiento, pero
25 que es suficientemente hinchable en agua o soluble en agua

como para proporcionar en el medio de uso acuoso un canal relleno de agua o hinchado por agua o "poro" que permite el paso del agua aumentando de esta forma la permeabilidad al agua del recubrimiento. Los formadores de poros adecuados
5 incluyen polietilenglicol (PEG), PVP, PEO, HEC, HPMC y otros celulósicos no acuosos, ésteres de acrilato y metacrilato solubles en agua, ácido poliacrílico y diversos copolímeros y mezclas de estos polímeros solubles en agua o hinchables en agua.

10 Por "no disolvente" se entiende 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
15 impartir porosidad al recubrimiento resultante. Como se describe más adelante, los recubrimientos porosos tienen una mayor permeabilidad al agua que un peso equivalente de un recubrimiento de la misma composición que no es poroso. Esta porosidad, cuando los poros están rellenos de gas, caso que
20 es típico cuando el no disolvente es volátil, se indica por una reducción de la densidad del recubrimiento (masa/volumen). Aunque no se desea limitación por ningún mecanismo particular de formación de poros, generalmente se cree que la adición de un no disolvente imparte porosidad al
25 recubrimiento durante la evaporación del disolvente que hace

que la solución de recubrimiento experimente una separación de fases líquido-líquido antes de la solidificación. Como se describe más adelante para el caso del uso de agua como no disolvente en una solución de acetato de celulosa en acetona, la conveniencia y cantidad de un material candidato particular para uso como un no disolvente puede evaluarse añadiendo progresivamente el no disolvente candidato a la solución de recubrimiento hasta que se vuelva turbia. Si esto no ocurre a ningún nivel de adición de hasta un 50% en peso de la solución de recubrimiento, generalmente el candidato no es apropiado para uso como un no disolvente. Cuando se observa enturbiamiento, momento denominado "punto de enturbiamiento", un nivel apropiado de no disolvente para conseguir una porosidad máxima es la cantidad justo por debajo de la que produce el punto de enturbiamiento. Cuando se desean porosidades menores, la cantidad de no disolvente puede reducirse a un nivel tan bajo como se desee. Se ha descubierto que pueden obtenerse recubrimientos adecuados cuando la concentración de no disolvente en la solución de recubrimiento es mayor de aproximadamente un 20% de la concentración de no disolvente que produce el punto de enturbiamiento.

Los no disolventes adecuados son cualquier material que tenga una solubilidad apreciable en el disolvente y que reduzca la solubilidad del polímero de recubrimiento en el

400
1/21/11

disolvente. El no disolvente preferido depende del disolvente y del polímero de recubrimiento elegido. Si se usa un disolvente de recubrimiento polar volátil tal como acetona o metil etil cetona, los no disolventes adecuados incluyen
5 agua, glicerol, etilenglicol y sus oligómeros de bajo peso molecular (por ejemplo, menores de aproximadamente 1.000 daltons), propilenglicol y sus oligómeros de bajo peso molecular (por ejemplo, menos de aproximadamente 1.000 daltons), alcoholes C₁ a C₄ tales como metanol o etanol,
10 acetato de etilo, acetonitrilo y similares.

En general, para maximizar su efecto (por ejemplo, la formación de poros), el no disolvente debe tener una volatilidad similar o menor que el disolvente de la solución de recubrimiento, de tal forma que, durante la evaporación
15 inicial del disolvente en el proceso de recubrimiento, quede suficiente no disolvente como para que se produzca la separación de fases. En muchos casos, cuando se usa un disolvente para la solución de recubrimiento tal como acetona, el agua es un no disolvente adecuado. Para
20 soluciones de acetona que comprenden un 7% en peso de CA y un 3% en peso de PEG, el punto de enturbiamiento a temperatura ambiente es de aproximadamente un 23% en peso de agua. Así pues, la porosidad, y a su vez la permeabilidad al agua (que aumenta al aumentar la porosidad) pueden
25 controlarse variando la concentración de agua hasta un punto

40/1
10/1

próximo al punto de enturbiamiento. Para soluciones de acetona que comprenden CA y PEG con una concentración total de aproximadamente un 10% en peso, se desea que la solución de recubrimiento contenga al menos un 4% en peso de agua para
5 obtener un recubrimiento adecuado. Cuando se desea una porosidad mayor y, por lo tanto, una mayor permeabilidad al agua (para obtener una velocidad de liberación más rápida), la solución de recubrimiento debe contener al menos aproximadamente un 15% en peso de agua.

10 En una realización de la invención, la solución de recubrimiento es homogénea, ya que cuando se mezclan el polímero, el disolvente y cualquier formador de poros o no disolvente, la solución comprende una sola fase. Típicamente, una solución homogénea será transparente y no será turbia
15 como se ha discutido anteriormente.

Cuando se usa CA 398-10, son relaciones de peso de solución de recubrimiento ilustrativas de CA:PEG 3350:agua 7:3:5, 8:2:5 y 9:1:5, constituyendo el resto de la solución un disolvente tal como acetona. Así pues, por ejemplo, en una
20 solución que tiene una relación de pesos de CA:PEG 3350:agua de 7:3:5, el CA constituye un 7% en peso de la solución, el PEG 3350 constituye un 3% en peso de la solución, el agua constituye un 5% en peso de la solución y la acetona constituye el 85% en peso restante.

25 El recubrimiento puede incluir opcionalmente un

42
104

plastificante. Un plastificante generalmente hincha el polímero de recubrimiento de tal forma que se reduce la temperatura de transición vítrea del polímero, se aumenta su flexibilidad y su tenacidad y se altera su permeabilidad.

5 Cuando el plastificante es hidrófilo, tal como polietilenglicol, generalmente se aumenta la permeabilidad al agua del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrófobo, tal como ftalato de dietilo o sebacato de dibutilo, generalmente se reduce la permeabilidad al agua del
10 recubrimiento.

Debe indicarse que los aditivos pueden actuar en más de una forma cuando se añaden a la solución de recubrimiento. Por ejemplo, el PEG puede funcionar como plastificante a bajos niveles, mientras que a niveles mayores puede formar
15 una fase separada y actuar como formador de poros. Además, cuando se añade un no disolvente, el PEG también puede facilitar la formación de poros repartiéndose en la fase rica en no disolvente una vez que se ha producido la separación de fases líquido-líquido.

20 El peso del recubrimiento alrededor del núcleo depende de la composición y de la porosidad del recubrimiento, de la relación entre superficie y volumen de la forma de dosificación y de la velocidad de liberación del fármaco deseada, pero generalmente debe estar presente en una
25 cantidad que varía de aproximadamente un 3 a un 30% en peso,

103

preferiblemente de un 8 a un 25% en peso, con respecto al peso del núcleo no recubierto. Sin embargo, generalmente se prefiere un peso de recubrimiento de al menos aproximadamente un 8% en peso para asegurar una resistencia suficiente como
5 para conseguir un rendimiento fiable y, más preferiblemente, un recubrimiento mayor de aproximadamente un 13% en peso.

Aunque los recubrimientos porosos basados en CA, PEG y agua producen resultados excelentes, pueden usarse otros materiales farmacéuticamente aceptables siempre que el
10 recubrimiento tenga la combinación requerida de alta permeabilidad al agua, alta resistencia y facilidad de fabricación. Además, tales recubrimientos pueden ser densos, o asimétricos, teniendo una o más capas densas y una o más capas porosas, como se describe en las Patentes de Estados
15 Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220.

El recubrimiento también debe contener al menos un orificio de liberación en comunicación con el interior y el exterior del recubrimiento para permitir la liberación de la composición que contiene el fármaco al exterior de la forma
20 de dosificación. El orificio de liberación puede variar en tamaño desde aproximadamente el tamaño de las partículas del fármaco, pudiendo ser tan pequeño, por lo tanto, como de 10 a 100 μm de diámetro, denominándose poro, hasta aproximadamente 5.000 micrómetros de diámetro. La forma del
25 orificio puede ser sustancialmente circular, puede tener la

404
S
11

forma de una hendidura o puede tener otra forma conveniente para facilitar la fabricación y el procesamiento. El o los orificios pueden formarse por medios mecánicos o térmicos después del recubrimiento, o con un haz de luz (por ejemplo, un láser), un haz de partículas u otra fuente de alta energía, o pueden formarse *in situ* rompiendo una pequeña porción del recubrimiento. Tal ruptura puede controlarse incorporando intencionadamente una porción débil relativamente pequeña en el recubrimiento. Los orificios de liberación también pueden formarse *in situ* por erosión de una zona del material soluble en agua o por ruptura de una porción más fina del recubrimiento sobre una indentación en el núcleo. Los orificios de liberación pueden formarse recubriendo el núcleo de tal forma que permanezcan sin recubrir una o más regiones pequeñas. Además, el orificio de liberación puede constar de un gran número de agujeros o poros que pueden formarse durante el recubrimiento, como ocurre en el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas descripciones se incorporan como referencia. Cuando las vías de liberación y son poros puede haber una multitud de tales poros que varían en tamaño de 10 μm a más de 100 μm . Durante la operación, uno o más de tales poros puede aumentar de tamaño por la influencia de la presión hidrostática generada durante la

405
E

operación. El número de orificios de liberación puede variar de 1 a 10 o más. En conjunto, la superficie específica total de núcleo expuesta por los orificios de liberación es menor del 5% y, más típicamente, menor del 1%.

5 Una realización preferida de dispositivos de liberación osmótica consta de una capa de Fármaco A que contiene una de las composiciones farmacéuticas de la presente invención y una capa dilatadora que comprende un polímero hinchable en agua, con un recubrimiento que rodea al fármaco y a la capa
10 dilatadora, como se indica en la Solicitud Provisional con el Número de Serie 60/171.968, concedida comúnmente y presentada el 23 de diciembre de 1999, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. Cada capa puede contener otros excipientes tales como adyuvantes para la
15 formación de comprimidos, osmágenos, tensoactivos, polímeros solubles en agua y polímeros hinchables en agua.

 Cuando se pone en un medio acuoso, el comprimido absorbe agua a través de la membrana, haciendo que la composición forme una composición acuosa dispensable y haciendo que la
20 capa de hidrogel/dilatadora se expanda y empuje a la composición que contiene Fármaco A, forzando la salida de la composición por el orificio de liberación. La composición puede hincharse, ayudando a forzar la salida del Fármaco A por el orificio de liberación. El Fármaco A puede liberarse
25 desde este tipo de sistema de liberación disuelto o disperso

406
17/15

en la composición que se expulsa por el orificio de liberación.

La velocidad de liberación del fármaco se controla por factores tales como la permeabilidad y el espesor del recubrimiento, la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco, el grado de hidrofilia de la capa de hidrogel/dilatadora y la superficie específica del dispositivo. Los especialistas en la técnica apreciarán que aumentando el espesor del recubrimiento se reducirá la velocidad de liberación, mientras que cualquiera de los siguientes casos aumentará la velocidad de liberación: el aumento de la permeabilidad del recubrimiento, el aumento de la hidrofilia de la capa de hidrogel, el aumento de la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco; o el aumento de la superficie específica del dispositivo.

Los ejemplos de materiales útiles para formar la composición farmacéutica que contiene Fármaco A, además de la propia composición farmacéutica, incluyen HPMC, PEO y PVP y otros vehículos farmacéuticamente aceptables. Además, pueden añadirse osmógenos tales como azúcares o sales, especialmente sacarosa, lactosa, sacarosa, manitol o cloruro sódico. Los materiales que son útiles para formar la capa de hidrogel/dilatadora incluyen CMC sódica, PEO, poli(ácido acrílico), poli(acrilato sódico), almidón glicolato sódico, PVP, PVP reticulado y otros materiales hidrófilos de alto

407
2/1/93

peso molecular. Son particularmente útiles los polímeros PEO que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 7.500.000 daltons.

En el caso de una geometría de bicapa, los orificios de liberación o las vías de paso pueden localizarse en el lado del comprimido que contiene la composición de fármaco, o pueden estar a ambos lados del comprimido o incluso en el borde del comprimido para conectar tanto la capa de fármaco como la capa dilatadora con el exterior del dispositivo. Las vías de paso de salida pueden producirse por medios mecánicos, por perforación con láser o creando una región difícil de recubrir en el comprimido mediante el uso de una herramienta especial durante la compresión del comprimido o por otros medios. La velocidad de liberación del Fármaco A desde el dispositivo puede optimizarse para proporcionar un perfil de liberación del fármaco para un efecto terapéutico óptimo.

Otra realización de formas de dosificación osmóticas de liberación sostenida de la invención incluye multiparticulados que contienen Fármaco A recubiertos con una membrana permeable al agua; el polímero puede ser denso, poroso o asimétrico como se ha descrito anteriormente. Tales multiparticulados se preparan, por ejemplo, mediante coagulación en estado fundido desde un disco giratorio, mediante extrusión/esferonización o granulación en lecho

108
7/14

fluido, o mediante el recubrimiento de semillas sin par con una mezcla de fármaco y un polímero soluble en agua, como se ha descrito anteriormente. Los multiparticulados que contienen Fármaco A después se recubren por pulverización con
5 una solución de un polímero en una mezcla de un disolvente y, dependiendo del tipo de recubrimiento deseado, pueden contener un no disolvente como se ha descrito anteriormente. Esta operación de recubrimiento por pulverización preferiblemente se realiza en un aparato de recubrimiento de
10 lecho fluido, por ejemplo, una revestidora de lecho fluido Glatt GPCG-5 (Glatt Air, Ramsey, New Jersey). El polímero usado para formar la membrana semipermeable se elige como se ha descrito anteriormente.

El Fármaco A se libera principalmente de tales
15 multiparticulados después de la ruptura del recubrimiento y, después de la ruptura, tal liberación puede ser gradual o relativamente brusca. Cuando la colección de perlas tiene una composición variable, la composición puede elegirse de tal forma que las perlas se rompan a diversos tiempos después de
20 la ingestión, ocasionando una liberación total de fármaco sostenida durante un período deseado.

Las cápsulas de extrusión pueden obtenerse usando los mismos componentes o componentes similares a los descritos anteriormente para los comprimidos osmóticos o
25 multiparticulados. La envuelta de la cápsula o una porción

2091
Z

de la envuelta de la cápsula puede ser semipermeable y estar hecha de los materiales descritos anteriormente. La cápsula después puede rellenarse con un polvo o líquido que consta de la composición que contiene el Fármaco A, excipientes que
5 absorben agua para proporcionar potencial osmótico y/o un polímero hinchable en agua que opcionalmente solubiliza a los excipientes. El núcleo de la cápsula también puede fabricarse de tal forma que tenga una composición de bicapa o multicapa análoga a la geometría de bicapa descrita anteriormente.

10 Para cualquiera de las formas de dosificación de liberación controlada o sostenida mencionadas anteriormente, la forma de dosificación puede comprender además una capa de liberación inmediata de Fármaco A o un fármaco diferente en una forma cristalina, amorfa o de dispersión.

15 Serán evidentes otras características y realizaciones de la invención a partir de los siguientes ejemplos que se proporcionan para ilustrar la invención en lugar de para limitar su alcance.

Ejemplo 1

20 Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de polímero, mezclando primero el Fármaco A en el disolvente acetona junto con una calidad "MF" del polímero celulósico HPMCAS en polvo fino (AQUOT-MF, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japón) para
25 formar una solución. La solución comprendía un 1,25% en peso

410
116

de Fármaco A, un 3,75% en peso de HPMCAS y un 95% en peso de acetona. Esta solución después se secó por pulverización dirigiendo una pulverización a través de una boquilla de pulverización de mezcla externa de dos fluidos a 2,6 bares, a una velocidad de alimentación de 175 a 180 g/min en una cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización NIRO XO, mantenida a una temperatura de 180°C en la entrada y de 69°C en la salida.

La dispersión de sólidos amorfos resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg extendiendo las partículas secadas por pulverización sobre bandejas revestidas de polietileno a una profundidad de poco menos de 1 cm y después secándolas a 40°C durante 8 horas.

15 Ejemplo 2

Se preparó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 1, con la excepción de que la dispersión se preparó con un secador por pulverización NIRO PSD-1 usando los mismos parámetros de operación que en el Ejemplo 1 y la dispersión contenía un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF y la solución de pulverización comprendía un 1,25% en peso de Fármaco A, un 1,25% en peso de HPMCAS-MF y un 97,5% en peso de acetona.

Ejemplos 3 a 7

25 Se prepararon dispersiones de sólidos amorfos siguiendo

all
1/11

el procedimiento del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó un secador por pulverización "mini" y los polímeros usados para las dispersiones fueron HPMC, PVP, CAP, CAT y HP MCP respectivamente. El secador por pulverización "mini" constaba de un atomizador en la parte superior de un tubo de acero inoxidable orientado verticalmente. El atomizador era una boquilla de dos fluidos (Spraying Systems Co., grifo de fluido 1650 y grifo de aire 64), donde el gas de atomización era nitrógeno suministrado a la boquilla a 100°C y a un flujo de 15 g/minuto y la solución de ensayo a secar por pulverización se suministró a la boquilla a temperatura ambiente y con un caudal de 1 g/min usando una bomba de jeringa. En el extremo inferior del tubo se aplicó papel de filtro con un tamiz de soporte para recoger el material sólido secado por pulverización y permitir que saliera el nitrógeno y el disolvente evaporado.

Ejemplo 8

Se formó una dispersión de sólidos amorfos que contenía un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF en acetona mediante roto-evaporación de la solución de Fármaco A/HPMCAS-MF a sequedad. La solución constaba de un 7,5% de Fármaco A, un 7,5% de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% de agua. La dispersión se puso al vacío durante 20 horas y después se almacenó en un desecador.

Ejemplo 9

412
215
715

Se formó una dispersión de sólidos amorfos mediante la trituración de un 50% en peso de Fármaco A con un 50% en peso de HPMCAS-MF mediante mezcla en seco de 3,6 mg de Fármaco A amorfo con 3,6 mg de HPMCAS-MF en un mezclador vorticial 5 durante 1 minuto.

Ejemplo 10

Una solución que comprendía un 2,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF y un 90% en peso de disolvente (5% en peso de agua en acetona) se aplicó por 10 pulverización sobre perlas sin par de azúcar NU-CORE que tenían una malla de 45/60, dando como resultado un recubrimiento de una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y HPMCAS sobre las perlas. Un análisis demostró que las perlas recubiertas tenían un 3,9% en peso de Fármaco A.

15 Ejemplo 11

Se preparó una solución que comprendía un 7,5% en peso de HPMCAS-MF disuelto en un 92,5% en peso de disolvente (5% en peso de agua en acetona) y se aplicó por pulverización sobre perlas NU-CORE que tenían una malla de 45/60, dando 20 como resultado un recubrimiento fino de la HPMCAS-MF sobre la superficie de las perlas.

Se formaron controles 1 y 2 que comprendían 3,6 mg de Fármaco A cristalino y una cantidad igual de Fármaco A amorfo no disperso, respectivamente.

25 Ejemplo 12

413
115

Disolución del Fármaco *In Vitro*

Las composiciones de los Ejemplos 1-9 y los Controles 1 y 2 se evaluaron mediante ensayos de disolución *in vitro* con un método de microcentrifugación, usando una dosis de 5 2000 $\mu\text{gA/ml}$ de cada una de las dispersiones y controles en tubos de microcentrífuga. El término " μgA " se refiere al peso en microgramos de Fármaco A activo. Todos los tubos se pusieron en un baño de sonicación a 37°C y se añadieron 1,8 ml de solución tamponada con fosfato (PBS), comprendiendo la 10 solución PBS NaH_2PO_4 20 mM, KH_2PO_4 47 mM, NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 7,5 y que tenía una presión osmótica de 290 mOsm/kg. Las muestras se mezclaron usando un mezclador vorticial durante aproximadamente 60 segundos y después se microcentrifugaron a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. A 15 continuación, se extrajeron muestras de la solución sobrenadante resultante para cada tubo, se diluyeron a 1:6 en volumen con metanol y después se analizaron por HPLC. Los contenidos de los tubos después se mezclaron en el mezclador vorticial y se dejaron en reposo a 37°C hasta que se tomó la 20 siguiente muestra. Se recogieron muestras a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Los resultados de tales ensayos de disolución se muestran en la Tabla 1.

El comportamiento de las perlas recubiertas por pulverización del Ejemplo 10 se ensayó usando el mismo 25 procedimiento de microcentrifugación, con la excepción de que

414
1972/6

se añadieron 2,5 g de las perlas recubiertas a 50 ml de solución PBS, obteniéndose una dosis de 2000 μ gA/ml. Los resultados de estos ensayos de disolución también se muestran en la Tabla 1.

5 También se realizó un ensayo de disolución de microcentrífuga mezclando muestras de las perlas recubiertas del Ejemplo 11 con 100 mg de Fármaco A amorfo en 50 ml de solución PBS para producir una dosis de 2000 μ gA/ml. Los resultados de estos ensayos de disolución también se muestran
10 en la Tabla 1.

En el caso de los Controles 1 y 2, los ensayos de disolución *in vitro* también se realizaron usando el mismo procedimiento de microcentrífuga, con la excepción de que se usaron 3,6 mg de Fármaco A cristalino y amorfo,
15 respectivamente, dando como resultado una dosis de 2000 μ gA/ml. Los resultados de los ensayos de disolución se muestran en la Tabla 1.

415
172

Tabla 1

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
1	0	0	0
	4	635	1.300
	10	644	5.100
	20	711	11.900
	40	769	26.700
	90	844	67.000
	1200	1290	1.251.400
2	0	0	0
	4	601	1.200
	10	625	4.900
	20	653	11.300
	40	624	24.000
	90	693	57.000
	1200	548	745.700
3	0	0	0
	3	544	1.100
	10	558	4.400
	20	558	10.000
	40	552	21.100
	90	565	49.300
	1200	397	582.900
4	0	0	0
	3	526	1.100
	10	637	4.500
	20	649	11.000
	40	651	24.000
	90	688	57.800
	1200	409	666.300
5	0	0	0
	3	2066	4.100
	10	2035	16.400
	20	2075	37.000
	40	1965	77.400
	90	1845	172.600
	1200	255	1.338.100
6	0	0	0
	3	2040	4.100
	10	1777	15.500
	20	1704	32.900
	40	1483	64.800
	90	427	113.400
	1200	257	492.200

416
1/20

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
7	0	0	0
	3	1036	2.100
	10	1277	9.000
	20	1246	21.600
	40	1217	46.300
	90	503	89.900
	1200	350	562.700
8	0	0	0
	4	134	270
	10	197	1.300
	20	248	3.500
	40	308	9.000
	90	378	26.200
	1200	591	564.000
9	0	0	0
	4	929	1.900
	10	927	7.400
	20	932	16.700
	40	980	35.800
	90	957	84.300
	1200	720	1.015.000
10	0	0	0
	4	412	800
	10	491	3.500
	20	523	8.600
	40	561	19.400
	90	617	48.900
	180	752	110.500
	1200	967	926.000
11	0	0	0
	4	797	1.600
	10	1047	7.100
	20	1292	18.800
	40	1523	47.000
	90	1653	126.400
	180	1724	278.300
	1200	1882	2.088.300
Control 1 (Fármaco A Cristalino)	0	0	0
	4	130	260
	10	149	1.100
	20	139	2.500
	40	149	5.400
	90	147	12.800
	1200	125	163.800

4173
28/2

5

Ejemplo No.	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
Control 2 (Fármaco A amorfo)	0	0	0
	4	586	1.200
	10	473	4.300
	20	220	7.800
	40	182	11.800
	90	167	20.600
	180	158	35.100
	1200	203	225.900

* $\mu\text{gA/ml}$

** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/ml}$

10 Los resultados globales de estos ensayos de disolución se resumen en la Tabla 2, que proporciona la concentración máxima de Fármaco A en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo ($C_{\text{máx90}}$), el área bajo la curva de concentración en agua frente al tiempo después de 90 minutos (AUC₉₀) y la concentración a los 1200 minutos (C_{1200}).

Los resultados demuestran que el comportamiento de las composiciones de los Ejemplos 1-11 fue mucho mejor que el del Fármaco A cristalino solo (Control 1), con valores de $C_{\text{máx90}}$ que variaban de 2,5 a aproximadamente 14 veces el valor del Control 1 y valores de AUC₉₀ que variaban de 2 a 13,5 veces el del Control 1. Con respecto al Fármaco A amorfo solo, las composiciones de los Ejemplos 1-11 mostraron valores de AUC₉₀ que eran de 1,3 a 8,4 veces mayores que los del Control 2.

418
121

Tabla 2

5

10

15

Ejemplo No.	Polímero		C_{max}^*	AUC_{10}^{**}	C_{12ct}^*
1	HPMCAS-MF	25	844	67.000	1290
2	HPMCAS-MF	50	987	79.600	1707
3	HPMC	25	565	49.300	397
4	PVP	25	688	57.800	409
5	CAF	25	2075	173.600	255
6	CAT	25	2040	113.400	257
7	HPMCP	25	1277	69.900	350
8	HPMCAS-MF	50	378	26.200	591
9	HPMCAS-MF	50	980	84.300	720
10	HPMCAS-MF	25	617	48.900	967
11	HPMCAS-MF	--	1653	126.400	1882
Control 1 (Fármaco A Cristalino)	NINGUNO	0	149	12.800	125
Control 2 (Fármaco A Amorfo)	NINGUNO	0	586	20.600	203

* $\mu\text{gA/ml}$

** $\text{min} \cdot \mu\text{gA/ml}$

20

Ejemplos 13-15

Se fabricaron dispersiones amorfas de un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF mezclando primero el Fármaco A en un disolvente que comprendía un 5% en peso de agua en acetona junto con HPMCAS-MF para formar una solución.

25 La solución comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5%

219
121

en peso de HPMCAS, un 4,25% de agua y un 80,75% en peso de acetona. Esta solución se secó por pulverización, dirigiendo una pulverización con una boquilla a 2,7 bares, a una velocidad de alimentación de 100 g/min, al interior de la
5 cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD-1, mantenida a una temperatura de 140°C en la entrada y de 70°C en la salida.

Se usaron tres boquillas diferentes para formar las dispersiones en las condiciones descritas anteriormente. En
10 el Ejemplo 13 se usó una boquilla de fuente, en el Ejemplo 14 se usó una boquilla Niro de dos fluidos y en el Ejemplo 15 se usó una boquilla de abanico plano, teniendo las boquillas las especificaciones indicadas en la sección anterior titulada "Procedimientos para Formar la Dispersión".

15 Las dispersiones de sólidos amorfos se recogieron mediante un ciclón y después se secaron en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg, extendiendo las partículas secadas por pulverización sobre bandejas revestidas de polietileno a una profundidad no mayor de 1 cm y después
20 secándolas a 40°C durante al menos 12 horas.

Los ensayos de disolución *in vitro* se realizaron como se describe en el Ejemplo 12 para las dispersiones formadas con los tres tipos de boquilla. Los resultados de tales ensayos se muestran en la Tabla 3 y se resumen en la Tabla
25 4.

270
271

Tabla 3

5

10

Ejemplo No.	Tiempo (mins)	[Fármaco A]*	Dosis*	C _{max,90} *	AUC**
13 (fuente)	0	0	1980	736	0
	4	736			1.500
	10	650			5.600
	20	593			11.800
	40	624			24.000
	90	651			55.900
14 (dos fluidos)	0	0	1905	615	0
	4	615			1.200
	10	559			4.800
	20	579			10.400
	40	579			22.000
	90	545			50.100
15 (abanico plano)	0	0	1954	684	0
	4	684			1.400
	10	645			5.400
	20	599			11.600
	40	596			23.500
	90	597			53.300

* $\mu\text{gA/ml}$
15 ** $\text{min}\cdot\mu\text{gA/ml}$

Tabla 4

20

Ejemplo No.	Tipo de Boquilla	C _{max,90} *	AUC ₉₀ **	C ₁₂₀₀ *
13	fuente	736	55.900	460
14	dos fluidos	615	50.100	543
15	abanico plano	684	53.300	432

* $\mu\text{gA/ml}$
** $\text{min}\cdot\mu\text{gA/ml}$

Ejemplo 16

25 Se obtuvieron dispersiones de sólidos amorfos de un 50%

22/4
1/2/1

de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF como en el Ejemplo 2 usando el mismo tipo de secador por pulverización de boquilla de dos fluidos y variando las temperaturas de entrada (T_{in}) y de salida (T_{out}) como muestra en la Tabla 5. La solución de pulverización constaba de un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua.

Tabla 5

10	T_{in} (°C)	T_{out} (°C)
	130	70
	140	70
	145	70
	165	70
15	175	70
	195	70
	140	60
	140	50
	120	40
	175	60
20	175	50

Ejemplo 17

Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de un 50% en peso de Fármaco A y un 50% de HPMCAS-MF mezclando primero el Fármaco A con HPMCAS-MF en un disolvente. Una solución de

422

pulverización que comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua se secó por pulverización, dirigiendo una pulverización con una boquilla de dos fluidos a 2,7 bares, a una velocidad de alimentación de 200 g/min, al interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD-1, mantenida a una temperatura de 170°C en la entrada y de 60°C en la salida.

La dispersión resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de lecho fluido Glatt GPCG1 suspendiendo las partículas secadas por pulverización con aire y después secándolas a 40°C.

El comportamiento de la dispersión se evaluó usando ensayos de disolución *in vitro* después del secado en lecho fluido. Una muestra de la dispersión se puso en 20 ml de solución gástrica simulada (HCl 10 mM, NaCl 100 mM, pH 1,2), a una concentración de 5 mgA/ml, en un matraz tapado de forma hermética. El matraz se acopló a una rueda giratoria en una cámara a 37°C y se hizo girar a 50 rpm. Después de 30 minutos, se añadieron 10 ml de PBS a pH 6,5, a 5 veces la concentración de patrón convencional, para producir un pH final de 6,5 y un volumen final de 30 ml. Las concentraciones de fármaco se determinaron extrayendo muestras periódicamente, centrifugando las muestras para eliminar todo el fármaco no disuelto, diluyendo el sobrenadante en metanol,

123 12/1

analizando el sobrenadante por HPLC y calculando las concentraciones de fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Tiempo (min)	[Fármaco A]*	Dosis*	C _{max, 90} *	AUC ₉₀ **
0	0	1942		0
4	587			2.000
10	524			5.300
20	525			10.600
40	534			21.200
90	510		587	47.200

* µgA/ml

** min•µgA/ml

Ejemplo 18

Este ejemplo muestra los resultados de los ensayos de disolución con dispersiones que contenían diversas calidades de HPMCAS fabricadas por Shin-Etsu o Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Tennessee). Las calidades de HPMCAS se denominan "L", "M" o "H", haciendo referencia estas iniciales al pH de disolución "bajo" ("low"), "medio" ("medium") o "alto" ("high") de 5,5, 6,0 o 6,5, respectivamente. La segunda letra de la designación de la calidad es "F" para "fino" (un polvo) o "G" para "granulado". Los ensayos de disolución se usaron para comparar las dispersiones de Fármaco A que contenían HPMCAS-LF, -MF o -HF.

Se prepararon soluciones que contenían un 2,5% en peso

de Fármaco A, un 7,5% en peso de polímero, un 85,5% en peso de acetona y un 4,5% en peso de agua. Las soluciones se bombearon en un aparato de secado por pulverización "mini" mediante una bomba de jeringa a un caudal de 1,3 ml/min. La
5 solución de polímero se atomizó a través de una boquilla de pulverización usando una corriente caliente de nitrógeno (a 100°C). Las dispersiones de sólidos amorfos resultantes, que contenían un 25% en peso de Fármaco A, se recogieron en papel de filtro con un rendimiento de aproximadamente un 43%. Los
10 resultados de los ensayos de disolución en PBS realizados como en el Ejemplo 12 se presentan en la Tabla 7.

25
7

Tabla 7

5

10

15

20

Polímero	% en peso de Fármaco A en Dispersión	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	Dosis*	C _{max} .90*	AUC _{0-∞} **
Shin-Etsu HPMCAS-LF	25	0	0	1875	1686	0
		4	910			1.800
		10	1062			7.700
		20	1182			19.000
		40	1348			44.100
		90	1686			120.100
		1200	838			1.521.000
Eastman HPMCAS-LF	25	0	0	1971	1739	0
		4	1449			2.900
		10	1530			11.800
		20	1619			26.600
		40	1654			60.300
		90	1739			145.000
		1200	440			1.354.500
Shin-Etsu HPMCAS-MF	25	0	0	1892	716	0
		4	548			1.100
		10	580			4.500
		20	593			10.300
		40	632			22.600
		90	716			56.300
		1200	896			951.000
Eastman HPMCAS-MF	25	0	0	1800	1691	0
		4	736			1.500
		10	895			6.400
		20	1058			16.100
		40	1421			40.900
		90	1691			118.700
		1200	1544			1.914.100
Shin-Etsu HPMCAS-HF	25	0	0	1897	356	0
		4	310			600
		10	312			2.500
		20	310			5.600
		40	319			11.900
		90	358			28.800
		1200	400			449.500
Eastman HPMCAS-HF	25	0	0	1820	364	0
		4	338			700
		10	342			2.700
		20	325			6.100
		40	352			12.800
		90	364			30.700
		1200	425			468.600

25 * µgA/ml

276-2

** min• μ gA/ml

Ejemplos 19 a 21

Se fabricaron comprimidos que contenían Fármaco A como se indica a continuación. Se preparó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 1. Una porción de esta dispersión se transformó en comprimidos que tenían la misma composición, pero usando tres procesos de compresión diferentes. Cada comprimido constaba de un 44-45% en peso de dispersión, un 49,80% en peso de celulosa microcristalina (AVICEL PH 102, FMC Corporation), un 5% en peso de croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL, Honeywell & Stein Tld., Surrey, Inglaterra) y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. El peso deseado de los comprimidos fue de 450 mg, obteniéndose comprimidos que contenían 50 mgA de Fármaco A.

En el caso del Ejemplo 19, la dispersión primero se granuló por compactación con rodillos en un compactador de rodillos Freund TF-mini usando una velocidad de hélice de 14 rpm, una velocidad de rodillo de 2,5 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituró usando un molino Comill a una potencia de 2,5, usando un Impulsor A-1607-086 y un Tamiz 2A-045R0377/037. La dispersión triturada después se mezcló en un mezclador V con el AVICEL y el AC-DI-SOL durante 20 minutos, seguido de la adición de estearato de magnesio y una mezcla final durante 5 minutos en el mezclador V. Este

227
18/1

material mezclado después se transformó en comprimidos usando una herramienta cóncava redondas convencional de 7/16 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-100 con una precompresión < 2 kN y una fuerza de compresión de 10 kN. Se
5 consiguió una dureza de los comprimidos de 12 kp.

El Ejemplo 20 constaba de una primera mezcla de la SDD en un mezclador V con el AVICEL y el AC-DI-SOL durante 20 minutos, seguido de la adición de una porción (20% en peso del total) del estearato de magnesio y de un proceso de
10 mezcla durante 5 minutos. La mezcla después se granuló en un compactador de rodillos Freund TF-mini usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituroó usando un JTMill a una potencia
15 lenta y con un tamaño de tamiz de 0,016 mm. A continuación, se añadió el resto de estearato de magnesio y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador V. Después, este material se convirtió en comprimidos usando una herramienta src de 5/16 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-
20 100, con una fuerza de precompresión de 1-2 kN y una fuerza de compresión de 20 kN.

El Ejemplo 21 constaba de una primera mezcla de la dispersión en un mezclador V con el AVICEL y el AC-DI-SOL durante 20 minutos, seguido del tamizado a través de un tamiz
25 de malla 10 y de la adición de un 20% en peso del estearato

228 11/11

de magnesio total, y de un proceso de mezclado durante 5 minutos. La mezcla después se granuló en un compactador de rodillo Freund TF-mini usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituroó usando un JTMill con una potencia "lenta" y un tamaño de tamiz de 0,016 mm. A continuación se añadió el resto del estearato de magnesio y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador V. Este material después se transformó en comprimidos usando una herramienta src de 7/16 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-100 con una fuerza de precompresión de 1-2 kN y una fuerza de compresión de 10,7 kN. Los comprimidos resultantes tenían una dureza de 8,5 kp.

La disolución *in vitro* se realizó como se indica a continuación. Se puso un comprimido en 200 ml de solución gástrica simulada (GB) que constaba de NaCl 34 mM y HCl 84 mM durante 30 minutos a 37°C, se agitó y después se añadieron 50 ml de una solución intestinal simulada que comprendía KH₂PO₄ 300 mM y NaOH 620 mM (IB) para producir un pH final de 7,5 y un volumen final de 250 ml. Las concentraciones de fármaco se determinaron a lo largo del tiempo extrayendo muestras periódicamente, centrifugando las muestras para eliminar todo el fármaco no disuelto, diluyendo el sobrenadante en metanol, analizando el sobrenadante por HPLC

429
2

y calculado las concentraciones de fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Para un estudio *in vivo*, a un grupo de perros que se habían mantenido en ayunas durante una noche, se les administró un comprimido y 20 ml de agua. Se extrajo sangre de la vena yugular de los perros antes de la dosificación y a diversos puntos de tiempo después de la dosificación. A 100 μ l de cada muestra de plasma se añadieron 5 ml de metil-terc-butil éter (MTBE) y 1 ml de tampón carbonato sódico 500 mM (pH 9); la muestra se agitó con remolino durante 1 minuto y después se centrifugó durante 5 minutos. La porción acuosa de la muestra se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y la capa de MTBE se decantó y se evaporó en un evaporador vorticial. Las muestras secadas se reconstituyeron en 100 μ l de fase móvil (33% de acetonitrilo y 67% de ácido fórmico al 0,1% en agua). El análisis se realizó por HPLC. Los resultados también se muestran en la Tabla 8, donde el AUC_{0-24} es el área bajo la curva de concentración en sangre frente al tiempo en las primeras 24 horas.

430
1/28

Tabla 8

Ejemplo No.	Fármaco <i>In Vitro</i> Liberado en GB Después de 20 minutos	Fármaco <i>In Vitro</i> Liberado en el Ensayo de GB/IB Después de 60 minutos	AUC ₀₋₂₄ <i>In Vivo</i> *
19	30%	72%	8.6
20	17%	42%	5.3
21	15%	60%	5.6

5

* h•µgA/ml

Ejemplo 22

Se aplicaron recubrimientos a los comprimidos del Ejemplo 19 usando un recubridor de recipiente Freund HCT-30. A los comprimidos se aplicó un recubrimiento de un 4% en peso de White OPADRY II (una mezcla de polímero celulósico que contenía TiO₂ como colorante y opacificante de Colorcon, Westpoint, Pennsylvania) y un recubrimiento de un 0,5% en peso de Clear OPADRY II (que no contenía colorante).

10

15

Ejemplo 23

Liberación de Fármaco *In Vivo* en un Ser Humano

Se preparó una dispersión de sólidos amorfos que contenía un 25% en peso de Fármaco A y un 75% en peso de HPMCAS-MF como en el Ejemplo 1. La dispersión se usó como un polvo oral para la constitución (OPC) mediante su disolución en una solución de un 0,02% en peso de monooleato de polioxietileno 20 sorbitano (Tween 80) en agua estéril. Como control (Control 3), se formó una OPC usando la forma

20

4314
27

cristalina del fármaco. Cuatro seres humanos voluntarios sanos tomaron por vía oral una muestra de la OPC que contenía la dispersión de sólidos de una muestra del Control C, conteniendo cada muestra 300 mgA de Fármaco A. Se extrajeron 5 muestras de sangre y se midieron los perfiles de liberación del fármaco *in vivo* como en el Ejemplo 20. Como se muestra en la Tabla 9, la concentración máxima de fármaco medida en el plasma sanguíneo (C_{max}) para la OPC que contenía la dispersión de sólidos fue 7 veces mayor que la del Control 3, mientras que el AUC_{0-24} fue 5 veces mayor que el del Control 3, y el tiempo necesario para conseguir la concentración máxima de fármaco (t_{max}) fue sustancialmente el mismo para las dos formulaciones.

Tabla 9

15	Ejemplo No.	Formulación	Dosis (mgA)	C_{max} (mg/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (mg·h/ml)
	23	OPC	300	8,4 ± 1,1	2,5 ± 0,6	46 ± 7,6
	Control 3	OPC cristalina	300	1,3 ± 0,3	2,3 ± 1,3	7,4 ± 3,3

20 Ejemplo 24

Se formó un comprimido de liberación controlada usando el siguiente procedimiento. Se formó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 2, con la excepción de que la solución de pulverización comprendía un 2,5% en peso de 25 Fármaco A, un 5,0% en peso de HPMCAS y un 92,5% en peso de

132
131

acetona y la dispersión contenía un 33% en peso de Fármaco A. La dispersión resultante se mezcló con los siguientes excipientes de formación de comprimidos durante 40 minutos para hacer la mezcla homogénea, obteniéndose la siguiente
5 composición final de la mezcla: 28% en peso de la dispersión, 22% en peso del adyuvante para la formación de comprimidos xilitol que contenía un 1,5% en peso de carboximetil celulosa, un 29% en peso del hidrogel PEO que tenía un peso molecular medio de 600.000 daltons, un 20% en peso del
10 osmopolímero almidón glicolato sódico y un 1% en peso del lubricante estearato de magnesio. Esta mezcla homogénea se transformó en núcleos de comprimidos en una prensa para formar comprimidos, a una fuerza de compresión de aproximadamente 275,79 Mpa, usando una herramienta de 13/32
15 pulgadas.

Los núcleos de comprimidos así formados después se recubrieron con un recubrimiento de liberación controlada mediante recubrimiento en recipiente, con una composición de recubrimiento que comprendía un 7% en peso de acetato de
20 celulosa (CA 398-10, Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tennessee), un 3% en peso de polietilenglicol (PEG) que tenía un peso molecular medio de 3350 daltons, un 5% en peso de agua y un 85% en peso de acetona, secándose después en una estufa de convección a 50°C. En el recubrimiento de cada cara
25 se perforaron cinco orificios de liberación con un diámetro

de 0,9 mm mediante láser, realizando un total de 10 orificios de liberación por comprimido. El peso final de los comprimidos recubiertos individuales fue de 500 mg.

Ejemplo 25

5 Este ejemplo ilustra un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de la presente invención con un núcleo de bicapa. El núcleo de bicapa consta de una capa de fármaco y una capa dilatadora. Para formar la capa de fármaco, pueden mezclarse los siguientes materiales y granularse en húmedo
10 en un mezclador: de 50 a 200 g de una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A; de 250 a 325 g de un PEO que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 daltons; de 0 a 100 g de un PEO que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 200.000 daltons; de 10 a 30 g de un HPMC que
15 tiene un peso molecular medio de aproximadamente 11.300 daltons; y de 0 a 10 g de estearato de magnesio. La capa dilatadora puede formarse por granulación en húmedo de los siguientes materiales: de 110 a 140 g de PEO que tiene un peso molecular medio de 5.000.000 a 7.500.000 daltons; de 5
20 a 25 g de un HPMC que tiene un peso molecular medio de 12.300 daltons; de 40 a 70 g de sacarosa; y de 0 a 10 g de estearato de magnesio.

El núcleo de la bicapa se forma poniendo primero de 50 a 300 mg de la granulación de la capa dilatadora en el fondo
25 de una matriz y después apretando ligeramente el material.

4340
7

En la parte superior de esta capa dilatadora después se ponen de 50 a 300 mg de la granulación de la capa de fármaco. Las dos capas después se comprimen hasta conseguir una dureza de 6 a 15 kp.

5 Los núcleos de bicapa resultantes después se recubren con un recubrimiento semipermeable que comprende de un 50 a un 98% de CA que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente 32 a un 40% en peso y de un 2 a un 30% en peso de PEG que tiene un peso molecular medio de
10 aproximadamente 3.350 daltons. En el recubrimiento se forma al menos un orificio de liberación de 500 a 2.000 μ m de diámetro en la cara de la capa de fármaco del comprimido.

Ejemplo 26

Se fabricó un dispositivo de liberación controlada de
15 matriz erosionable usando el siguiente procedimiento. Se mezclaron una muestra de 1,05 g de la dispersión de sólidos amorfos del Ejemplo 24 con 1,70 g de HPMC (METHOCEL K 100 LV prem., Dow Chemical, Midland, Michigan), 0,70 g de la carga lactosa FAST FLOW (Foremost/Van Water y Rogers, Baaboo,
20 Wisconsin) y 0,053 g del lubricante estearato de magnesio, durante 20 minutos en un mezclador TURBULA (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrick, Basilea, Suiza) para obtener una mezcla homogénea. La mezcla de núcleo homogénea así formada contenía un 10% en peso de Fármaco A, un 20% en peso de HPMCAS-MF, un
25 48,5% en peso de HPMC, un 20% en peso de lactosa y un 1,5%

1557

en peso de estearato de magnesio. Esta mezcla homogénea se transformó en comprimidos usando una prensa F-3 (Manesty, Liverpool, Inglaterra) con una herramienta de 11/32 pulgadas. El peso de los comprimidos fue de aproximadamente 350 mg.

5 Como control (Control 5), se formó un comprimido de la misma manera, con la excepción de que se usaron 37,4 mg de fármaco cristalino.

Ejemplo 27

Se preparó un dispositivo de liberación controlada de

10 matriz erosionable como se indica a continuación. En primer lugar, se formó una dispersión de sólidos amorfos como en el Ejemplo 2, con la excepción de que el polímero soluble en agua era CAP, la dispersión contenía un 25% en peso de Fármaco y el secado por pulverización se realizó usando una

15 solución de 0,75% en peso de Fármaco A, un 2,25% en peso de CAP y un 97% en peso de acetona, que se suministró en una boquilla de dos fluidos a una presión de 1,9 bares. Para incorporar la dispersión en una matriz erosionable, se mezclaron 1,07 g de la misma con 1,07 g de METHOCEL K100, 0,7

20 de la carga lactosa y 0,05 del lubricante estearato de magnesio. El peso de los comprimidos fue de 350 mg. Se formó un control (Control 6) de la misma manera usando 26 mg de Fármaco A cristalino en lugar de la dispersión.

Se realizaron ensayos de disolución *in vitro* para las

25 formulaciones de los Ejemplos 26-27 y los Controles 5-6. Los

136
137
138

ensayos de disolución se realizaron añadiendo el comprimido o el control a 40 ml de PBS agitada a 37°C. Se extrajeron muestras periódicamente, se centrifugaron durante 1 minuto a 13.000 G, se diluyeron en metanol como en el Ejemplo 12 y 5 el sobrenadante se analizó por HPLC. Se extrajeron muestras periódicamente, como se indica en la Tabla 10, que también muestra los datos obtenidos.

137/2/17

Tabla 10

5

10

15

20

25 $\mu\text{gA/ml}$

Ejemplo No.	% en peso de Fármaco A en Polímero	Polímero	Tiempo (min)	[Fármaco A]*	AUC**
26	67	HPMCAS-MF	0	0,0	0
			4	0,0	0
			10	11,2	34
			20	25,3	217
			40	52,9	999
			90	136,3	5.730
			120	178,3	10.449
			180	277,7	24.131
			240	365,6	43.432
			360	496,8	95.177
			525	563,2	182.625
			720	562,9	292.415
Control 5	N/A	Ninguno (fármaco cristalino)	0	0,0	0
			4	90,1	180
			10	101,0	754
			20	98,8	1.753
			40	166,1	4.402
			90	147,9	12.252
			120	164,5	16.937
			180	137,3	25.991
			240	141,9	34.362
			360	161,0	52.528
			525	179,0	80.574
			720	157,2	113.346
27	75	CAF	0	0,0	0
			10	6,8	21
			20	18,8	149
			40	46,3	799
			90	107,9	4.654
			120	157,8	8.640
			180	248,4	20.826
			240	328,5	38.131
			360	474,7	86.322
			525	557,0	171.442
			720	545,3	278.918
Control 6	N/A	Ninguno (fármaco cristalino)	0	0,0	0
			10	107,8	0
			20	130,1	323
			40	109,1	1.513
			90	118,1	3.906
			120	121,8	9.587
			180	151,7	13.186
			240	170,4	21.392
			360	135,3	31.055
			525	134,8	49.395
			720	168,3	73.701

438
17/11/17

* min•µgA/ml

Ejemplos 28-30

Estos ejemplos describen mezclas físicas simples de
Fármaco A y un polímero que aumenta la concentración. Se
5 formaron mezclas de Fármaco A y HPMCAS-MF mediante la mezcla
en seco del Fármaco A amorfo con HPMCAS-MF. Para el Ejemplo
28, la composición comprendía 3,6 mg (75% en peso) de Fármaco
A y 1,2 mg (25% en peso) de HPMCAS-MF; para el Ejemplo 29,
la composición comprendía 3,6 mg (50% en peso) de Fármaco A
10 y 3,6 mg (50% en peso) de HPMCAS-MF; para el Ejemplo 30, la
composición comprendía 3,6 mg (25% en peso) de Fármaco A y
10,8 mg (75% en peso) de HPMCAS-MF.

Estas composiciones se evaluaron en ensayos de
disolución *in vitro* usando los procedimientos señalados en
15 el Ejemplo 12. Las cantidades de fármaco y polímero indicadas
anteriormente se añadieron a un tubo de microcentrífuga, al
que se añadieron 1,8 ml de solución PBS. El tubo se sometió
a agitación vorticial inmediatamente después de la adición
de la solución PBS. Los resultados de estos ensayos de
20 disolución se proporcionan en la Tabla 11 y se resumen en la
Tabla 12.

2391
1/1

Tabla 11

5

10

15

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de Fármaco A ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
28 75% en peso de Fármaco A/ 25% en peso de HPMCAS- MF	0	0	0
	4	714	1.400
	10	737	5.800
	20	696	12.900
	40	690	26.800
	90	729	62.300
	180	684	125.800
	1200	440	711.100
29 50% en peso de Fármaco A/ 50% en peso de HPMCAS- MF	0	0	0
	4	377	755
	10	370	3.000
	20	836	9.000
	40	846	25.800
	90	898	69.500
	180	918	151.200
	1200	627	915.800
30 25% en peso de Fármaco A/ 75% en peso de HPMCAS- MF	0	0	0
	4	999	2.000
	10	1030	8.100
	20	1065	18.600
	40	1133	40.600
	90	1185	98.500
	180	1304	210.500
	1200	1379	1.521.500

Tabla 12

20

Ejemplo	Dosis ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{máx.90}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/mL}$)
28	2000	729	62.300	440
29	2000	898	69.500	627
30	2000	1185	98.500	1379
Control 2	2000	586	20.600	203

Estas mezclas físicas simples de Fármaco A amorfo y HPMCAS-MF mostraron un comportamiento mucho mejor que el fármaco amorfo solo (Control 2, mostrado en la Tabla 12 con fines comparativos), con valores de $C_{\text{máx.90}}$ que fueron de 1,24

240
1/2/1

a 2,0 veces mayores que los del Control 2, y valores de AUC₉₀ que fueron de 3,0 a 4,8 veces mayores que los del Control 2.

Ejemplo 31

Se formó una composición mezclando un 50% en peso de la composición del Ejemplo 2 (que contenía un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de HPMCAS-MF) con un 50% en peso de HPMCAS-MF. Esta composición se evaluó en un ensayo de disolución como se describe en el Ejemplo 12. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 13 y demuestran que la mezcla de la dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A con polímero se comporta bien, con un valor de C_{max,90} que es 6,6 veces mayor que el del fármaco cristalino solo (Control 1) y un valor de AUC₉₀ que es 6,2 veces mayor que el del Control 1.

Tabla 13

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de Fármaco A (µg/mL)	AUC (min*µg/mL)
31	0	0	0
	4	766	1.500
	10	840	6.400
	20	874	14.900
	40	884	32.500
	90	979	79.100
	1200	1133	

Ejemplos 32-25

Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de un 50% en peso de Fármaco A y un 50% en peso de polímero, mezclando

44/11/11

primero Fármaco A en un disolvente junto con HPMCAS-MF para formar una solución. La solución comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS, un 80,75% en peso de acetona y un 4,25% en peso de agua. Esta solución después
5 se secó por pulverización dirigiendo una pulverización mediante el uso de una boquilla de pulverización de mezcla externa de dos fluidos a 2,7 bares, a una velocidad de alimentación de 175 g/min, al interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro, mantenida
10 a una temperatura de 175°C en la entrada y de 70°C en la salida.

La dispersión secada por pulverización (SDD) de sólidos amorfos resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg
15 extendiendo las partículas secadas por pulverización en bandejas revestidas de polietileno a una profundidad no mayor de 1 cm y después secándolas a 40°C durante 16 horas.

La SDD anterior se incorporó en comprimidos que contenían 25, 50, 100 y 200 mg. Los comprimidos con una dosis
20 de 25 mg (Ejemplo 32) constaban de un 7,14% en peso de SDD, un 40,0% en peso de HPMCAS-MF, un 49,11% en peso de celulosa microcristalina (Avicel® PH 102), un 3,0% en peso de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos con una dosis de 50
25 mg (Ejemplo 33) constaban de un 14,29% en peso de SDD, un

117

40,0% en peso de HPMCAS-MF, un 41,96% en peso de Avicel® PH 102, un 3,0% en peso de Ac-Di-Sol® y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos con una dosis de 100 mg (Ejemplo 34) constaban de un 28,57% en peso de SDD, un 5 30,0% en peso de HPMCAS-MF, un 37,68% en peso de Avicel® PH 102, un 3,0% en peso de Ac-Di-Sol® y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos con una dosis de 200 mg (Ejemplo 35) constaban de un 57,14% en peso de SDD, un 39,11% en peso de Avicel® PH 102, un 3,0% en peso de Ac-Di- 10 Sol® y un 0,75% en peso de estearato de magnesio. En todos los casos, el peso deseado de los comprimidos fue de 700 mg.

Para formar los comprimidos, la SDD primero se granuló (se compactó con rodillos) en un compactador de rodillos Freund TF-mino usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una 15 velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se redujo usando un mini-Comil a una potencia de 4, con un tamiz 039R. La SDD molida después se mezcló en un mezclador V con el HPMCAS-MF, Avicel® y Ac-Di-Sol® durante 20 minutos usando las 20 proporciones indicadas anteriormente. A continuación, se añadió una porción del estearato de magnesio (aproximadamente un 20% en peso del estearato de magnesio total usado) y el material se mezcló durante 5 minutos. La mezcla después se granuló de nuevo usando una velocidad de hélice de 20 rpm, 25 una velocidad de rodillo de 4 rpm y una presión de rodillo

de kg/cm^2 . El material compactado resultante después se redujo usando un Comill con una potencia de 3 y un tamaño de tamiz de 032R. Después se añadió el resto del estearato de magnesio y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador V. Este material después se transformó en comprimidos usando una herramienta oval de 0,3437 x 0,6875 pulgadas en una prensa de comprimidos Kilian T-100 con una fuerza de precompresión de 1 a 2 kN y una fuerza de compresión de 10 kN.

10 Para ensayar la disolución del fármaco *in vitro*, cada uno de los comprimidos se puso en 200 ml de una solución de tampón gástrico (HCl 0,1 N, pH 1,2) durante 30 minutos a 37°C y se agitó, después de lo cual se añadieron 50 ml de una solución de tampón a pH 13 para producir un pH final de 7,5

15 y un volumen final de 250 ml. La concentración de fármaco se determinó a lo largo del tiempo extrayendo muestras periódicamente, centrifugando las muestras para retirar todo el fármaco no disuelto, diluyendo el sobrenadante en metanol, analizando las muestras por HPLC y calculando las

20 concentraciones de fármaco. Las concentraciones de fármaco obtenidas en estos ensayos de solución *in vitro* se muestran en la Tabla 14 presentada a continuación.

209
1/2

Tabla 14

5

10

15

20

25

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de Fármaco A ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ($\text{min}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$)
32 25 mg	0	0	0
	5	6	16
	15	13	110
	20	15	178
	35	25	478
	45	30	755
	60	36	1.300
	75	43	1.800
	90	50	2.500
	120	58	4.200
	180	65	7.900
	1200	96	90.200
33 50 mg	0	0	0
	5	9	24
	15	19	166
	20	23	271
	35	42	755
	45	61	1.300
	60	82	2.300
	75	99	3.700
	90	111	5.300
	120	130	8.900
	180	152	17.400
	1200	202	197.800
34 100 mg	0	0	0
	5	20	49
	15	43	361
	20	50	594
	35	112	1.800
	45	150	3.100
	60	186	5.700
	75	199	8.500
	90	213	11.600
	120	236	18.300
	180	260	33.200
	1200	381	360.300
35 200 mg	0	0	0
	5	26	64
	15	64	514
	20	81	878
	35	168	2.800
	45	424	5.700
	60	470	12.400
	75	479	19.500
	90	502	26.900
	120	518	42.200
	180	522	73.400
	1200	298	491.000

245

Los datos demuestran que aproximadamente todo el Fármaco A se había liberado en 1200 minutos.

Ejemplo 36

Este ejemplo ilustra un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de comprimido de la presente invención que contiene una dispersión amorfa de Fármaco A. Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y HPMCAS mezclando Fármaco A en un disolvente junto con HPMCAS para formar una solución y después secando la solución por pulverización. La solución comprendía un 7,5% en peso de Fármaco A, un 7,5% en peso de HPMCAS-MF, un 4,25% de agua y un 80,75% en peso de acetona. La solución después se secó por pulverización dirigiendo una pulverización, mediante el uso de una boquilla de pulverización de mezcla externa de dos fluidos a 2,7 bares y a una velocidad de alimentación de 0,75 g/min, al interior de la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro, mantenida a una temperatura de 140°C en la entrada y de 50°C en la salida. La SDD resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de bandeja de disolventes Gruenberg extendiendo las partículas secadas por pulverización sobre bandejas revestidas de polietileno a una profundidad no mayor de 1 cm y después secándolas a 40°C durante al menos 8 horas. Después del secado, la SDD contenía un 50% en peso de Fármaco A.

Los comprimidos contenían un 50% en peso de SDD, un 25%

446
172

en peso de fosfato cálcico dibásico anhidro, un 12% en peso de Avicel® PH 200, un 12,5% en peso de crospovidona y un 0,5% en peso de estearato de magnesio. El peso total del lote fue de 190 g. Los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se añadieron a un mezclador Turbula y se mezclaron durante 20 minutos. A continuación se añadió la mitad del estearato de magnesio y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla después se compactó con rodillos usando un compactador de rodillos Vector TF mini, usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una velocidad de rodillos de 5 rpm y una presión de rodillos de 35,2 kg/cm². El material compactado resultante después se trituró usando un molino Quadro Comil 193AS a una potencia de 3, usando un impulsor 2B-1607-005 y un Tamiz 2B-075R03151173. La segunda mitad del estearato de magnesio se añadió a continuación y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador Turbula. Este material después se transformó en comprimidos de 800 mg, usando una herramienta SRC de 1/2 pulgadas en una prensa Manesty F. Se obtuvo una dureza media de los comprimidos de 19 kp. El tiempo medio de disgregación en agua desionizada (aparato de disgregación USP) fue de 2 minutos y 50 segundos.

Ejemplo 37

Los comprimidos del Ejemplo 36 se recubrieron en el recubridor de recipiente LDCS 20 usando una solución acuosa al 8% en peso de Opadry® II Clear. Se usaron las siguientes

149

condiciones de recubrimiento: peso del lecho de comprimido, 900 g; velocidad del recipiente, 20 rpm; temperatura de salida, 40°C; flujo de la solución, 8 g/min; presión de atomización, 20 137,89 kPa; y flujo de aire, 40 cfm. El
5 aumento de peso del recubrimiento fue del 3% en peso. La dureza media de los comprimidos recubiertos resultantes fue de 45 kp. El tiempo medio de disgregación en agua desionizada fue de 4 minutos y 57 segundos.

Ejemplo 38

10 Este ejemplo ilustra otro procedimiento para fabricar una forma de dosificación de comprimido de la presente invención que contiene una dispersión amorfa de Fármaco A. Se obtuvo una dispersión de sólidos amorfos de Fármaco A y HPMCAS mezclando Fármaco A en un disolvente junto con HPMCAS
15 para formar una solución y después secando por pulverización la solución, como se describe en el Ejemplo 36. Los comprimidos contenían un 50% en peso de la SDD, un 25% en peso de fosfato cálcico dibásico anhidro, un 12% en peso de Avicel® PH 105 QS, un 12,5% en peso de crospovidona y un 0,5%
20 en peso de estearato de magnesio. Para formar los comprimidos, los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, primero se añadieron a un mezclador V y se mezclaron durante 20 minutos, seguido de la disgregación de los agregados usando un tamiz de malla 10. A continuación se
25 añadió la mitad del estearato de magnesio y se mezcló durante

118-1
1/2

5 minutos. Después la mezcla se compactó con rodillos con un compactador de rodillos Vector TF mini equipado con rodillos de tipo "S", usando una velocidad de hélice de 30 rpm, una velocidad de rodillos de 4 rpm y una presión de rodillos de 30 kg/cm². El material compactado resultante después se trituró usando un molino Fitzpatrick M5A a una potencia de 350 rpm, con un tamaño de tamiz de malla 16. La segunda mitad del estearato de magnesio se añadió a continuación y el material se mezcló durante 5 minutos en un mezclador V.

10 Después, este material se transformó en comprimidos de 800 mg usando una herramienta SRC de 1/2 pulgadas en una prensa Kilian T-100 (velocidad del alimentador 30 rpm, 30.000 comprimidos/hora) y se comprimieron hasta que se consiguió una dureza de 25 kp.

15 Los comprimidos así formados se recubrieron en una revestidora de recipiente Freund HCT-30 usando una solución acuosa de un 3,5% en peso de Opadry® II White y un 0,5% en peso de Opadry® II Clear. Se usaron las siguientes condiciones de recubrimiento: peso del lecho del comprimido,

20 100 g; velocidad del recipiente 17 rpm; temperatura de salida, 42°C; y flujo de solución, 6 g/min. El tiempo medio de disgregación en agua desionizada fue de <5 minutos.

Los términos y expresiones que se han empleado en la memoria descriptiva anterior se usan en este documento como

25 términos descriptivos y no limitantes, y en el uso de tales

términos y expresiones no hay intención de excluir equivalentes de las características mostradas o descritas o porciones de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención se define y se limita únicamente por las

5 reivindicaciones mostradas a continuación.

4507
1/5/7

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una
5 dispersión de sólido amorfo del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidín-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende (a) una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidín-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración, y (b) más polímero
15 que aumenta la concentración.
3. Una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidín-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-
20 cloro-1H-indol-2-carboxílico y un polímero que aumenta la concentración.
4. La composición de la reivindicación 2 ó 3, en la que dicha composición se forma fuera de un medio de uso.

451
2/5/2

5. La composición de la reivindicación 2 ó 3, en la que dicha composición se forma dentro de un medio de uso.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho polímero es un polímero ionizable.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por polímeros celulósicos ionizables, polímeros celulósicos no ionizables y polímeros y copolímeros de vinilo que tienen sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido cíclico.
8. La composición de cualquiera de las reivindicación 1-3, en la que dicho polímero es un polímero celulósico.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil metil ^{repetido} celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, acetato de hidroxietil celulosa e hidroxietil etil celulosa.
10. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato

452
1/5

succinato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de
hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de
hidroxipropil celulosa, succinato de hidroxietil metil
celulosa, acetato succinato de hidroxietil celulosa, ftalato
5 de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de
hidroxietil metil celulosa, acetato ftalato de hidroxietil
metil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetil celulosa,
acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de metil
celulosa, acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato
10 de hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil
metil celulosa, acetato ftalato succinato de hidroxipropil
celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato
de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa,
acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato
15 de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil
celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil
celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil
celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato
trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa,
20 acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato
de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato
de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de
celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido
hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil
25 ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico y

?

183
2/1

acetato de celulosa de ácido etil picolínico.

11. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho
polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato
5 ftalato de celulosa, acetato ftalato de metil celulosa,
acetato ftalato de etil celulosa, acetato ftalato de
hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de hidroxipropil
metil celulosa, acetato ftalato succinato de hidroxipropil
celulosa, propionato ftalato de celulosa, butirato ftalato
10 de hidroxipropil celulosa, acetato trimelitato de celulosa,
acetato trimelitato de metil celulosa, acetato trimelitato
de etil celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil
celulosa, acetato trimelitato de hidroxipropil metil
celulosa, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil
15 celulosa, propionato trimelitato de celulosa, butirato
trimelitato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa,
acetato isoftalato de celulosa, acetato piridinodicarboxilato
de celulosa, acetato de celulosa de ácido salicílico, acetato
de celulosa de ácido hidroxipropil salicílico, acetato de
20 celulosa de ácido etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido
hidroxipropil etilbenzoico, acetato de celulosa de ácido etil
ftálico, acetato de celulosa de ácido etil nicotínico y
acetato de celulosa de ácido etil picolínico.

25 12. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho

454
1/26/1

polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de metil celulosa, acetato trimelitato de celulosa, 5 acetato ftalato de hidroxipropil celulosa, acetato tereftalato de celulosa y acetato isoftalato de celulosa.

13. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho polímero se selecciona entre el grupo compuesto por acetato 10 succinato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de celulosa y acetato trimelitato de celulosa.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 15 en forma de gránulos.

15. La composición de la reivindicación 14, en la que el tamaño medio de dichos gránulos es de 50 a 1000 μm de diámetro.

20

16. La composición de la reivindicación 14, en la que dichos gránulos se obtienen por un procedimiento seleccionado entre el grupo compuesto por compactación con rodillos, granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto cizallamiento, 25 granulación de lecho fluido, coagulación en estado fundido

455
1/2/21

y esferonización por extrusión.

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo
5 compuesto por un comprimido, un caplet, una cápsula, una perla, una suspensión, un multiparticulado, un polvo y combinaciones de los mismos.

18. La composición de la reivindicación 17 en una forma de
10 dosificación de comprimido que comprende una dispersión de sólidos amorfos en un polímero que aumenta la concentración seleccionado entre el grupo compuesto por acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa y acetato ftalato de celulosa; un disgregante; un lubricante; y un aglutinante o carga de
15 comprimidos.

19. La composición de la reivindicación 18, en la que dicha dispersión de sólidos amorfos contiene de aproximadamente un
10 a aproximadamente un 60% en peso de [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
20 dicho disgregante se selecciona entre el grupo compuesto por crospovidona y croscarmelosa sódica; dicho lubricante es estearato de magnesio; y dicho aglutinante de comprimidos se
25 selecciona entre el grupo compuesto por celulosa

microcristalina y fosfato cálcico dibásico.

20. La composición de la reivindicación 19, en la que dicha forma de dosificación de comprimido comprende los siguientes 5 componentes en los siguientes porcentajes en peso aproximados:

- (a) de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 75% en peso de dispersión de sólidos amorfos;
- 10 (b) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40% en peso de fosfato cálcico dibásico;
- (c) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40% en peso de celulosa microcristalina;
- (d) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 25% en peso de crospovidona; y
- 15 (e) de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2% en peso de estearato de magnesio.

21. La composición de la reivindicación 19, en la que dicha forma de dosificación de comprimido comprende los siguientes 20 componentes en los siguientes porcentajes en peso aproximados:

- (a) de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 70% en peso de dispersión de sólidos amorfos;
- (b) de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10% en peso de croscarmelosa sódica;
- 25

45+
4/6/7

- (c) de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2% en peso de estearato de magnesio; y
- (d) el resto de celulosa microcristalina.

5 22. La composición de la reivindicación 17, en la que dicha forma de dosificación es un polvo oral para constitución.

↓
reconstitución

23. La composición de la reivindicación 17, en la que dicha forma de dosificación está diseñada para la liberación
10 inmediata de dicho fármaco.

24. La composición de la reivindicación 17, en la que dicha forma de dosificación esté diseñada para la liberación controlada de dicho fármaco.

15

25. La composición de la reivindicación 24, en la que dicha forma de dosificación se recubre con un recubrimiento sensible al pH.

20 26. La composición de la reivindicación 24, en la que dicha forma de dosificación se recubre por un recubrimiento polimérico sustancialmente permeable al agua y tiene al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento.

25 27. La composición de la reivindicación 26, en la que dicho

458
1/1/1

recubrimiento de dicha forma de dosificación comprende al menos una membrana asimétrica.

28. La composición de la reivindicación 26, en la que dicho
5 recubrimiento de dicha forma de dosificación se forma a partir de un polímero seleccionado entre el grupo compuesto por poli(ácidos y ésteres acrílicos); poli(ácidos y ésteres metacrílicos); copolímeros de poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos); ésteres de
10 celulosa; éteres de celulosa; y éster/éteres de celulosa.

29. La composición de la reivindicación 26, en la que dicho
al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento se
forma por perforación con láser.

15

30. La composición de la reivindicación 26, en la que dicho
al menos un orificio de liberación en dicho recubrimiento se
forma en un medio de uso.

20 31. La composición de la reivindicación 28, en la que dicho
recubrimiento de dicha forma de dosificación se puede romper
para formar dicho al menos un orificio de liberación.

32. La composición de la reivindicación 26, en la que dicha
25 forma de dosificación incluye al menos un agente osmótico.

459
7/8/12

33. La composición de la reivindicación 32 en la que dicho agente osmótico se selecciona entre el grupo compuesto por un soluto osmóticamente eficaz y un polímero hidrófilo hinchable en agua.

5

34. La composición de la reivindicación 24, en la que dicha forma de dosificación comprende un núcleo de Fármaco A y un agente osmótico, y dicho núcleo está rodeado por un recubrimiento polimérico sustancialmente permeable al agua
10 que tiene ~~la~~ ^a menos un orificio de liberación.

35. La composición de la reivindicación 34, en la que dicho agente osmótico se selecciona entre el grupo compuesto por un soluto osmóticamente eficaz y un polímero hidrófilo
15 hinchable en agua.

36. La composición de la reivindicación 35, en la que dicho agente osmótico está en una primera capa y dicha dispersión de sólidos está en una segunda capa.

20

37. La composición de la reivindicación 34, en la que dicho agente osmótico y dicho polímero que aumenta la concentración son el mismo compuesto.

25 38. La composición de la reivindicación 24, que incluye una

46Q1
1/1

matriz polimérica erosionable que tiene dicho fármaco incorporado.

39. La composición de la reivindicación 38, en la que dicha
5 matriz polimérica erosionable se forma a partir de un
polímero seleccionado entre el grupo compuesto por
polioxámeros, celulósicos solubles en agua; celulósicos
erosionables en agua; derivados del ácido acrílico y
polímeros de los mismos; polisacáridos que existen de forma
10 natural; y proteínas que existen de forma natural.

40. La composición de la reivindicación 39, en la que dicha
matriz polimérica erosionable se forma a partir de
hidroxipropilmetil celulosa.

15

41. La composición de la reivindicación 38, en la que dicha
matriz polimérica erosionable se recubre con un polímero
sensible al pH.

20 42. La composición de la reivindicación 39, en la que dicho
recubrimiento comprende además al menos un polímero no
sensible al pH para modular el retraso de la liberación o la
velocidad de liberación de dicho fármaco.

25 43. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-

3, en una forma de dosificación multiparticulada.

44. La composición de la reivindicación 43, en la que dicho fármaco se incorpora en una matriz sólida que comprende
5 excipientes farmacéuticos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 40°C a aproximadamente 250°C.

45. La composición de la reivindicación 44, en la que dicho fármaco se incorpora en una matriz sólida seleccionada entre
10 el grupo compuesto por aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados; mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos; mono- y di-ésteres de grasas y ácidos grasos de propilenglicol y etilenglicol; ceras; y alcoholes de cadena larga.

15

46. Un procedimiento para fabricar una composición que comprende una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-
20 carboxílico en un polímero que aumenta la concentración soluble en agua, seleccionándose dicho procedimiento entre el grupo compuesto por procesamiento con disolventes, procesamiento mecánico, procesamiento térmico y combinaciones de los mismos.

25

4628
1/1

47. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que dicho procedimiento es un procesamiento con disolventes seleccionado entre el grupo compuesto por secado por pulverización, recubrimiento por pulverización, recubrimiento en recipiente, secado al vacío, secado en lecho fluido, evaporación, precipitación y combinaciones de los mismos.

48. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que el disolvente usado en dicho procesamiento con disolventes comprende un disolvente sustancialmente puro.

49. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que el disolvente usado en dicho procesamiento con disolventes comprende una mezcla de disolventes.

15

50. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que el disolvente usado en dicho procesamiento con disolventes comprende una mezcla de disolvente y agua.

51. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que dicho procedimiento es un procesamiento mecánico seleccionado entre el grupo compuesto por molienda en molino de bolas, extrusión de doble husillo y trituración.

52. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que

25

4632
11

dicho procedimiento es un procesamiento térmico seleccionado entre el grupo compuesto por coagulación en estado fundido y procesamiento de flujo rápido.

5 53. El procedimiento de la reivindicación 46, que comprende las etapas de:

- 10 (a) proporcionar una solución de secado por pulverización que comprende de un 0,1 a un 10% en peso de dicho fármaco, de un 0,1 a un 10% en peso de dicho polímero que aumenta la concentración y un disolvente;
- (b) proporcionar un gas de atomización;
- 15 (c) dirigir dicha solución de secado por pulverización y dicho gas de atomización a una boquilla de atomización para producir gotitas de dicha solución de secado por pulverización, variando el tamaño de dichas gotitas de 1 a 500 μm ;
- (d) proporcionar un gas de secado
- (e) proporcionar una cámara de secado; y
- 20 (f) dirigir dichas gotitas y dicho gas de secado a dicha cámara de secado para provocar la evaporación de dicho disolvente de dichas gotitas y la solidificación de dichas gotitas en menos de 20 segundos para formar una dispersión de secado
- 25 por pulverización, comprendiendo dicha dispersión

de secado por pulverización partículas sólidas de
menos de aproximadamente 200 μm de diámetro.

54. El procedimiento de la reivindicación 53, que incluye
una etapa adicional (g) que comprende la evaporación
5 adicional del disolvente de dichas partículas sólidas de la
etapa (f).

55. El procedimiento de la reivindicación 54, en el que la
etapa (g) se realiza en una cámara de evaporación
10 seleccionada entre el grupo compuesto por un secador al
vacío, un secador de bandeja, un secador de lecho fluido, un
secador de microondas y un secador de tambor giratorio.

56. El procedimiento de la reivindicación 54, que incluye
15 una etapa adicional (h) que comprende granular dichas
partículas sólidas de la etapa (g).

57. El procedimiento de la reivindicación 56, en el que la
etapa (h) se realiza mediante un procedimiento seleccionado
20 entre el grupo compuesto por compactación con rodillos,
granulación de bajo cizallamiento, granulación de alto
cizallamiento, granulación en lecho fluido, coagulación en
estado fundido y esferonización por extrusión.

25 58. El procedimiento de la reivindicación 53, en el que

465
1/7/2

dicho disolvente de la etapa (a) se selecciona entre el grupo compuesto por acetona, metanol y mezclas de acetona, metanol y agua.

5 59. El producto del procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56.

60. El producto del procedimiento de la reivindicación 56, que comprende gránulos de 50 a 1000 μm de diámetro.

10

61. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende una dispersión de
15 sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración.

20 62. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende (a) una dispersión de
sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-
25 ((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del

466
1/7/1

ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración y (b) más polímero que aumenta la concentración.

5 63. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica que comprende (a) una forma amorfa del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-
10 pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico y (b) un polímero que aumenta la concentración.

64. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa
15 hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que comprende administrar de una forma sustancialmente simultánea cantidades terapéuticas del componente (a) y del componente (b), comprendiendo el componente (a) una dispersión de sólidos amorfos del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-
20 ((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en un polímero que aumenta la concentración, y comprendiendo el componente (b) más polímero que aumenta la concentración.

25 65. El procedimiento de la reivindicación 64, en el que el

467
1/7/1

componente (a) está en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

66. El procedimiento de la reivindicación 64, en el que
5 tanto el componente (a) como el componente (b) están en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

67. Un procedimiento para suprimir la producción de glucosa hepática en un ser humano en necesidad de tal terapia, que
10 comprende administrar de una forma sustancialmente simultánea cantidades terapéuticas del componente (a) y del componente (b), comprendiendo el componente (a) una forma amorfa del fármaco [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-
15 indol-2-carboxílico y comprendiendo el componente (b) un polímero que aumenta la concentración.

68. El procedimiento de la reivindicación 67, en el que el componente (a) está en una forma de dosificación
20 farmacéuticamente aceptable.

69. El procedimiento de la reivindicación 67, en el que tanto el componente (a) como el componente (b) están en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

468
1/1/1

70. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 61-69, en el que dicho polímero que aumenta la concentración se selecciona entre el grupo compuesto por:

- (a) un polímero ionizable;
- 5 (b) un polímero celulósico;
- (c) un polímero celulósico ionizable;
- (d) un polímero celulósico no ionizable; y
- (e) polímeros y copolímeros de vinilo que tienen
sustituyentes seleccionados entre el grupo
10 compuesto por hidroxilo, alquilaciloxi y amido
cíclico.

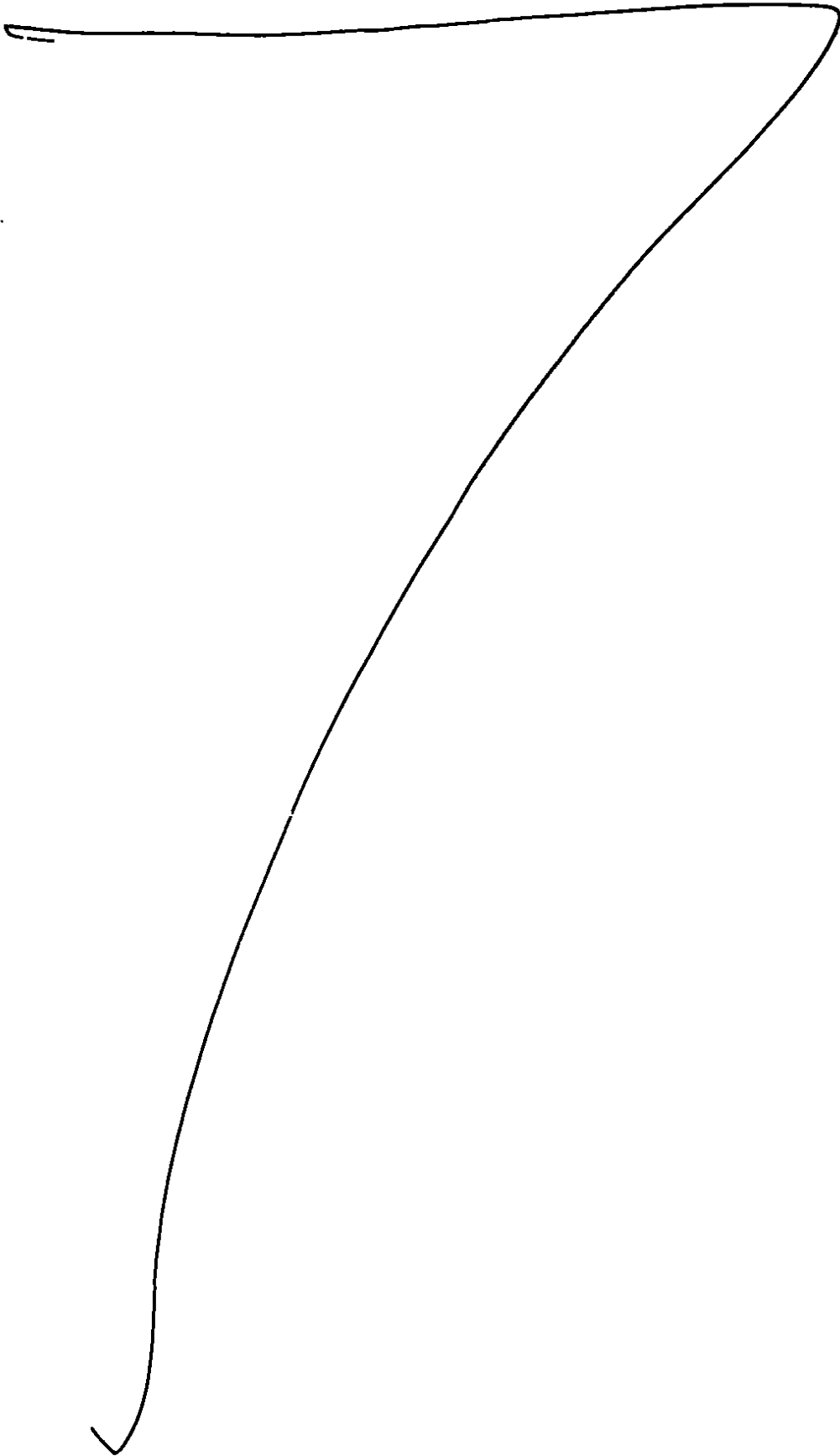
71. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 61-69, en el que dicha composición farmacéutica está en una
15 forma de dosificación seleccionada entre el grupo compuesto por un comprimido, un caplet, una cápsula, una perla, una
suspensión, un multiparticulado, un polvo y combinaciones de los mismos.

20 72. El procedimiento de la reivindicación 71, en el que dicha forma de dosificación está diseñada para la liberación inmediata de dicho fármaco.

73. El procedimiento de la reivindicación 71, en el que
25 dicha forma de dosificación está diseñada para la liberación

171

controlada de dicho fármaco.



4707
1/17/71

172

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE LA
GLUCÓGENO FOSFORILASA POCO SOLUBLE

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen composiciones farmacéuticas de un inhibidor
5 de la glucógeno fosforilasa poco soluble y particularmente
eficaz, así como procedimientos para fabricar tales
composiciones y formas de dosificación a partir de tales
composiciones.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 litográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

EMPRESA DE FRECUENCIA []

- Indicación de que se solicita el registro de un Empresa de Frecuencia []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del sistema de trabajo []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

fer
Firma Responsable



472

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-21774
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1345
	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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAYO 2001.

202027/202022

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