

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② **SOLICITANTE
(71)**

Nombre **JAGOTEC AG**
Dirección Eptingerstrasse 51 CH-4132
Muttenz, Suiza
Nacionalidad o Domicilio Muttenz, Suiza
Lugar de Constitución Suiza
Teléfono 3284270 Fax 8089701
E-mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C ☐ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

③ **REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**
Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia
Teléfono 3284270 Fax 8089701
E-mail jllico@lloredacamacho.com

C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 17 159 681 TP 10 784

④ **INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre **Guy Vergnault, Pascal Grenier, Lauretta Maggi y Ubaldo Conta**
Dirección 9, rue des Merles, 68680 Kembs, Loèche Résidence la Clef des
Champs 5 rue des Vignes, F-68510 Kapplelen, Via Folperti, 3, I-27100 Pavia
y Via Treviglio 6, I-21052 Busto Arsizio
Nacionalidad o Domicilio Francia e Italia

PCT (86)

⑤ Solicitud Internacional No PCT/GB01/01728 Fecha 12/04/01
Publicación Internacional No WO 01/78688 A1 Fecha 25/10/01

⑥ **Título (54)** "FORMULACION DE DOSIFICACION EN MATRIZ POLIMERICA
HIDROFILICA/LIPOFILICA"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 9/24

⑧ **Prioridad**
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
IT
IT

(32) Fecha
14/04/00
07/09/00

(31) Número de Solicitud
MI2000A000852
MI2000A001983

⑨ **Comprobante de Pago No,** 02-62 619 **Fecha** 19/09/02

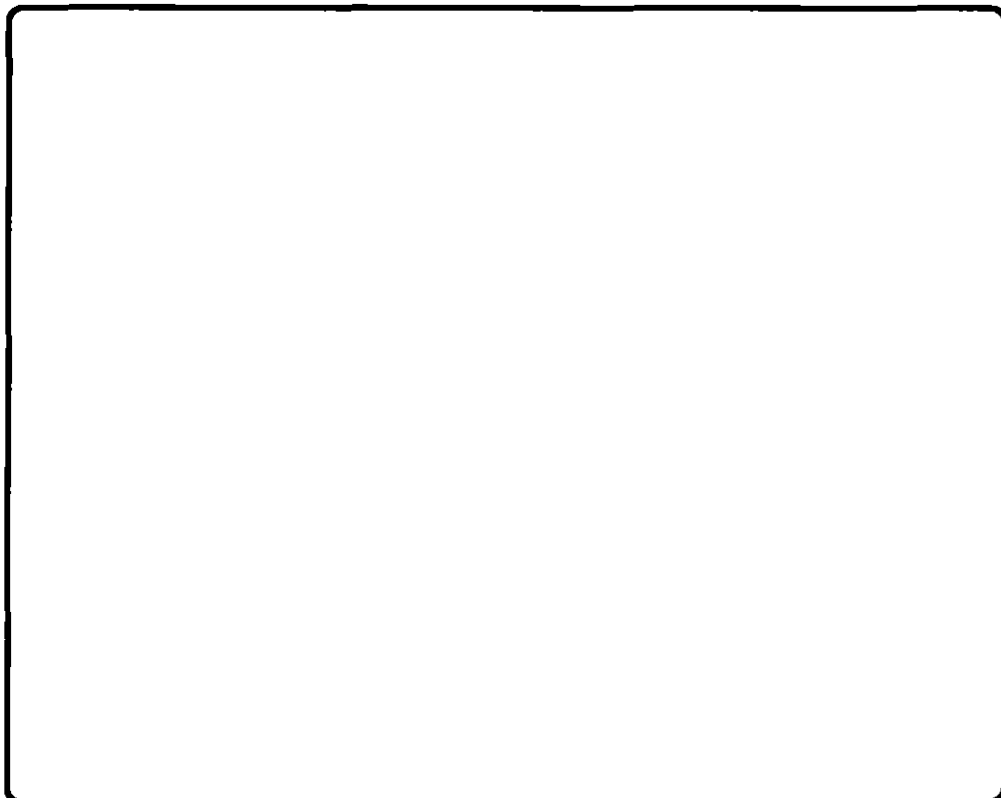
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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
- ☐ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y su traducción, Publicación con su traducción y Dibujos

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE JOSE ANTONIO LLORENTE

FIRMA

C C 1971899311834 T P 10/794

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02091153 00000000

Folios: 100

Fecha (AÑO) 2002-10-09 16 16.09

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE PACT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

IDO OFICIAL DE CAJA 02 - 62,619
CHA SEPTIEMBRE 19 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PBO	Vr PAGO
LLORED A Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036794	19/09/2002	13,453,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	CONTENIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	378,000 00
		TOTAL	\$ 378,000 00

SON TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

EL 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

De relation Coler 495,
Torgator proprietarius y tenetur

27/02/03

(23)

Fs240-3

EXTRA PUBLICATION

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique el ítem 5 a continuación	
NCB/P32315WO		
Solicitud internacional No. PCT/GB 01/01726	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12/04/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 14/04/2000
Solicitante JAGOTEC AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1 Bases del reporte

a Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)).

b Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia.

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2 ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II)

4 Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

5 Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención

☒ Ninguna de las figuras.

4
y

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB01/01726

A CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K9/24 A61K31/4045 A61P25/16 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI				
B CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados				
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados) WPI Dato, PAJ, EPO-Internacional, BIOSIS				
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES				
Categoría *	Citación de documento con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.		
Y	WO 97 03670 A (SMITHKLINE BEECHAM P L C) 6 de Febrero de 1997 (1997-02-06)	1-15, 17, 18 22-24, 26, 31-33		
A	página 7, ejemplo 8 —	16, 19-21, 25, 27		
Y	US 5 126 145 A (EVENSTAD) 30 de Junio de 1992 (1992-06-30) todos los documentos — —	1-15,17, 18, 22-24, 26, 31-33		
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.				
* Categorías especiales de documentos citados				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada </td> <td style="vertical-align: top;"> T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes </td> </tr> </table>			A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes
A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes			
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 20 de Julio de 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 30/07/ 2001		
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea, P B 5818 Patentilaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsímil No (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Benz, K		

85

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB01/01726

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 6 027 748 A (CONTE) 22 de Febrero de 2000 (2000-02-22) citada en la solicitud columna 11 –columna 12, ejemplo 2 —	1-15, 17, 18 22-24, 26, 31-33
A	WO 98 30208 A (ABBOTT LABORATORIES) 16 de Julio de 1998 (1998-07-16) todos los documentos —	1-33
Y	WO 97 48385 A(TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 24 de Diciembre de 1997 (1997-12-24) página 2, línea 15 –página 3, línea 8 página 8, línea 13 – línea 21 figura 15 página 16, línea 7 –página 17, línea 12 —	1-33

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB01/01726

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

- 1 ☒ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber

Si bien las reivindicaciones 28-30 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados del compuesto/composición
- 2 ☐ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente
- 3 ☐ Reivindicaciones No
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a)

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales
- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos
- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

18
7

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/GB01/01726

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9703670 A	06-02-1997	AU 6659196 A BG 102259 A BR 9609857 A CN 1195986 A CZ 9800183 A EA 980140 A EP 0839039 A HU 9900299 A JP 11509539 T NO 980240 A PL 324553 A SK 5398 A TR 9800077 T	18-02-1997 30-09-1998 16-03-1999 14-10-1998 17-06-1998 29-10-1998 06-05-1998 28-09-1999 24-08-1999 20-01-1998 08-06-1998 08-07-1998 21-05-1998
US 5126145 A	30-06-1992	AU 1822492 A JP 5221854 A US 5268181 A	23-12-1993 31-08-1993 07-12-1993
US 6027748 A	22-02-2000	IT MI970016 A	08-07-1998
WO 9830208 A	16-07-1998	AU 5609998 A EP 0951279 A US 6033685 A ZA 9800080 A	03-08-1998 27-10-1999 07-03-2000 08-07-1998
WO 9748385 A	24-12-1997	US 5945125 A AU 3406497 A CA 2258709 A EP 0910349 A JP 2001501591 T	31-08-1999 07-01-1998 24-12-1997 28-04-1999 06-02-2001

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference NCB/P32315W0	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable Item 5 below	
International application No PCT/GB 01/01726	International filing date (day/month/year) 12/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/04/2000
Applicant JAGOTEC AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

- a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b))

- b With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international search was carried out on the basis of the sequence listing



contained in the international application in written form



filed together with the international application in computer readable form



furnished subsequently to this Authority in written form



furnished subsequently to this Authority in computer readable form



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I)

- 3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box II)

4 With regard to the title

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows

5 With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established according to Rule 38 2(b) by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report submit comments to this Authority

6 The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure



because this figure better characterizes the invention



None of the figures

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/24 A61K31/4045 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 03670 A (SMITHKLINE BEECHAM P L C) 6 February 1997 (1997-02-06)	1-15, 17, 18, 22-24, 26, 31-33
A	page 7, example 8	16, 19-21, 25, 27
Y	US 5 126 145 A (EVENSTAD ET AL) 30 June 1992 (1992-06-30)	1-15, 17, 18, 22-24, 26, 31-33
	the whole document — -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2001

Date of mailing of the international search report

30/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 027 748 A (CONTE ET AL) 22 February 2000 (2000-02-22) cited in the application column 11 -column 12, example 2	1-15,17, 18, 22-24, 26,31-33
A	WO 98 30208 A (ABOTT LABORATORIES) 16 July 1998 (1998-07-16) the whole document	1-33
A	WO 97 48385 A (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 24 December 1997 (1997-12-24) page 2, line 15 -page 3, line 8 page 8, line 13 - line 21 figure 15 page 16, line 7 -page 17, line 12	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB 01/01726

14
//

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claims 28-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out specifically
- 3 ☐ Claims Nos..
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid specifically claims Nos
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT
Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 01/01726

15
12

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9703670 A	06-02-1997	AU 6659196 A BG 102259 A BR 9609857 A CN 1195986 A CZ 9800183 A EA 980140 A EP 0839039 A HU 9900299 A JP 11509539 T NO 980240 A PL 324553 A SK 5398 A TR 9800077 T	18-02-1997 30-09-1998 16-03-1999 14-10-1998 17-06-1998 29-10-1998 06-05-1998 28-09-1999 24-08-1999 20-01-1998 08-06-1998 08-07-1998 21-05-1998
US 5126145 A	30-06-1992	AU 1822492 A JP 5221854 A US 5268181 A	23-12-1993 31-08-1993 07-12-1993
US 6027748 A	22-02-2000	IT MI970016 A	08-07-1998
WO 9830208 A	16-07-1998	AU 5609998 A EP 0951279 A US 6033685 A ZA 9800080 A	03-08-1998 27-10-1999 07-03-2000 08-07-1998
WO 9748385 A	24-12-1997	US 5945125 A AU 3406497 A CA 2258709 A EP 0910349 A JP 2001501591 T	31-08-1999 07-01-1998 24-12-1997 28-04-1999 06-02-2001

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

25 de Octubre de 2001 (25 10 2001) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/78688 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ A61K 9/24,
31/4045 A61P 25/16

Kappelen (FR). MAGGI, Lauretta [IT/IT] Via Folpert 3 I-27100
Pavia (IT). CONTE, Ubaldo [IT/IT] Via Trevigho, 6 I-21052 Busto
Aruzio (IT).

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/GB01/01726

(22) Fecha de Registro Internacional 12 de Abril de 2001
(12.04.2001)

(74) Agente: BASSIL, Nicholas, Charles, Kilburn & Strode, 20 Red Lion
Street, London WC1R 4PJ (GB).

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad

MI2000A000852 14 de Abril de 2000 (14.04.2000) IT
MI2000A001963 7 de Septiembre de 2000 (07 09.2000) IT

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AG, ~~AL~~, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, ~~CN~~, CO, ~~CR~~, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, ~~MZ~~, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71) Solicitante (para todos los estados designados, excepto Estados
Unidos de América): JAGOTEC AG [CH/CH] Eptingerstrasse
51 CH-4132 Muttenz (CH)

(71) Solicitante: (para LC únicamente) BASSIL, Nicholas, Charles
[GB/GB] Kilburn & Strode 20 Red Lion Street, London WC1R 4PJ
(GB)

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(72) Inventores. e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): VERGNAULT Guy [FR/FR] 9, rue du Bois Vert,
F-68300 Saint Louis (FR). GRENIER, Pascal [FR/FR]
Résidence la Claf des Champs, 5 rue des Vignes, F 68510

Publicado.

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título

" F RMULACION DE DOSIFICACION EN MATRIZ POLIMERICA HIDROFILICA / LIPOFILICA "

(57) Resumen Una formulación de dosificación oral que comprende una tableta farmacéutica de una o más capas, una de las cuales porta una sustancia biológicamente activa, la formulación de dicha tableta incluye porcentajes diferentes de materiales poliméricos hidrofílicos y lipofílicos, y sustancias adyuvantes. Las tabletas de la presente invención muestran una tasa de liberación que es independiente de las cantidades de sustancia activa presente en la tableta.

17
14

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/78688 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 9/24,
31/4045, A61P 25/16

MAGGI, Lauretta [IT/IT] Via Folperti 3 I 27100 Pavia
(IT). CONTE, Ubaldo [IT/IT] Via Trevighe 6, I 21052
Busto Arsizio (IT).

(21) International Application Number PCT/GB01/01726

(74) Agents BASSIL, Nicholas, Charles et al Kilburn &
Strode, 20 Red Lion Street, London WC1R 4PJ (GB)

(22) International Filing Date 12 April 2001 (12.04.2001)

(25) Filing Language English

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
MI2000A000852 14 April 2000 (14.04.2000) IT
MI2000A001963 7 September 2000 (07.09.2000) IT

(71) Applicant (*for all designated States except US*)
JAGOTEC AG [CH/CH] Eptingenstrasse 51 CH-4132
Muttenz (CH)

(84) Designated States (*regional*) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW) Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for LC only*) BASSIL, Nicholas, Charles
[GB/GB] Kilburn & Strode, 20 Red Lion Street, London
WC1R 4PJ (GB)

Published
— with international search report

(72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*) VERGNAULT,
Guy [FR/FR] 9 rue du Bois Vert, F-68300 Saint Louis
(FR) GRENIER, Pascal [FR/FR] Résidence la Clief
des Champs, 5, rue des Vignes, F-68510 Kappelern (FR).

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/78688 A1

(54) Title HYDROPHILIC/LIPOPHILIC POLYMERIC MATRIX DOSAGE FORMULATION

(57) Abstract: An oral dosage form comprising a pharmaceutical tablet of one or more layers one of which carries a biologically active substance the formulation of said tablet includes different percentages of hydrophilic and lipophilic polymeric materials, and adjuvant substances. The tablets of the present invention show a release rate which is independent from the amounts of active substance present in the tablet.

18
15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente NCB/P32315WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/GB01/01726	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K 9/24		
Solicitante JAGOTEC AG		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2 Este REPORTE consta de un total de 2 páginas, incluyendo la carátula

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ páginas

3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 12/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 22/04/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado FLETCHER A S Tel (+49-89) 2399 2828

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No PCT/GB01/01726
--

I Base del Reporte

La base de este reporte de examen internacional es la solicitud como fue originalmente presentada

II No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La cuestión si la invención reivindicada puede ser novedosa, envolver nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido el sujeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66 1(e) PCT), ver además reporte de búsqueda internacional)

V Declaración razonada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

Hasta el punto que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver item III anterior), se puntualiza lo siguiente

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se han considerado que la invención como está definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales has sido el sujeto del reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir el criterio mencionado en el Artículo 33(1) PCT, esto es, no parece ser novedoso y/o no involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citado X y/o Y y las correspondientes referencias a las reivindicaciones)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference NCB/P32315WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 01/ 01726	International filing date (day/month/year) 12/04/2001	Priority date (day/month/year) 14/04/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/24		
Applicant JAGOTEC AG et al		

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consists of a total of _____ sheets.	
3 This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 12/11/2001	Date of completion of this report 22/04/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S Tel (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



PATENT COOPERATION TREATY

21
18From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY

EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BASSIL, Nicholas C et al
KILBURN & STRODE
20 Red Lion Street
London WC1R 4PJ
GRANDE BRETAGNE

Date: 12/04/2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

25/04/2002

Applicant's or agent's file reference
NCB/P32315W0

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB 01/ 01726

International filing date (day/month/year)

12/04/2001

Priority date (day/month/year)

14/04/2000

Applicant

JAGOTEC AG et al

1 The applicant is hereby notified that the International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any established on the international application

2 A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel (+49-89) 2399-0 Tx 523656 epmu d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

DONNELLY P P
Tel (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/416 (July 1992) P20473

I Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

V Reasoned statement under Rule 66 2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)

FORMULACION DE DOSIFICACION EN MATRIZ POLIMERICA HIDROFILICA / LIPOFILICA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una formulación de dosificación oral que comprende una tableta farmacéutica de una o más capas, una de las cuales porta una sustancia biológicamente activa, la formulación de dicha tableta incluye porcentajes diferentes de materiales poliméricos hidrofílicos y lipofílicos, y sustancias adyuvantes. Las tabletas de la presente invención muestran una tasa de liberación que es independiente de las cantidades de sustancia activa presente en la tableta.

FORMULACION DE DOSIFICACION EN MATRIZ POLIMERICA HIDROFILICA / LIPOFILICA

La presente invención se refiere a una formulación de dosificación o tableta que comprende una matriz mixta de componentes hidrofílicos y lipofílicos capaz de controlar la rata de liberación de uno o más agentes terapéuticamente activos a partir de la formulacion/tableta

En años recientes se han hecho considerables esfuerzos en el campo de la investigación en tecnología farmaceutica orientados a preparar formas farmacéuticas innovadoras, ya sea para la administracion de sustancias activas, tanto para el tratamiento de humanos como de uso en el campo veterinario. Uno de los aspectos fundamentales de las calidades innovadoras de las formas de dosificacion farmacéutica y/o de sistemas de formulación preparados es tomar como objetivo la liberacion de la droga (o sustancia activa) en un sitio de acción específico y/o la liberación de tal sustancia activa con una velocidad programable *a priori* lo cual puede evaluarse por medio de pruebas "*in vitro*" apropiadas

Otros sectores de la industria también están interesados en tales desarrollos técnicos, no solamente el sector de la salud humana, lo estan también los sectores veterinario y agricola, especialmente con respecto a la liberación controlada de fertilizantes, plaguicidas, insecticidas y/o agentes de protección específicos de ciertos cultivos

Hay muchos ejemplos en el sector farmaceutico que describen la preparacion de formas farmacéuticas capaces de liberar el principio activo (sustancia activa) con cinetica cero. Tal como es bien conocido por los expertos en este campo de la técnica, lo anterior significa que el principio activo transportado lo suministra la forma farmacéutica a una velocidad constante a traves del tiempo y durante un período de tiempo programable

En particular, la liberación de una droga puede expresarse a través de la siguiente relación empírica

$$M_t/M_0 = Kt^n$$

en donde la fracción de droga liberada M_t/M_0 es proporcional a una constante K la cual depende del coeficiente de difusión en la matriz, mientras que la constante n depende de las características de hinchamiento y de la velocidad de relajación de las cadenas poliméricas en el frente de hinchamiento. Existen muchos ejemplos de tales formas farmacéuticas, por ejemplo, la que se menciona en el libro de S. Dimitriu "Polisaccharides in medical applications" M. Dekker, New York 1996

Existen muchos ejemplos y aplicaciones farmacéuticas sobre formas de dosificación utilizables en diferentes formas de administración, a saber, oral, transdérmica, vaginal y ocular. Ciertamente, dada la extrema importancia y el uso extendido de la administración oral de drogas, las prácticas innovadoras más numerosas y diferenciadas son las orientadas a efectuar la liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, el sistema OROS descrito en la Patente de los Estados Unidos No 4,160,020

Un avance más en este campo es también el suministrado por las formas farmacéuticas de dosificación oral descritas en las Patentes de los Estados Unidos No 4,839,177 y 5,422,123 (equivalente a la EPA-A-0226884 y EP-A-0432607 respectivamente), en donde se describe la preparación de formas farmacéuticas de uso oral capaces de garantizar la liberación de un principio activo a una velocidad de liberación constante, v.g., acorde con una cinética cero ($n=0$ en la fórmula anterior). En particular, tales documentos describen la preparación de un sistema terapéutico consistente, en su más simple forma, en una matriz hidrofílica que contiene una droga y los apropiados excipientes, capaces de permitir la liberación del principio activo a velocidades variables (v.g., a tasas de liberación controladas)

Entre los materiales componentes importantes para lograr la lenta liberación del principio activo se incluyen los polímeros hidrofílicos, los cuales pueden gelificarse, y son capaces de hincharse al contacto con el agua y/o fluidos acuosos, formando una capa gelificada a partir de la cual el principio activo se esparce según una cinética tipo Fickian

El sistema terapéutico descrito antes en las Patentes de los Estados Unidos Nos 4,839,177 y 5,422,123 se caracteriza por cuanto una parte de dicha matriz va revestida con una barrera impermeable obtenida a través de la aplicación de una película polimérica la cual es insoluble en agua y en medios acuosos, como sucede en la Patente de los Estados Unidos No 4,839,177 ó en donde una capa de material y/o una mezcla de material polimérico se aplica por compresión (posiblemente, granulados obtenidos según las técnicas conocidas) proporcionando así impermeabilidad y/o, en todo caso, impidiendo la liberación de la droga transportada en la forma matricial desde la superficie protegida durante un período de tiempo predeterminable (como en la Patente de los Estados Unidos No 5,422,123) El resultado es que la liberación del principio activo transportado por la matriz hidrofílica ocurre únicamente a partir de la superficie libre de la capa que contiene la sustancia activa en contacto directo con el medio de disolución Tal sistema se caracteriza en que el principio activo, transportado en dichas formas farmacéuticas, se suministra a una velocidad la cual generalmente prueba ser constante en el transcurso del tiempo (cinética de liberación cero) tal como es enfatizado en las Reivindicaciones de dicha patente

Se han suministrado otras formulaciones de tabletas para la liberación de una o más drogas a tasas diferentes de liberación (WO 94/0641), gracias a la apropiada formulación de las capas en la tableta multicapa Otros sistemas alternativos de liberación en fases de drogas han incluido el uso de una membrana impermeable a fin de controlar el tiempo de liberación de la droga (Patente de los Estados Unidos No 5,487,901), un revestimiento completo de un material polimérico biodegradable (Patente de los Estados

Unidos No 6,027,748), o una capa más sustancial de materiales de permeabilidad controlada (EP-A-0788799) Se han descrito además otras tabletas multicapa en las cuales la tableta exhibe un alto incremento de volumen al contacto con el contenido líquido del estómago proporcionando así tiempos de residencia gástrica prolongados (EP-A-0795324)

Sin embargo, en muchos protocolos de tratamiento, el paciente debe tomar drogas durante períodos de tiempo prolongados, como es el caso del tratamiento de una enfermedad crónica y debe seguir, a veces, complejos patrones posológicos, tomando dos o más formas farmacéuticas en el transcurso de 24 horas Tales modelos terapéuticos complejos y característicos son pobremente aguantados e infrecuentemente seguidos por los pacientes no hospitalizados, en verdad, la interrupción de la correcta observancia de los modelos posológicos es muy frecuente y bien conocida en el caso de los pacientes de consulta externa, y tal interrupción es directamente proporcional a la complejidad y número de administraciones requeridas o recomendadas durante el día Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades crónicas, v g , la hipertensión, la posología de las drogas debe ajustarse dependiendo de la seriedad de la patología y por lo tanto, personalizarse frente a las necesidades terapéuticas específicas del individuo en particular

De importancia en muchos modelos patológicos, es el deseo de parte de la profesión médica de contar con formas farmacéuticas disponibles con un contenido de principio activo muy diferenciado (para favorecer así la personalización de la posología), las cuales, sin embargo, estén además en capacidad de liberar la droga con una velocidad y cinética de liberación similar o equivalente, independiente de la cantidad de sustancia activa transportada

Por lo tanto, la disponibilidad de las formas farmacéuticas que pueden liberar diferentes dosificaciones de la misma droga a la misma o similar velocidad, podría proporcionar a la profesión médica una solución a un

importante problema terapéutico, de importancia social relevante según el tipo de terapia a la cual va dirigida. Tales formas de dosificación permitirían la optimización del uso de la droga y de las sustancias biológicamente activas en general.

Se ha descubierto ahora que con la utilización de una formulación específica y una forma farmacéutica específica consistente en una tableta multicapa, preferiblemente una que contenga dos o tres capas, es posible obtener una velocidad de liberación similar o idéntica, aun si dicha tableta porta cantidades muy diferentes de la misma sustancia activa.

La originalidad de la presente invención, además de las características morfológicas y prácticas del nuevo sistema terapéutico propuesto, podrán ilustrarse mejor con base en la siguiente descripción detallada de la presente invención.

De acuerdo a un primer aspecto de la presente invención se proporciona aquí una tableta en múltiples capas (multicapa), en particular, una tableta multicapa de liberación controlada, que comprende

(a) una capa activa que contiene (i) una sustancia activa, (ii) sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, (iii) sustancias lipofílicas, y (iv) sustancias excipientes, en donde la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en dicha capa activa se encuentra en el rango entre $10:1$ a $0,5:1$, y

b) una ó más capas de barrera que contienen una ó más de dichas sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, sustancias lipofílicas, y sustancias excipientes.

Las tabletas multicapa preparadas en concordancia con la presente invención

tienen la capacidad de proporcionar una cinética de liberación sustancialmente equivalente (o idéntica) para la misma sustancia activa cuando se formula en cantidades diferentes en la capa que contiene la sustancia activa de la tableta multicapa. Las tabletas farmacéuticas de la presente invención tienen la ventaja de liberar la sustancia activa transportada de una forma garantizada, preferiblemente también, evitando el fenómeno del dumping de las dosis ("trampa" con la dosis), y por lo tanto están en capacidad de satisfacer las necesidades terapéuticas específicas gracias a la liberación gradual y controlada de la sustancia activa.

Las tabletas multicapa de la presente invención pueden prepararse a manera de tabletas de dos capas, tabletas de tres capas ó un número mayor de capas, si se desea o se requiere. Por lo menos una capa contendrá la sustancia activa a ser liberada por la tableta y por lo menos una capa constituirá una capa de barrera o de soporte con respecto a la capa que contiene la sustancia activa. Las posibles construcciones de tabletas multicapa se ilustran en las Figuras 1 a 9. Las tabletas pueden tener una sección transversal sustancialmente circular, o pueden adoptar una sección transversal más oval o cualquier otra forma geométrica apropiada, por ejemplo rectilínea. La tableta puede también tomar una forma como la de una capleta (tableta en forma de capsula). Tal como podrá apreciarse, existen muchas posibles configuraciones de las capas en las tabletas multicapa.

La capa que contiene la sustancia activa puede, para los propósitos de la presente invención, denominarse simplemente capa activa, aunque, debe anotarse que más de una sustancia activa puede ir formulada en una tableta de la presente invención. La capa que generalmente no contiene una sustancia activa puede denominársele capa de barrera, o capa de soporte.

Una tableta de dos capas sencilla se ilustra en la Figura 1, en donde una superficie lateral de la capa que contiene la sustancia activa (ilustrada con puntos) va cubierta por una capa de barrera (se ilustra con un rayado). Una

variación de tal construcción se ilustra en la Figura 2, en donde dos capas de barrera recubren ambas superficies laterales expuestas de la capa que contiene la sustancia activa. En la Figura 3, una sola capa de barrera recubre una superficie lateral y los lados de la capa activa. La capa de barrera se ilustra presente en la forma de un anillo en la Figura 4, la cual rodea el núcleo activo, y en la Figura 5, un núcleo activo conformado por dos capas activas se ilustra rodeado por un anillo de una capa de barrera.

En la Figura 6, se ilustra una tableta de tres capas en la cual hay una primera capa de barrera (3) con una superficie lateral superior y los lados expuestos, capa la cual es adyacente a una segunda capa activa (2) con ambas superficies laterales cubiertas y los lados de la capa expuestos, capa (2) la cual es a su vez adyacente a una segunda capa activa (1) en donde la superficie lateral inferior está expuesta y los lados expuestos. Las dos capas activas pueden contener diferentes sustancias activas o la misma sustancia activa en diferentes cantidades. La Figura 7 ilustra una configuración alternativa respecto de la práctica de la Figura 6, en donde la capa que contiene la sustancia activa (5) se encuentra totalmente dentro de la capa de barrera (6) y la segunda capa que contiene la sustancia activa (4). En la Figura 8, se ilustra una tableta similar de tres capas en la cual la capa de barrera (8) se interpone entre las dos capas que contienen sustancias activas (9) y (7).

Otra construcción de tableta de tres capas (capleta) se ilustra también en la Figura 9 en la cual la tableta posee dos capas de barrera externas (10, 12) y una capa que contiene la sustancia activa (11) interpuesta entre las capas de barrera.

En algunas configuraciones de tabletas la capa de barrera puede también contener una sustancia activa la cual actúa a manera de una capa de barrera con respecto a una primera capa que contiene la sustancia activa, pero la cual en sí misma es una capa que contiene sustancia activa. Generalmente, en tales prácticas, la sustancia activa en las capas activas es diferente en las

capas separadas, aunque pueden tambien preverse configuraciones en las cuales la misma sustancia activa esté presente en las capas activas separadas, en diferente cantidades

La capa o las capas de barrera están diseñadas para limitar la superficie de liberación de la capa activa, para así permitir que dicha sustancia activa transportada sea liberada unicamente por la superficie no cubierta al contacto con el medio de disolución y/o los fluidos biológicos en concordancia con una cinética la cual, in vitro, pueden programarse mediante métodos precisos, tal como se resaltará en los ejemplos suministrados de la presente invención

Toda sustancia farmacéuticamente activa apropiada para administración oral en la forma de una tableta, puede formularse en una tableta de la presente invención Una sustancia activa es por lo tanto un producto farmaceutico (droga) con un uso terapéutico, pero entre tales sustancias pueden tambien incluirse aquellas diseñadas para la administración atendiendo usos no terapéuticos, tales como el diagnóstico o con propósitos dietarios

Preferiblemente, la sustancia activa pueden tratarse de una dirigida hacia el tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo, drogas que actuan sobre el sistema cardiovascular, anti-arritmicos, estimulantes cardíacos, vasodilatadores, antagonistas del calcio, anti-hipertensivos, sustancias anti-adrenérgicas de acción central y periférica ó sustancias que actuan sobre te la musculatura arteriolar, analgésicos, sustancias que actuan sobre el sistema renina-angiotensina, anti-hipertensivos y diuréticos en asociación, agentes contra la enfermedad de Parkinson, diuréticos y drogas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, antihistamínicos y/o anti-asmáticos

Entre los ejemplos de sustancias activas que pueden usarse en tales formas farmacéuticas se incluyen propranolol, atenolol, pindolol, ropinirol, prazosin, ramipril, espirapril, espironolactona, metipranolol, molsidomina, moxonidina, nadolol, nadoxolol, levodopa, metoprolol, timolol En una

practica particularmente preferida, la sustancia activa (1) comprende ó es el ropinirol, inclusive sus sales farmacéuticamente aceptables

El ropinirol, su estructura, los procesos para su preparación y usos terapéuticos se describen en la patente EP-A-0113964 (véase Ejemplo 2), EP-A-0299602, EP-A-0300614, WO 91/16306, WO 92/00735 y WO 93/23035, patentes las cuales se citan aquí a manera de solo referencia. El término "Ropinirol", tal como se utiliza en el presente documento, abarca sus sales farmacéuticamente aceptables. Con mayor preferencia, el ropinirol usado en la tableta está en la forma de su sal clorhidrato. El ropinirol actualmente es mercadeado, como su sal HCl, en una tableta de liberación inmediata para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (véase también la patente EP-A-0299602). El ropinirol puede sintetizarse a través del método ventajoso descrito en la patente mundial WO 91/16306.

En las practicas de la presente invencion en las cuales la sustancia activa comprende o es el ropinirol, la cantidad de ropinirol presente, inclusive de sales farmacéuticamente aceptables de éste, puede encontrarse en una cantidad de hasta 12,0 mg, preferiblemente entre 0,75 mg - 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente, excluyendo de cualquier cantidad de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, HCl) agregado para formar cualquiera de las sales del ropinirol. La cantidad de ropinirol presente, inclusive de sales farmacéuticamente aceptables de éste, pueden encontrarse en proporciones hasta de 12,0 mg, preferiblemente entre 0,75 mg - 12,0 mg, medidos como la cantidad de ropinirol base presente, por 150 mg de capa activa presente. Véase Ejemplos 13 - 18 más adelante.

Entre las sustancias analgésicas se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de estas, las drogas anti-inflamatorias esteroideas y los analgésicos opiáceos, y las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (NSAIDs). La sustancia analgésica pueden tratarse de una droga anti-inflamatoria no esteroideal (NSAID, tales como ácido acetil salicílico, ácido salicílico, indometacina, ibuprofen, naproxen, naproxen sódico, flubiprofen,

indoprofen, ketoprofen, piroxicam, diclofenaco, diclofenaco sódico, etodolac, ketorolac, o las sales farmacéuticamente aceptables y/o derivados o mezclas de estos

Otras sustancias analgésicas apropiadas son, sin hacer una lista exhaustiva de estas, los analgésicos opiáceos tales como alfentanil, aliprodina, alfaprodina, arileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxifetidina, isometadone, ketobernida, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, miorfina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norievorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritrainida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol, tilidina y las sales farmacéuticamente aceptables y/o derivados ó mezclas de éstos

Entre las drogas antihipertensivas pueden incluirse diltiazem, trapidil, urapidil, benzydaron, dipiridamol (dipiridamol), lidoflazina, naphthidrofuril oxalato, perhexelina maleato, oxifedrina clorhidrato Y en el caso de los antihistamínicos y/o anti-astmáticos, pueden incluirse la efedrina, terfenadina, teofilina o la clorferniramina

En todo caso, pueden prepararse matrices que porten cualquier tipo de principio activo, para lo cual las formas farmacéuticas necesitan liberar también cantidades muy diferentes de sustancias activas con la misma cinética de liberación

En las tabletas de la presente solicitud de patente, la sustancia activa a ser

transportada puede exhibir un rango de solubilidad en agua muy amplio, v g , entre 0,01 mg/L hasta 3 000 g/L, preferiblemente entre 10 mg/L hasta de 1 000 g/L (v g , el ropinirol tiene una solubilidad de 133 g/L), ó entre 0,01 mg/L hasta 100 g/L

La sustancia activa está preferiblemente contenida en un porcentaje entre 0,05% y 50% en peso de la capa activa, siendo más preferido rangos de la sustancia activa entre 0,05% a 40%, 0,05% a 30%, 0,05% a 10%, 0,05% a 20%

Pueden usarse sustancias poliméricas hidrofílicas naturales o sintéticas en la preparación de dicha capa activa, las cuales deben tratarse de materiales biocompatibles y/o biodegradables y farmacéuticamente aceptables, v g , polivinilpirrolidona, en particular polivinilpirrolidona no entrecruzada (v g , de molecular peso entre 30000 - 400000), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular entre 100000 y 4 000 000, carboximetilcelulosa sódica (v g , no entrecruzada, v g , peso molecular típico 90000-700000), carboximetilalmidón, copolímero metacrilato de potasio-divinilbenceno, hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular entre 2000 y 4000000, polietilenglicoles de diferente peso molecular, preferiblemente entre 200 y 15000 (mejor aun 1000-15000) y polioxietilenos de peso molecular hasta de 20 000 000 (preferiblemente entre 400 000 - 7 000 000), carboxivinil-polímeros, poloxámeros (copolímero polioxietileno-polioxipropileno), polivinilalcoholes, glucanos (glucans), carrageninas, escleroglucanos (escleroglucanos), mananos, galactomananos, gelanos, xantanos, ácido alginico y sus derivados (v g , alginato de sodio o de calcio, alginato de propilenglicol), poliaminoácidos (v g , gelatina), copolímero metilvinil éter / anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y derivados (v g , carboximetilcelulosa cálcica), etilcelulosa, metilcelulosa, almidón y derivados del almidón, alfa, beta ó gama ciclodextrinas, y derivados de la dextrinas (v g , dextrina), en general La sustancia polimérica hidrofílica es por lo tanto una que puede describirse como un polímero o una sustancia polimérica de liberación controlada, la cual es capaz de lograr suministrar liberación controlada (LC) a los ingredientes activos

Con mayor preferencia, para lograr una ventajosa liberación controlada de la sustancia activa, las sustancias poliméricas hidrofílicas presentes en la capa activa comprenderá(n) a una ó más de las siguientes hidroxipropilcelulosa con un peso molecular entre 100 000 y 4 000 000, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2 000 y 4 000 000 (mejor aun entre 10 000 y 1 500 000, mejor todavía entre 20 000 y 500 000, pero mejor aun aprox 250 000 de peso molecular), etilcelulosa ó metilcelulosa. El polímero que suministra la liberación controlada más preferida es la HPMC.

Las sustancias poliméricas hidrofílicas materiales tales como la carboximetilcelulosa sódica y/o la carboximetilcelulosa cálcica, las cuales actúan como agentes/polímeros incrementadores de la viscosidad ó componentes "formadores de jaulas", son componentes preferidos, v g, de la capa activa. La inclusión de tales polímeros incrementadores de la viscosidad en la capa activa resulta preferida ya que estos ayudan a reducir los efectos de "dumping de la dosis" ocasionalmente observados con las sustancias activas solubles (v g, ropirinol), fenómeno mediante el cual una porción pequeña pero significativa de sustancia activa puede liberarse de la capa activa en la primera hora (por decir algo) posterior a la administración oral. Por consiguiente, se prefiere para este propósito que las sustancias poliméricas hidrofílicas presentes en la capa activa comprendan carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o un derivado de esta (v g, carboximetilcelulosa cálcica), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular entre 100 000 - 4 000 000, un carboxivinilpolímero, una carragenina, un xantano, ácido alginico o un derivado (v g, alginato de sodio o calcio, alginato de propilenglicol), etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina. Con mayor preferencia para este propósito, puede usarse la carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) (v g, no entrecruzada, v g, con un típico peso molecular entre 90 000-700 000). La presente invención también abarca el uso de otros polímeros equivalente capaces de actuar como agentes incrementadores de la viscosidad y/o componentes "formadores de jaulas".

Resulta preferido que las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa comprendan tanto los polímeros de liberación controlada preferidos anteriormente mencionados, como también polímeros incrementadores de la viscosidad antes mencionados. Así, se prefiere que las sustancias poliméricas hidrofílicas presentes en la capa activa comprendan

(a) una o más de lo siguiente: hidroxipropilcelulosa con un peso molecular entre 100 000 - 4 000 000, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2 000 y 4 000 000, etilcelulosa o metilcelulosa,

y

(b) carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o sus derivados (v.g., carboximetilcelulosa cálcica), hidroxipropilcelulosa con pesos moleculares entre 100 000 - 4 000 000, un carboxivinilpolímero, una carragenina, un xantano, ácido algínico o un derivado (v.g., alginato de sodio o calcio, alginato de propilenglicol), etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina.

Por consiguiente, si bien el polímero de liberación controlada (a) tal como la HPMC, se encuentra en proceso de hinchamiento y/o gelificación gradual durante la primera hora (aprox.) luego de la administración oral de la tableta, tiempo en el cual puede ser menos eficaz en el control de la liberación de las sustancias activas solubles, como lo es el ropinirol, a partir de la capa activa, los polímeros incrementadores de la viscosidad tales como la carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), reducen la liberación de la sustancia activa desde la capa activa. Sin pretender acudir a explicaciones muy teóricas, los intensificadores iónicos de la viscosidad como la NaCMC podrían también interactuar con los grupos hidroxipropilo de, por ejemplo, la HPMC para intensificar así sinérgicamente la tasa de hidratación y de hinchamiento de la HPMC conduciendo a una mayor fuerza del gel.

Por consiguiente, la combinación más preferida es aquella en donde las sustancias poliméricas hidrofílicas de la capa activa incluyen HPMC y

carboximetilcelulosa sódica, especialmente, cuando la sustancia activa tiene una solubilidad alta (v g , de 10 mg/mL a 1000 g/L) en agua, tales como el ropinirol

Preferiblemente, las sustancias poliméricas hidrofílicas presentan un valor HLB valor de por lo menos 10 (véase A Gennaro y J Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa , 304 (1990) y W C Griffin, J Soc Cosmetic Chemists, vol,1, page 311, 1949 lo referente a los valores "HLB" y su medición) Dichas sustancias poliméricas hidrofílicas conforman entre 1% y 75% del peso de la capa activa, pero preferiblemente están presentes en un porcentaje entre 5% y 65% y/o entre 30 y 75%, más preferiblemente 43-75% ó 43-67% ó 43-65% Cualquier HPMC presente en la capa activa está preferiblemente presente en aprox una proporción de 40-63 % en peso de la capa activa Los polímeros incrementadores de la viscosidad antes mencionados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, si están presentes, deberán estar preferiblemente presentes en una proporción hasta del 20% en peso de la capa activa, más preferiblemente (especialmente en el caso de la NaCMC) entre 3-20%, 5-20%, 7-15%, ó aprox el 10% en peso de la capa activa

Todos los polímeros citados en sus diferentes tipos se encuentran disponibles, y se caracterizan con base en sus diferentes propiedades químicas, físicas, de solubilidad y gelificación En particular, en lo que respecta a la hidroxipropilmetilcelulosa, pueden usarse diversos tipos con un diferente peso molecular (entre 1 000 y 4 000 000, preferiblemente entre 2 000 - 4 000 000, aun más preferido entre 10 000 y 1 500 000, mejor todavía entre 20 000 y 500 000, pero mejor aun un peso molecular de aprox 250 000), y con diferentes grados de sustitución Tales tipos de hidroxipropilmetilcelulosa cuentan con características bien diferenciadas en donde la mayoría son erosionables o son capaces de gelificarse, dependiendo de la viscosidad y del grado de sustitución (D S) presente en la cadena polimérica Los HPMCs gelificables (v g , Methocel, grados K) se

prefieren frente a los HPMCs erosionables (v g , Methocel, grados E) Los polietilenglicoles y polioxietilenos exhiben un comportamiento idéntico en efecto, propiedades diferentes de hidrofiliicidad y gelificación tienen correspondencia con pesos moleculares diferentes

El peso molecular de los polímeros y la viscosidad al 2% de los polímeros pueden estar directamente correlacionados (ver "METHOCEL™ in Aqueous Systems for Tablet Coating", página 12, publicado por The Dow Chemical Company - www.dow.com - METHOCEL™ es una marca registrada de The Dow Chemical Company), en donde la viscosidad de un polímero se define como la viscosidad de una solución acuosa 2% medida a 20°C como mPa segundos La viscosidad se mide en Pascales segundos (unidades SI) ó en poises (unidades c g s), en donde 1 centipoise = 10^{-3} Pa seg Así por ejemplo, el METHOCEL® K100M posee un peso molecular aproximado de 246 000 y una viscosidad 2% correspondiente a 100 000 mPa seg (con base en una viscosidad promedio de 80 000 - 120 000 mPa seg), el METHOCEL® K4M posee un peso molecular aproximado de 86 000 y una viscosidad 2% correspondiente de 4 000 mPa seg, y el METHOCEL® K100LV, un peso molecular aproximado de 27 000 y una correspondiente viscosidad 2% de 100 mPa seg Por esta razón, los rangos preferidos de peso molecular de las sustancias polimericas, por ejemplo la polímeros basados en la hidroxipropilmetilcelulosa, pueden también definirse en términos de viscosidad

Un rango de viscosidades preferido para los polímeros hidroxipropilmetilcelulosa antes definidos puede ser el rango entre 50 – 15 0000 mPa-seg, apropiadamente 80 000 - 120 000 mPa seg (v g , el K100M, como el usado en las capas de barrera y activa de los Ejemplos 13-21) Esto se aplica tanto a la capa activa (antes discutida) como a la o las capas de barrera o de soporte (discutidas más adelante)

En una práctica alternativa, a fin de obtener una rata de liberación más rápida, el rango de viscosidad para los polímeros hidroxipropilmetilcelulosa

en la capa activa y/o capa(s) de barrera puede encontrarse en un rango entre 50 y 25 000 mPa seg (incluyendo los Methocels K4M, K15M, K100LV) En esta práctica, preferiblemente algunos o todos los polímeros HPMC tienen una viscosidad en el rango entre 1000 – 25 000 mPa seg (incluyendo aquí los Methocels K4M & K15M, pero no el K100LV ni K100M) Con mayor preferencia, los polímeros HPMC que tengan una viscosidad en el rango entre 1000 – 25 000 mPa seg están presentes en la capa activa o en la capa de barrera en un porcentaje situado entre 5 y 50% en peso de la capa activa o capa de barrera En particular, los Ejemplos 22 y 23 presentados más adelante poseen 10% - 40 % en peso respectivamente, de tal HPMC (K4M) en sus capas de barrera, lo cual proporciona un perfil de liberación ligeramente más rápido *in vitro* que lo logrado a la proporción de 45 % en peso del HPMC K100 presente en las capas de barrera de los Ejemplos 13-18 y 19-21, puesto que, *inter alia*, la sustancia activa, v g , el ropinirol migra más rápido a través de las capas de barrera Preferiblemente, la proporción de HPMCs de baja viscosidad (LV) que tengan entre 50 - 1000 mPa seg de viscosidad (incluyendo el Methocel K100LV), presentes en las capas activas o de barrera es menor a 30% en peso de dicha capa - v g , el Ejemplo 22 tiene 20 % en peso de tal HPMC(K100LV) así como también 10% en peso de HPMC K4M en la capa de barrera Una proporción hasta de 30% de HPMC de baja viscosidad en la capa activa o en la capa de barrera puede incrementar la captura de agua y ayudar a gelificar, incrementando la viscosidad de la matriz y decreciendo la rata de liberación, sin embargo, cantidades mayores no resultan preferidas

En una práctica alternativa de la presente invención, se proporciona una tableta acorde con lo previamente definido, en la cual la capa activa contiene material polimérico con propiedades de hinchamiento lento y/o gelificación lenta y/o erosión lenta y/o solubilidad lenta

Una característica fundamental de las tabletas de la presente invención es que, para el caso de la formulación tanto de la capa que contiene la sustancia activa como para las capas de barrera, se utilizan sustancias

lipofílicas, por ejemplo grasas naturales (de coco, de soya, de cacao) ya sea como tales ó totalmente ó parcialmente hidrogenadas, cera de abejas, cera de abejas polietoxilada, mono-, bi- y glicéridos tri-sustituídos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo (tribehenato de glicerilo $C_{69}H_{134}CO_6$, v g, Compritol 888, en donde el ácido behénico = ácido docosanoico $C_{21}H_{43}COOH$), palmitoestearato de dietilenglicol, estearato de polietilenglicol, palmitoestearato de polietilenglicol, palmitoestearato de polioxi-etilenglicol, monopalmitoestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, mono- ó di- glicerilo behenato (monobehenato de glicerilo ó dibehenato de glicerilo), alcoholes grasos asociados con alcoholes grasos polietoxilados, alcohol cetílico, ácido esteárico, ácidos grasos saturados o insaturados y sus derivados hidrogenados, aceite hidrogenado de castor y sustancias lipofílicas en general. En ciertas prácticas preferidas de la presente invención, las sustancias lipofílicas se seleccionan entre aceite hidrogenado de castor y behenato de glicerilo.

Preferiblemente, las sustancias lipofílicas poseen un valor de HLB menor a 10, más preferiblemente, menor a 5. Preferiblemente, las sustancias lipofílicas conforman entre 1% y 70% de la capa activa en peso, pero preferiblemente están presentes en un porcentaje entre 5% y 55%, mas preferiblemente 5-35%.

La proporción en peso entre el contenido de sustancias poliméricas hidrofílicas versus sustancias lipofílicas en la capa que contiene la sustancia activa, se sitúa entre 10:1 y 0,5:1 (v g, en el rango entre 10:1 y 0,5:1), apropiadamente entre 10:1 y 1:1 (v g en el rango entre 10:1 y 1:1), pero mejor aun entre 7:1 y 1:1 (v g, rango entre 7:1 y 1:1). Además de los polímeros hidrofílicos y las sustancias lipofílicas previamente citados, pueden usarse en la formulación sustancias lipofílicas y/o sustancias de naturaleza anfifílica, en donde la porción hidrofílica puede estar representada por moléculas de glicerol o de otros polialcoholes o por moléculas de polietilenglicol (PEG) de peso molecular entre 100 y 10 000, mientras que la porción lipofílica está representada por ácidos grasos.

insaturados y/o saturados, en la forma de aceites vegetales hidrogenados. La asociación de la porción hidrofílica con la cadena lipídica se obtiene mediante reacciones de esterificación o de alcoholísis parcial de aceites vegetales hidrogenados por moléculas de PEG o de glicerol o de otros polioles. En esta forma, se obtienen compuestos caracterizados por un grado diferente de hidrofiliidad que puede evaluarse midiendo el Balance Hidrofílico/Lipofílico (HLB). Los triglicéridos se encuentran a disposición con un valor HLB entre 1 y 2, los diglicéridos con HLB entre 2 y 3, los monoglicéridos con HLB entre 3 y 4, los PEG diésteres con HLB entre 6 y 15, los PEG monoésteres con HLB entre 10 y 17. En la práctica, al incrementar los valores HLB se incrementa la tendencia hidrofílica y, obviamente, decrece la tendencia lipofílica. Las tabletas acordes con la presente invención pueden, por lo tanto, contener también sustancias poliméricas de naturaleza lipofílica.

Finalmente, pueden emplearse auxiliares de formulación (excipientes) normalmente usados en la tecnología farmacéutica, por ejemplo, diluentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y agentes anti-pegado, como por ejemplo, almidón, manitol, lactosa, sorbitol, xilitol, talco, ácido esteárico, benzoato de sodio, estearato de magnesio, sílica coloidal, maltodextrina, y otros excipientes conocidos por los expertos en este campo de la técnica.

Con el fin de promover la penetración del agua y/o de los fluidos acuosos en la capa o núcleo, pueden introducirse en las formulaciones diluentes hidrofílicos, por ejemplo, manitol, lactosa, almidones de diferentes orígenes, sorbitol, xilitol, o sustancias con propiedades humectantes y/o aquellas que generalmente estimulan la penetración del agua en los sólidos.

Además, pueden emplearse agentes o sustancias diluentes, aglutinantes, lubricantes, buffers, sustancias anti-pegado, deslizantes y plastificantes, así como también otras sustancias capaces de suministrar a dicha capa las características deseadas, tal como bien se ilustra en los Ejemplos consignados más adelante.

Dichos excipientes van preferiblemente contenidos en un porcentaje entre 5% y 50%, preferiblemente entre 10% a 40% ó 20% - 50 % ó 20% - 35% respecto del peso de dicha capa activa. La proporción en peso de la sustancia activa (i) frente a la del componente excipientes (iv) en la capa activa puede encontrarse en el rango entre 0,001 1 y 4 1, apropiadamente entre 0,003 1 a 3 1.

Las sustancias poliméricas empleadas para la preparación de la capa de barrera en asociación con otros auxiliares de formulación, tienen la capacidad de proporcionar una barrera (aplicada por compresión) la cual prueban ser impermeables respecto de la sustancia activa presente en la capa subyacente durante un período de tiempo que depende estrictamente de su composición, tiempo que puede variar desde 1 hora hasta aprox 20-24 horas o más. En tales casos, la liberación de la sustancia activa en los periodos establecidos (v g , durante la primera hora luego de la administración oral / inmersión en fluidos acuosos) ocurre únicamente desde la superficie de la tableta no revestida por la barrera. El término "impermeabilidad" debe tomarse aquí en su sentido consecuente. Preferiblemente, durante la primera hora despues de la administración oral o de la inmersión en líquidos acuosos (v g , agua), ocurre la liberación de sustancia activa de manera sustancial únicamente desde la superficie de la tableta no revestida por la barrera.

Para someter a prueba la impermeabilidad de la capa de barrera frente a la liberación de la sustancia activa, pueden concebirse diversas pruebas apropiadas por parte de los expertos en el campo de la formulación de tabletas farmacéuticas. Sin embargo, una de tales pruebas puede basarse en el revestimiento selectivo de las superficies libres de la capa activa con una apropiada sustancia, como por ejemplo, un revestimiento entérico (por ejemplo, "Eudragit"), o un material ceroso (por ejemplo, cera de abejas), de tal forma que la liberación normal de la sustancia activa no ocurra a través de dichas superficies. Una prueba de disolución *in vitro* prueba puede luego ejecutarse, en la cual el fluido de disolución puede muestrearse a intervalos de tiempo apropiados. De esta forma, puede determinarse en que punto de

tiempo la sustancia activa es liberada a través de la capa de barrera gracias a la interacción de las sustancias componentes de la capa de barrera con el ambiente acuoso (ésto es, el punto de tiempo en el cual los polimeros de la capa de barrera permiten la liberación) Alternativamente, las superficies libres de la capa(s) de barrera(s) pueden selectivamente revestirse en la forma antes descrita y ejecutarse luego una prueba de disolución El perfil de liberación obtenido podría corresponder al de una tableta no revestida hasta el punto de tiempo en que la sustancia activa fue capaz de permear la capa de barrera y liberarse de la tableta no revestida

Tal como se anotó antes, la capa de barrera puede ir superpuesta sobre una o más superficies libres de la capa activa de la tableta Generalmente, la capa de barrera formará una capa que cubre una o más superficie laterales de la capa activa En una práctica preferida de la presente invención, se suministran tabletas en las cuales se usan una ó mas capas de barrera para revestir una o ambas superficies o bases de la capa activa Tales configuraciones, por lo tanto, proporcionan una tableta bi-capa o tricapa

Los material poliméricos hidrofílicos naturales o sintéticos, utilizables en la formulación de la capa de barrera, pueden seleccionarse de aquellos listados en la preparación de la capa activa Dichas sustancias poliméricas pueden estar presentes en un porcentaje de 5 - 90%, con respecto al peso total de dicha capa pero, preferiblemente, entre 25% y 85%

Dichas sustancias poliméricas, utilizadas individualmente o mezcladas, o mezcladas con las sustancias lipofílicas, tienen la capacidad de aportar la impermeabilidad requerida en la liberación del principio activo transportado en la capa subyacente durante un intervalo de tiempo que puede variar entre aprox 1 - 20-24 horas o más, dependiendo de la composición

Para la preparación de la capa de barrera, pueden seccionarse tales sustancias lipofílicas entre aquellas listadas para la preparación de la capa activa Dichas sustancias lipofílicas pueden estar presentes en un porcentaje entre 5% y 70% con respecto al peso total de dicha capa, más aún, preferiblemente entre 5% y 55%

La proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofóbicas hinchables y/o gelificables y/o erosionables y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa de barrera puede situarse en el rango entre 1 l y 7,5 l, apropiadamente entre 1,5 l a 4 l, y preferiblemente entre 2 l a 3,5 l

Dicha o dichas capas de barrera, aplicadas por compresión, pueden presentar un espesor entre 0,1 y 4,5 mm La preparación de la matriz puede llevarse a cabo a través de la compresión de mezclas en polvo o granulares, por ejemplo, a través de una operación de mezclado previa a la compresión en seco o a la granulación en humedo seguida por la compresión, y trabajando preferiblemente a una presión entre 1 000 y 5 000 kg/cm²

En general, el tableteado puede realizarse a través de la compresión directa, v g , la compresión de una mezcla de polvos en seco, aunque tal compresión directa ésta puede algunas veces causar problemas de calidad tales como segregación, flujo deficiente, etc Tales problemas pueden resolverse mediante el uso de técnicas de granulación con todos o en una parte de los constituyentes de la mezcla

La granulación es un proceso en el cual las partículas de polvo se aglomeran a fin de formar gránulos (un granulado) Esta operación puede llevarse a cabo para mejorar

- 1 las propiedades de flujo de una mezcla de polvos,
- 2 prevenir la segregación de los polvos constituyentes (mejorar la homogeneidad),
- 3 mejorar las características de la compresión,
- 4 lograr la densificación de las mezclas de polvos, y/o
- 5 lograr la alteración de propiedades como el tamaño de partícula / la forma y las propiedades hidrofílicas

La tableta acorde con la presente invención puede prepararse por granulación en seco La granulación en seco es una granulación por

compresión de polvos ya sea por compactación en rodillos o por la formación de slugs ("fideos" o pellets) Es esencialmente una operación de densificación

La formación de slugs sucede cuando se produce una masa compacta cruda (slug) con un peso/espesor dado y un diámetro de slug igualmente preestablecido Tales slugs luego se reducen ya sea en molinos de rejilla o de conminución, para producir un granulado con el rango de tamaño de partícula requerido

La compactación en rodillos ó Chilsonating es cuando una mezcla de polvos es forzada via un tornillo alimentador entre 2 rodillos (los cuales pueden ser lisos o ranurados) La compactación de este material es controlada por la velocidad de alimentación de los rodillos y la fuerza hidráulica de los rodillos al ser empujados entre sí El material compactado resultante (denominado cinta o tira) luego se reduce en un molino de rejilla o de conminución para producir granulado del tamaño de partícula dentro del rango requerido

Cuando se acude a la granulación en seco, los excipientes con frecuencia difieren ligeramente en comparación con la granulación en húmedo Por ejemplo, en lugar de la lactosa monohidrato (con frecuencia usada en la granulación en húmedo), se puede usar preferiblemente lactosa secada en spray, la cual preferiblemente contiene lactosa amorfa (v g , lactosa Fast-Flo, Seppic, París, Francia)

Sin embargo, la tableta de la presente invención preferiblemente se prepara usando la granulación en húmedo La granulación en húmedo es la técnica de granulación más ampliamente utilizada, e involucra la densificación de los polvos y/o aglomeración a través de la incorporación de un fluido/medio de granulación a la mezcla de polvos La granulación en húmedo puede basarse en solventes acuosos, o en solventes propiamente dichos, v g , basarse en solventes orgánicos El esfuerzo cortante es dependiente de la

velocidad de las paletas/cuchillas del granulador al pasar a través del polvo
Se encuentran a disposición diversos diseños de mezcladores, por ejemplo

Wet High Shear (de alto esfuerzo cortante rotatorio en húmedo (Fielder))

Wet Low Shear (bajo esfuerzo cortante rotatorio en húmedo (mezclador planetario))

Wet Low Shear Tumble (tambor de bajo esfuerzo cortante en húmedo) (asperjado en el mezclador de tambor con/sin barra intensificadora)

Extrusión, (los sólidos humedecidos son impulsados contra una pantalla clasificadora)

Granuladores Giratorios, (Sferonisation, Marumerisation – disco girante o paredes de un recipiente)

Granulación en spray en un lecho fluidizado, o

Granulación en spray, en seco

Para la formulación de dicha capa de barrera, la cual puede aplicarse por compresión, se usan excipientes, en particular diluentes, entre los cuales se incluyen aquellos tradicionalmente usados en la preparación de formas sólidas. Por ejemplo, pueden emplearse estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico, polietilenglicoles y/o sílica coloidal.

Además del diluyente, pueden usarse agentes lubricantes, agentes antipegado y agentes deslizantes y otras sustancias capaces de conferir a dicha capa las características deseadas, tal como bien se ilustra más adelante en la sección de Ejemplos. Entre otros posibles ingredientes de formulación se incluyen las sustancias capaces de impartir color a la capa eventual de la tableta preparada y formularse en la tableta multicapa, por ejemplo, el óxido de hierro (óxido férrico amarillo). Por otra parte, puede aplicarse a dichas tabletas terminadas un revestimiento a través de un proceso de revestimiento y/o cualquier otro proceso bien conocido por los expertos en este campo de la técnica. Un ejemplo de un revestimiento es el "OPADRY OY-S-28876 WHITE". El OPADRY OY-S-28876 WHITE comprende 63%

HPMC 2910 6cP, 7% de PEG 400, 30% de TiO_2 Pueden agregarse colorantes rojo/rosado (0,01-0,25%) y/o amarillo (0,1 - 1,5%) (óxidos de hierro), el HPMC varía entre 61-66% Un revestimiento azul alternativo contiene 31-32% de HPMC 2910 3cP y de HPMC 2910 5cP, 8% de PEG 400, 23-24% de TiO_2 , 1% de polisorbato, e indigotina a manera de colorante azul a 4 - 5%

Puede también aplicarse una capa de colorante o una película de un material polimérico gastrorresistente y enterosoluble a dichas tabletas terminadas, para permitir la activación del sistema únicamente después de que la tableta haya llegado al tracto intestinal del duodeno Los sistemas farmacéuticos de éste ultimo tipo pueden utilizarse para la obtención de tabletas específicamente diseñadas para liberar el principio activo en la última parte del tracto intestinal, v g , a nivel del colon A fin de lograr gastrorresistencia, pueden usarse materiales poliméricos tales como el acetofalato de celulosa, acetopropionato de celulosa, trimelitato de celulosa, polímeros y copolímeros acrílico y metacrílico, de diferentes pesos moleculares y en donde la solubilidad dependa de los diferentes valores de pH Dichos materiales pueden aplicarse a la forma farmacéutica terminada (a la capa activa y la capa o capas de barrera) a través del proceso clásico de revestimiento, utilizando soluciones en solventes orgánicos o en dispersiones acuosas y por spray o nebulización en lecho fluidizado Tales materiales gastrorresistentes y enterosolubles pueden igualmente utilizadrse en asociación con polímeros retardadores

Una práctica innovadora se caracteriza por cuanto es posible obtener el sistema terapéutico reivindicado utilizando las tecnologías de manufactura actualmente en uso, v g , el sistema puede montarse de manera inmediata a escala industrial.

Una práctica preferida de una tableta de la presente invencion es la que comprende una tableta como las previamente descritas en la cual la capa activa comprende los componentes (i) a (iv) en donde el agente activo está

presente en un porcentaje en peso de 0,05% a 20% en peso de la capa activa, las sustancias excipientes están presentes en un porcentaje en peso de 5% - 50% en peso de la capa activa, y la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas se encuentra en el rango entre 7 1 y 1 1

Alternativamente, la capa activa está conformada esencialmente por los componentes (i) a (iv) en donde el agente activo está presente en un porcentaje en peso de 0,05% a 20% en peso de la capa activa, las sustancias excipientes están presentes en un porcentaje en peso de 5% a 50% en peso de la capa activa, y la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas se encuentra en el rango entre 7 1 y 1 1

En ciertas prácticas preferidas, la sustancia polimérica hidrofílica puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular 2 000 - 4 000 000, carboximetilcelulosa sódica ó carboximetilcelulosa cálcica

En prácticas en las cuales la sustancia activa sea el ropinirol, la tableta puede caracterizarse por cuanto que comprende (i) ropirinol, presente en un porcentaje en peso de 0,05% a 20% en peso de la capa activa, (ii) la sustancia polimérica hidrofílica que puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica ó carboximetilcelulosa cálcica (iii) la sustancia lipofílica es el aceite hidrogenado de castor o el behenato de glicerilo, y (iv) las sustancias excipientes están presentes en un porcentaje en peso de 5% a 50% en peso de la capa activa, en donde la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas versus las sustancias lipofílicas se situa en el rango entre 7 1 y 1 1

La presente invención también abarca métodos de tratamiento que comprenden una tableta como las descritas en el presente documento De acuerdo a un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona aquí un método de tratamiento de una enfermedad, método que comprende la

administración de una tableta acorde con la presente invención a un paciente humano en necesidad de éste. En una práctica preferida, la enfermedad a tratar es la Enfermedad de Parkinson en donde la sustancia activa comprende o es el ropinirol u otro agente terapéutico útil para el tratamiento de esta condición. En concordancia con tales métodos, especialmente con el ropinirol, una o más tabletas multicapa pueden administrarse una sola vez al día al humano que necesite dicho tratamiento, o una sola tableta multicapa administrada una sola vez al día. La liberación controlada de la tableta de ropinirol de la presente invención, se espera que sea ventajosa si se compara con la formulación de ropinirol de liberación inmediata actualmente mercadeada (IR) debido a que permitira una concentración sistémica / $C_{\max}$ más constante y/o más baja en el transcurso de un período de 24 h, evitando así la necesidad de tomar la tableta de ropinirol IR tres veces al día, y evitará también algunos efectos secundarios los cuales no será posible evitar si se usa el ropinirol IR. Véase, específicamente, la liberación in vitro ventajosa en aprox 24 horas ilustrada, *inter alia*, en los Ejemplos 13-18 con ropinirol presentados más adelante. Es casi la óptima para la enfermedad de Parkinson.

La invención también proporciona el uso de una tableta acorde con lo previamente definido, en donde la sustancia activa comprende o es el ropinirol, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de la Parkinson en un humano. La presente invención también proporciona tal tableta de uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los atributos preferidos para el segundo y subsiguientes aspectos de la presente invención son al igual que para el primer aspecto, *mutatis mutandis*,

La invención se describirá adicionalmente con base en los siguientes Figuras y Ejemplos los cuales se proporcionan con propósitos de ilustración únicamente y no deberán considerarse como limitadores del alcance de la presente invención. Se hace referencia ahora a las siguientes Figuras, en donde

La FIGURA 1 ilustra una sección transversal de una tableta bicapa en la cual la capa de barrera se ilustra con un rayado y la capa que contiene la sustancia activa con puntos

La FIGURA 2 ilustra una sección transversal de una tableta tricapa la cual posee capas de barrera superior e inferior y una capa central activa

La FIGURA 3 ilustra una sección transversal de una tableta de dos capas, en la cual la capa de barrera cubre una superficie lateral y los lados de la capa activa

La FIGURA 4 ilustra una sección transversal de una tableta de dos capas en donde la capa de barrera está presente a manera de un franja anular alrededor del núcleo activo

La FIGURA 5 ilustra una sección transversal de una tableta acorde con la Figura 4, en donde el núcleo activo consta de dos capas activas diferentes

La FIGURA 6 ilustra una sección transversal de una tableta tricapa en la cual la capa de barrera (3) va superpuesta sobre la capa activa (2), la cual a su vez va superpuesta sobre la capa activa (1)

La FIGURA 7 ilustra una sección transversal de una tableta tricapa en la cual la primera capa activa (5) está contenida dentro de la capa de barrera (6) y una segunda capa activa (4)

La FIGURA 8 ilustra una sección transversal de una tableta tricapa en la cual la capa de barrera (8) va interpuesta entre las capas activas (9) y (7)

La FIGURA 9 es una vista de plano, una vista en elevación lateral y una vista en elevación final de una capleta (tableta en forma de cápsula), en donde la sustancia activa (11) va interpuesta entre las capas de barrera (10, 12) También se ilustra una sección transversal a través de una línea X - X

La FIGURA 10 ilustra una comparación de perfiles de disolución, basada en la replicación de lotes, de una dosis de 0,75 mg de ropirinol medido como base libre eficaz para investigar la influencia del revestimiento sobre la liberación. Los resultados para la tableta P00K39E se ilustran con “□”, los de la tableta P00K40E se ilustran con “◊”, tableta P00K41E “Δ”, tableta C511 “■”, tableta C519 “◆”, y la tableta C529 “▲”.

Los resultados se expresan como porcentaje de droga liberada (%) versus tiempo (horas).

La FIGURA 11 ilustra una comparación de perfiles de disolución, basada en la replicación de lotes, de una dosis de 6 mg de ropirinol medido como base libre eficaz para investigar la influencia del revestimiento sobre la liberación. Los resultados para la tableta P00K45E se ilustran con “□”, los de la tableta P00K46E se ilustran con “◊”, tableta P00K47E “Δ”, tableta C530 “■”, tableta C531 “◆”, y la tableta C532 “▲”.

Los resultados se expresan como porcentaje de droga liberada (%) versus tiempo (horas).

La FIGURA 12 ilustra una comparación de perfiles de disolución, basada en la replicación de lotes, de una dosis de 12 mg de ropirinol medido como base libre eficaz para investigar la influencia del revestimiento sobre la liberación. Los resultados para la tableta P00K42E se ilustran con “□”, los de la tableta P00K43E se ilustran con “◊”, tableta P00K44E “Δ”, tableta C512 “■”, tableta C534 “◆”, y la tableta C535 “▲”. Los resultados se expresan como porcentaje de droga liberada (%) versus tiempo (horas).

La FIGURA 13 ilustra la influencia de la dosificación sobre los perfiles de disolución de las tabletas a dosis de 0,75, 6, y 12 mg medidos como base libre (resultados de replicación de lotes). Los resultados se presentan como porcentaje de droga liberada (%) versus tiempo (horas), en donde las tabletas C511, C519 y C529 que tienen 0,75 mg de ropirinol se ilustran con “-”, las tabletas C530, C531 y C532 de 6 mg de ropirinol “- - - - -”, y las tabletas C512, C534 y C535 de 12 mg de ropirinol “-----”.

Ejemplo 1. Sistemas conformados por una sola tableta de dos capas - 4,0 mg de pindolol de liberación lenta

En el Ejemplo 1, la primera capa contiene 4 mg de pindolol (de liberación lenta), la segunda capa la conforma una capa de "barrera"

1(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa que contiene 4,0 mg pindolol de liberación lenta

Componente	Cantidad (mg)
Pindolol	4,0 mg
Manitol (C Erba, Milan, I)	21,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	63,0 mg (48 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (PVP) (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,6 mg (4,2%)
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,4 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,4 mg
Total	131,4 mg

En total, la capa activa contiene 52,2 % en peso de polímeros hidrofílicos hinchables y/o gelificables y/o erosionables (PVP + HPMC)

Mezcle el pindolol, manitol, hidroxipropilcelulosa y behenato de glicerilo, humedezca con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% Pase a través de un tamiz de malla 25, deseque en un desecador de lecho fluido (Aeromatic mod Strea) hasta alcanzar peso constante, pase a través de un tamiz de igual malla nuevamente Agregue el lubricante y la sílica y mezcle en mezclador de turbula durante 10 minutos De esta forma, se obtiene un granulado (granulado 1(a)) el cual exhibe excelentes propiedades de flujo

(deslizamiento) y compactación El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más adelante

1(b) Preparación del granulado que conforma la segunda capa (capa de barrera)

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	45,00%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	25,00%
Lactosa monohidrato	23,30%
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,00%
Laca de aluminio + Oxido de hierro amarillo FCF (Colorcon, Orpington, UK)	0,18%
Laca de aluminio + rojo carmín-indigo al 20% (Colorcon, Orpington, UK)	0,12%
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00%
Silica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,40%

Mezcle la hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y la lactosa, y disperse cuidadosamente los colorantes Humedezca con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 5% Pase a través de un tamiz de malla 25, desequie en un horno (estufa) a 30 °C durante aproximadamente 2 horas pase a través de un tamiz de igual malla nuevamente Deseque hasta alcanzar peso constante Agregue la sílica coloidal y el estearato de magnesio al granulado obtenido y mezcle en turbula durante 15 minutos De esta forma, se obtiene un granulado (granulado 1(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe mas adelante

1(c) Preparación de los sistemas de dos capas (por compresión)

Los granulados, obtenidos en el forma previamente mencionada y en concordancia con modelos conocidos por los expertos en este campo de la técnica, se cargan en las cajas de alimentación de un máquina de compresión rotatoria apropiada para producir tabletas multicapa (v g, Manesti Layer-Press, Liverpool, UK) En particular, el granulado descrito en la sección 1(b) se carga en la primera caja, mientras que el granulado descrito en la sección 1(a) se carga en la segunda caja de alimentación La máquina de compresion está equipada con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diametro

La máquina se gradua para producir sistemas de dos capas conformadas por una capa inicial 100 mg de granulado para la barrera, una segunda capa de 131,4 mg que contiene el principio activo (equivalente a 4,0 mg de pindolol) Trabajando en la forma previamente descrita, se obtienen tabletas de dos capas con un peso promedio de 231,4 mg, con 4,0 mg de principio activo cada una La Tabla I contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del Ejemplo 1

Ejemplo 2 Sistemas conformados por una sola tableta de dos capas - 8,0 mg de pindolol

En el Ejemplo 2, la primera capa (de liberación lenta) contiene 8 mg de pindolol, la segunda capa la conforma una capa de "barrera"

Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), con la unica diferencia que se duplica la cantidad de principio activo portado La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativamente como cuantitativamente, como se describe en el Ejemplo 1, sección 1(b) Trabajando como se describe en la sección 1(c), se preparan tabletas de dos capas conformadas por una capa inicial de 100 mg de granulado de barrera (barrera), y una segunda capa de 135,4 mg que contiene el principio activo (equivalente a 8,0 mg de pindolol) En consecuencia, se obtienen tabletas de

dos capas con un peso promedio de 235,4 mg, con 8,0 mg de principio activo cada una La Tabla, 1 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del Ejemplo 2

Ejemplo 3 Sistemas conformados por una sola tableta de dos capas - 16,0 mg de pindolol

En el Ejemplo 3, el sistema de tabletas de dos capas es idéntico al descrito en el Ejemplos 1 y 2, pero en el presente ejemplo, las tabletas contienen 16,0 mg de pindolol

Se prepara un granulado en la forma descrita en el Ejemplo 1, sección 1(a), con la única alteración que porta 16 mg de principio activo, de modo que 143,4 mg de granulado contienen 16,0 mg de pindolol La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativamente como cuantitativamente, a la descrita en el Ejemplo 1, sección 1(b) Trabajando como se describe en la sección 1(c), se preparan tabletas de dos capas conformadas por una inicial de 100 mg de granulado barrera, una segunda capa de 143,4 mg que contiene el principio activo (equivalente a 16,0 mg de pindolol) Así que, se obtienen tabletas de dos capas con un peso promedio de 243,4 mg, con 16,0 mg de principio activo cada una La Tabla 1 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas de este Ejemplo 3

Ejemplo 4: Sistemas conformados por una sola tableta de dos capas – 24 mg de pindolol

En el Ejemplo 4, el sistema de tableta de dos capas es similar al descrito en los Ejemplos 1 y 2, pero contiene 24,0 mg de pindolol

Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), con la única modificación que porta 24 mg de principio activo, de modo que 151,4 mg de granulado contienen 24,0 mg de pindolol La segunda capa

(barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativamente como cuantitativamente, a lo descrito en el Ejemplo 1 sección 1(b) Trabajando como se describe en la sección 1(c), se preparan tabletas de dos capas consistentes en una capa inicial de 100 mg de granulado barrera, y una segunda capa de 151,4 mg que contiene el principio activo (equivalente a 24,0 mg de pindolol) Así que, se obtienen tabletas de dos capas con un peso promedio de 251,4 mg, cada una con 24,0 mg de principio activo Tabla 1 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 4

Ejemplo 5: Sistemas conformados por a una sola tableta de dos capas - 32,0 mg pindolol

En el Ejemplo 5, la tableta de dos capas es idéntica a la de los Ejemplos 1 y 2, con la salvedad de que contiene 32,0 mg de pindolol

Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), con la única modificación que porta 32,0 mg de principio activo, por consiguiente, 159,4 mg de granulado contiene 32,0 mg de pindolol y 43 % en peso de polímeros hidrofílicos y/o hinchables y/o gelificables y/o erosionables totales (PVP + HPMC), ó 40 % en peso (más exactamente 39,5 % en peso) de HPMC

La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativamente como cuantitativamente, a la descrita en el Ejemplo 1 sección 1(c) Al trabajar como se describe en la sección 1(c), se preparan tabletas de dos capas conformadas por una inicial de 100 mg de granulado barrera, una segunda capa de 159,4 mg que contiene el principio activo (equivalente a 32,0 mg de pindolol) Así que, se obtienen tabletas de dos capas con un peso promedio de 259,4 mg, cada una con 32,0 mg de principio activo La tabla I contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 5

Prueba de Disolución de las Tabletas Preparadas en los Ejemplos 1 a 5

Para evaluar las características de liberación del principio activo a partir de las tabletas de dos capas, mencionadas en los Ejemplos 1-5, se utiliza el equipo 2, de paleta (USP XXIII), trabajando a 100 r p m y utilizando como fluido de disolución 900 mL de ácido clorhídrico 0, M a 37 °C

La liberación del principio activo es seguida por análisis HPLC a 227 nm, utilizando un sistema de muestreo y lectura automático. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se presentan en la Tabla 1

Tabla 1

TIEMPO (horas)	Porcentaje Liberado				
Ejemplo	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
1	22,2	19,4	22,4	23,3	23,8
2	34,0	32,2	33,2	34,2	34,5
4	50,2	48,7	49,7	52,2	51,7
6	63,5	61,5	63,0	64,1	64,0
8	72,7	72,1	73,4	74,9	74,2
10	82,8	81,6	81,9	83,5	82,9
12	88,7	87,4	88,2	90,7	89,8
16	96,3	95,0	95,9	96,6	97,1
20	100,3	99,2	98,9	100,8	100,1

Es posible inferir que la liberación de la droga a partir de los sistemas preparados se ha desacelerado y la liberación de la droga total toma aproximadamente 20 horas. Por otra parte, resulta evidente que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente ante cualquier nivel de contenido de sustancia activa en las tabletas. Tal comportamiento concuerda con lo planteado en la presente invención.

Ejemplo 6: Sistemas conformados por una tableta de tres capas – 4 mg de molsidomina

En el Ejemplo 6, se prepara una tableta de tres capas en la cual la primera capa consiste en 80 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (la de liberación lenta) contiene 4 mg de molsidomina, la tercera capa contiene 100 mg de una “capa de barrera”

6(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa que contiene 4,0 mg de molsidomina de liberación lenta

Componente	Cantidad (mg)
Molsidomina	4,00 mg
Manitol (C Erba, Milan, I)	5,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	60,00 mg (63 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	20,0 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	3,70 mg
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,63 mg
Total	95,33 mg

En total, la capa activa contiene 66,8 % en peso (v g , 67 % en peso) de polímeros hidrofílicos y/o hinchables y/o gelificables y/o erosionables (PVP + HPMC)

Mezcle la molsidomina, manitol, hidroxipropilcelulosa y el behenato de glicerilo, humedezca con una solución de Polivinilpirrolidona al 20% Pase a través de un tamiz de malla 25, deseque en un desecador de lecho fluido (Aeromatic modelo Strea) hasta alcanzar peso constante, pase a través de un tamiz de igual malla nuevamente Agregue la sílica y mezcle en un mezclador cubico durante 45 minutos, luego agregue el estearato de

magnesio y mezcle durante 15 minutos más. En esta forma, se obtiene un granulado (granulado 6(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación. El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe mas adelante.

6(b) Preparación del granulado que conforma las capas de barrera

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	39,88%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	13,50%
Lactosa monohidrato	39,88%
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,00%
Oxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Koln, D)	0,24%
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00%
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,50%
Total	100%

Mezcle la hidroxipropilmetilcelulosa, el behenato de glicerilo y la lactosa, disperse cuidadosamente el colorante. Humedezca con una solución acuosa de Polivinilpirrolidona al 5%. Pase a través de un tamiz de malla 25, deseque en un horno (estufa) a 30 °C durante aproximadamente 2 horas. Pase a través de un tamiz de malla 25 nuevamente. Deseque hasta alcanzar peso constante. Agregue la sílica coloidal y el estearato de magnesio al granulado obtenido y mezcle en turbula durante 15 minutos. En esta forma, se obtiene un granulado (granulado 6(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación. el granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más adelante.

6(c) Preparación de sistemas de tres capas (por compresión)

Los granulados, obtenidos en la forma antes indicada y en concordancia con

los modelos bien conocidos por los expertos en este campo de la técnica, se cargan en las cajas de alimentación de una máquina de compresión rotatoria apropiada para producir tabletas de tres capas (v g , Manesti Layer-Press LP 39, Liverpool, UK) En particular, el granulado descrito en la sección 6(b) se carga en la primera y tercera cajas de alimentación, mientras que el granulado descrito en la sección 6(a) se carga en la segunda caja de alimentación La máquina de compresión se equipa con punzones concavos circulares de 8 mm de diámetro

La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas conformadas por una inicial de 80,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 95,33 mg que contiene el principio activo (equivalente a 4,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado barrera Trabajando como previamente se describió, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 275,33 mg, cada una con 4,0 mg de principio activo La Tabla 2 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 6

Ejemplo 7: Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas – 8 mg de molsidomina

En el Ejemplo 7, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (liberación lenta) contiene 8 mg de molsidomina, la tercera capa contiene 100 mg de una capa de “barrera”

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 6, sección 6(a), con la única modificación de que se dobla la cantidad de principio activo transportado, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas Para la primera y tercera capas de barrera, se usa un granulado cualitativamente y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b) La máquina de comprimir (tableteadora) se equipa con punzones cóncavos circulares de 8 mm de diámetro

La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas consistentes en una inicial de 80,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 99,33 mg que contiene el principio activo (equivalente a 8,0 mg de molsidomina) - tercera capa de 100,0 mg de granulado barrera. Trabajando como previamente se describió, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 279,33 mg, cada una con 8,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 7.

Ejemplo 8: Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 16 mg de molsidomina

En el Ejemplo 8, la primera capa consiste en 80 mg de capa de "barrera", la segunda capa (de liberación lenta) contiene 16 mg de molsidomina, la tercera capa consiste en 100 mg de una capa "barrera". Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 6, sección 6(a), con la única modificación de que se duplica la cantidad de principio activo transportado, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas.

Para la primera y tercera capas de barrera, se usa un granulado cualitativamente y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de compresión se equipa con punzones cóncavos circulares de 8 mm de diámetro. La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas constituidas por una inicial de 80,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 107,33 mg que contiene el principio activo (equivalente a 16,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado barrera. Trabajando en la forma antes descrita, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 287,33 mg, cada una con 16,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 8.

Ejemplo 9: Sistemas conformada por a una sola tableta de tres capas - 20 mg de molsidomina

En el Ejemplo 9, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (de liberación lenta) contiene 20 mg de molsidomina, la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera". Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 6, sección 6(a), con la única modificación de que se duplica la cantidad de principio activo transportado, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas. Para la primera y tercera capas (de barrera), se emplea un granulado cualitativamente y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de compresión se equipa con punzones concavos circulares de 8 mm de diámetro.

La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas conformada por una inicial de 80,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 111,33 mg que contiene el principio activo (equivalente a 20,0 mg de molsidomina) y 57,2 % en peso de polímeros hidrofílicos y/o hinchables y/o gelificables y/o erosionables (PVP + HPMC) ó 54 % en peso de HPMC, y una tercera capa de 100,0 mg de granulado barrera. Trabajando como previamente se describió, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 291,33 mg, cada una con 20,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 9.

Prueba de Disolución de las Tabletadas Preparadas en los Ejemplos 6 a 9

Para evaluar las características de liberación del principio activo a partir de las tabletas de tres capas, mencionadas en los Ejemplos 6-9, se utiliza el equipo 2, de paleta (USP XXIII), trabajando a 100 r p m y utilizando como fluido de disolución 900 mL de ácido clorhídrico 0,1 M a 37 °C. La liberación del principio activo es monitoreada por análisis espectrofotométrico al UV a 311 nm, utilizando un sistema de muestreo y lectura automático. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

TIEMPO (horas)	Porcentaje Liberado			
Ejemplo	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
1	12,3	11,4	11,9	12,6
2	19,6	20,7	18,8	21,2
4	32,7	33,8	31,5	33,0
6	41,5	43,0	42,5	43,1
8	52,8	54,2	53,0	54,5
10	64,0	66,5	65,3	63,6
12	74,7	76,4	75,2	77,0
16	88,4	89,6	86,8	89,8
20	96,5	98,0	95,9	96,6
24	100,3	102,3	99,4	101,8

Es posible inferir que la liberación de la droga a partir de los sistemas preparados se ha desacelerado y la liberación de la droga total toma aproximadamente 20 horas. Por otra parte, resulta evidente que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente ante cualquier nivel de contenido de sustancia activa en las tabletas. Tal comportamiento concuerda con lo planteado en la presente invención.

Ejemplo 10. Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 0,1 mg de moxonidina

En el Ejemplo 10, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (de liberación lenta) contiene 0,1 mg de moxonidina, la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”.

10(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa que contiene 0,1 mg de moxonidina de liberación lenta

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	0 10 mg
Lactosa monohidrato	29,90 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	50,00 mg (52 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,00 mg
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

En total, la capa activa contiene 56,7 % en peso de polímeros hidrofílicos y/o hinchables y/o gelificables y/o erosionables (PVP + HPMC)

Mezcle la moxonidina, lactosa, hidroxipropilcelulosa y el behenato de glicerilo, humedezca con una solución de polivinilpirrolidona al 20% Pase a través de un tamiz de malla 25, deseque en un desecador de lecho fluido (Aeromatic mod Strea) hasta alcanzar peso constante, Pase a través de un tamiz de igual malla nuevamente Agregue la sílica y mezcle en un mezclador cubico durante 45 minutos, luego agregue el estearato de magnesio y mezcle durante 15 minutos más En esta forma, se obtiene un granulado (granulado 10(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más adelante

10(b) Preparación del granulado que conforma las capas de barrera

Se usa la composición del granulado descrito en el Ejemplo 6(b)

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M Colorcon, Orpington, UK)	39,88%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé St Priest, F)	13 50%
Lactosa monohidrato	39,88%

Componente	Cantidad (mg)
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,00%
Oxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Koln, D)	0,24%
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00%
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,50%
Total	100%

Mezcle la hidroxipropilmetilcelulosa, el behenato de glicerilo y la lactosa, disperse cuidadosamente el colorante Humedezca con una solución acuosa de Polivinilpirrolidona al 5% Pase a través de un tamiz de malla 25, deseque en un horno (estufa) a 30 °C durante aproximadamente 2 horas Pase a través de un tamiz de malla 25 nuevamente Deseque hasta alcanzar peso constante Agregue la sílica coloidal y el estearato de magnesio al granulado obtenido y mezcle en turbula durante 15 minutos En esta forma, se obtiene un granulado (granulado 10(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación el granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más adelante

10(c) Preparación de sistemas de tres capas (por compresión)

Los granulados, obtenidos en la forma antes indicada y en concordancia con los modelos bien conocidos por los expertos en este campo de la técnica, se cargan en las cajas de alimentación de una máquina de compresión rotatoria apropiada para producir tabletas de tres capas (v g , Manesti Layer-Press LP 39, Liverpool, UK) En particular, el granulado descrito en la sección 10(b) se carga en la primera y tercera cajas de alimentación, mientras que el granulado descrito en la sección 10(a) se carga en la segunda caja de alimentación La máquina de compresión se equipa con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diámetro La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas conformadas por una inicial de 100,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 97,003 mg que contiene el principio activo (equivalente a 4,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0

mg de granulado barrera Trabajando como previamente se describió, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 297,00 mg, cada una con 0,1 mg de principio activo La Tabla 3 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 10

Ejemplo 11: Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 0,30 mg de moxonidina

En el Ejemplo 11, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (de liberación lenta) de 97,00 mg que contiene el principio activo (equivalente a 0,30 mg de moxonidina), la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”

11(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa que contiene 0,3 mg de moxonidina de liberación lenta

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	0,30 mg
Lactosa monohidrato	29,70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	50,00 mg
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,00 mg
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 10, sección 10(a), en donde la única modificación es que se triplica la cantidad de principio activo transportado, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas

Para la primera y tercera capas de barrera, se usa un granulado cualitativamente y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de compresión se equipa con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diámetro. La máquina se gradúa para producir sistemas de tres capas constituidas por una inicial de 100,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (equivalente a 0,3 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado barrera. Trabajando en la forma antes descrita, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 297,00 mg, cada una con 0,3 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 11.

Ejemplo 12: Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 1,2 mg de moxonidina

En el Ejemplo 12, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (de liberación lenta) contiene 1,2 mg de moxonidina, la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

12(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa que contiene 1,2 mg de moxonidina de liberación lenta.

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	1,20 mg
Lactosa monohidrato	28,80 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	50,00 mg (52 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® -K29-32, I S P)	5,00 mg
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

En total, la capa activa contiene 56,7 % en peso de polímeros hidrofílicos y/o hinchables y/o gelificables y/o erosionables (PVP + HPMC)

Se prepara un granulado como el descrito en el Ejemplo 11, sección 11(a), con la única diferencia que se usa el cuádruple de la cantidad de principio activo transportado, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas

Para la primera y tercera capas de barrera, se usa un granulado cualitativamente y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de compresión se equipa con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diámetro. La máquina se gradúa para producir sistemas de tres capas constituidas por una inicial de 100,0 mg de granulado barrera, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (equivalente a 1,20 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado barrera. Trabajando en la forma antes descrita, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 297,00 mg, cada una con 1,20 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos relacionados con la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas del presente Ejemplo 12.

Prueba de Disolución de las Tabletadas Preparadas en los Ejemplos 10 a 12

Para evaluar las características de liberación del principio activo a partir de las tabletas de tres capas, mencionadas en los Ejemplos 10-12, se utiliza el equipo 2, de paleta (USP XXIII), trabajando a 100 r p m y utilizando como fluido de disolución 900 mL de ácido clorhídrico 0, M a 37 °C. La liberación del principio activo es monitoreada por análisis HPLC a 230 nm, utilizando un sistema de muestreo y lectura automático Hewlett-Packard. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se presentan en la Tabla

Tabla 1

TIEMPO (horas)	Porcentaje Liberado				
Ejemplo	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
1	22,2	19,4	22,4	23,3	23,8
2	34,0	32,2	33,2	34,2	34,5
4	50,2	48,7	49,7	52,2	51,7
6	63,5	61,5	63,0	64,1	64,0
8	72,7	72,1	73,4	74,9	74,2
10	82,8	81,6	81,9	83,5	82,9
12	88,7	87,4	88,2	90,7	89,8
16	96,3	95,0	95,9	96,6	97,1
20	100,3	99,2	98,9	100,8	100,1

Es posible inferir que la liberación de la droga a partir de los sistemas preparados se ha desacelerado y la liberación de la droga total toma aproximadamente 20 horas. Por otra parte, resulta evidente que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente ante cualquier nivel de contenido de sustancia activa en las tabletas. Tal comportamiento concuerda con lo planteado en la presente invención.

Ejemplo 13: Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 0,75 mg de ropinirol

En el Ejemplo 13, la primera capa consiste en una capa de “barrera” de 130 mg, la segunda capa (de liberación lenta) contiene 0,86 mg de Ropinirol HCl equivalente a 0,75 mg de base, la tercera capa consiste en 120 mg de una capa “barrera”

13 (a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de capa base de liberación lenta que contiene 0,86 mg de Ropinirol HCl equivalente a 0,75 mg de base

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl equivalente a 0,75 mg de base	0,86 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg (41 % en peso)
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) (Blanose 9 M3IXF)	15,00 mg (10 % en peso)
Maltodextrina NF (Lycatab I)SH)	7,50 mg (5 % en peso)
Lactosa (C Erba, Milan, I)	47,74 mg
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg (10 % en peso)
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg (1 % en peso)
Sílica coloidal (Sylold 244, Grace GmbH, Worms, I)	0,90 mg
Total	150,00 mg

En total, la capa activa contiene 51 % en peso de polimeros hidrofílicos (HPMC + NaCMC), gelificables, hinchables y/o erosionables ó 56 % en peso si se incluye la maltodextrina

Mezcle durante 20 minutos el Ropinirol y una parte de la lactosa en un mezclador-granulador apropiado, (tipo Niro-Fielder PMA) Agregue la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, aceite hidrogenado de castor, maltodextrina y el remanente de la lactosa y mezcle durante 10 minutos, humedezca con agua (aprox 30% del peso de los productos utilizados) El granulado obtenido se deseca en un desecador de lecho fluido

(tipo Niro-Fielder TSG 2) hasta alcanzar peso constante Pase nuevamente por el granulador oscilante con tamiz de malla 0,800 mm Agregue la sílica y mezcle en un mezclador cúbico durante 20 minutos, luego agregue el estearato de magnesio y mezcle durante 10 minutos adicionales En esta forma, se obtiene un granulado (granulado 13(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más adelante

13(b) Preparación del granulado que conforma las capas de barrera.

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmebilcelulosa (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	44,76%
Manitol (C Erba)	44,75%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St Priest, F)	23,60%
Polivinilpirrolidona (PVP) Plasdone® K29-32, I S P)	25,00%
Oxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Koln, D)	5,00%
	0,24% (ó 0,25%)
Estearato de magnesio (grado USP, C Erba, Milan, I)	1,00%
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,40%
Total	100,00%

Mezcle la hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y el manitol y disperse cuidadosamente el colorante Humedezca con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona Pase a través de un tamiz de malla 25, deseque a 30°C en un horno (estufa) durante aproximadamente 2 horas Pase nuevamente a traves de un tamiz de malla 25 Deseque hasta alcanzar peso constante Agregue el sílicio coloidal y el estearato de magnesio al granulado obtenido y mezcle con turbula durante 15 minutos De esta forma, se obtiene un granulado (granulado 13 (b)) con buenas propiedades de

deslizamiento y compactación. El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más adelante.

13(c) Preparación de los sistemas de tres capas (por compresión)

Los granulados, obtenidos como se mencionó anteriormente y de acuerdo con los modelos bien conocidos por los expertos en este campo, se cargan en las cajas de alimentación de una máquina de compresión rotatoria apropiada para producir tabletas de tres capas (v.g., Manesti Layer-Press LP 39, Liverpool, UK). En particular, el granulado descrito en la sección 13(b) se carga en la primera y tercera cajas de alimentación, mientras que el granulado descrito en la sección 13(a) se carga en la segunda caja de alimentación. La máquina de compresión está equipada con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro.

La máquina se gradúa para producir sistemas de tres capas que constan de una capa inicial de 130,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (0,86 mg de Ropinirol HCl equivalente a 0,75 mg de base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se describió antes, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 400,00 mg, que contienen 0,86 mg de Ropinirol HCl, equivalente a 0,75 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos relativos a la verificación de la liberación del principio activo a partir de las tabletas en el Ejemplo 13.

Ejemplo 13A - Variación del Ejemplo 13

En una práctica alternativa del Ejemplo 13, la preparación del granulado para la capa activa 13(a) se realiza de la manera siguiente:

Mezcle la HPMC, el ropinirol, la lactosa, la NaCMC, el aceite hidrogenado de castor y la maltodextrina durante 6 minutos en un mezclador granulador apropiado (tipo Niro Fielder PMA). Humedezca con agua (aprox. 30% del peso de los productos utilizados). El granulado obtenido se seca en un desecador de lecho fluido (tipo Niro Fielder TSG 2) hasta que el contenido de agua esté entre 1 y 4,5%. Pase a través de un tamiz de malla 1,57 mm dentro de un molino cónico. Agregue sílica y mezcle en el mezclador cúbico.

durante 20 minutos, luego agregue el estearato de magnesio y mezcle durante 2 minutos adicionales

En esta practica alternativa, la preparación del granulado para la capa de barrera 13(b) se realiza de la manera siguiente

Mezcle el manitol, el colorante, el behenato de glicerilo, el HPMC, y el PVP durante 6 minutos en un mezclador granulador apropiado (tipo Niro Fielder PMA) Humedezca con agua (aprox 25% del peso de los productos utilizados) El granulado obtenido se seca en un desecador de lecho fluido (tipo Niro Fielder TSG 2) hasta que el contenido de agua se encuentre entre 1,1 y 2,7 % Pase a través de un tamiz de malla 1,57 mm dentro de un molino cónico Agregue sílica y mezcle en un mezclador cubico durante 20 minutos, después agregue el estearato de magnesio y mezcle durante 2 minutos adicionales

En practicas alternativas adicionales, también puede utilizarse la anterior alternativa de procedimiento, *mutatis mutandis*, con los ingredientes/formulaciones de cualquiera de los Ejemplos 14 a 23 descritos más adelante

Ejemplo 14: Sistemas que consisten de una sola tableta de tres capas 1,00 mg de ropinirol

En el Ejemplo 14, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (de liberacion lenta) contiene 1,14 mg de Ropinirol HCl equivalente a 1,00 mg de base, la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera"

Se prepara un granulado en la forma descrita en el Ejemplo 13, sección 13(a), con la unica alteracion de que se aumentó la cantidad de principio activo, y se redujo el contenido de lactosa en la misma proporción, dicho granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas

14(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 1,14 mg de Ropinirol HCl equivalente a 1,00 mg de base

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl equivalente a 1,00 mg de base	1,14 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSH)	7 50 mg
Lactosa (C Erba, Milan, I)	47,46 mg
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,00 mg

Para la primera y tercera capas (de barrera) se emplean granulados cuantitativa y cuantitativamente idénticos, a los descritos en el Ejemplo 13 sección 13(b) La máquina de compresión está equipada con punzones circulares ligeramente concavos con 9 mm de diámetro

La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas consisten de una inicial de 130,0 mg de granulado para barrera, una segunda capa de 150 mg que contiene 1,14 mg de Ropinirol HCl (equivalente a 1,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado para barrera Trabajando en la forma descrita previamente, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 400,00 mg, que contienen 1,14 mg de Ropinirol HCl, equivalente a 1,00 mg de base La Tabla 4 contiene los datos relativos a la verificación de la liberación del principio activo a partir de tabletas del presente Ejemplo 14

Ejemplo 15: Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas – 3,00 mg ropinirol

En el Ejemplo 15, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (de liberación lenta) contiene 3,42 mg de Ropinirol HCl equivalente a 3,00 mg de base, la tercera capa consiste de 120 mg de capa de “barrera”

Se prepara un granulado en la forma descrita en el Ejemplo 13, sección 13(a), con la única alteración de que se aumenta la cantidad de principio activo, y se reduce el contenido de lactosa en la misma proporción, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas

15(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 3.42 mg de Ropinirol HCl equivalente a 3.00 mg de base

Componente	Cantidad, (mg)
Ropinirol HCl equivalente a 3,00 mg de base	3,42 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C Erba, Milan, I)	45,18 mg
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Silica coloidal (Syloid 244, Grace (GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,00 mg

Para la primera y tercera capas (de barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13 sección 13(b) La máquina de compresión está equipada con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro

La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas que consisten en una inicial de 130,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 150 mg que contiene 3,42 mg de Ropinirol HCl (equivalente a 3,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando en la forma descrita antes, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 400,00 mg, que contienen 3,42 mg de Ropinirol HCl, equivalente a 3,00 mg de base La Tabla 4 contiene los datos relativos a la verificación de la liberación del principio activo a partir de tabletas del presente Ejemplo 15

Ejemplo 16. Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 6,00 mg ropinirol

En el Ejemplo 16, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (de liberación lenta) contiene 6,84 mg de Ropinirol HCl equivalente a 6,00 mg de base, la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”

Se prepara un granulado en la forma descrita en el Ejemplo 13, sección 13(a), con la única alteración de que se aumenta la cantidad de principio activo, y se reduce el contenido de lactosa en la misma cantidad, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas

16(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 6,84 mg de Ropinirol HCl equivalente a 6,00 mg de base

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl equivalente a 6,00 mg de base	6,84 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSH)	7 50 mg
Lactosa (C Erba, Milan, I)	41,76 mg
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,00 mg

Para la primera y tercera capas (de barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13 sección 13(b) La máquina de compresión se equipa con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro La máquina se gradua para producir sistemas de tres capas que consisten en una inicial de 130,0 mg de

44
74

granulado de “barrera”, una segunda capa de 150 mg que contiene 6,84 mg de Ropinirol HCl (equivalente a 6,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de “barrera” Trabajando de la forma descrita, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 400,00 mg, cada una con 6,84 mg de Ropinirol HCl, equivalente a 6,00 mg de base La Tabla 4 contiene los datos relativos a la verificación de la liberación del principio activo a partir de tabletas del presente Ejemplo 16

Ejemplo 17 Sistemas conformados por una sola tableta de tres capas - 9.00 mg de ropinirol

En el Ejemplo 17, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (de liberación lenta) contiene 10,26 mg de Ropinirol HCl equivalente a 9,00 mg de base, la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”

Se prepara un granulado en la forma descrita en el Ejemplo 13, sección 13(a), con la única alteración de que se aumenta la cantidad de principio activo, y se reduce el contenido de lactosa en la misma cantidad, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas

17(a) Preparación del granulado utilizado para la preparacion de la capa de liberacion lenta que contiene 10,26 mg de Ropinirol HCl equivalente a 9,00 mg de base

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl equivalente a 9,00 mg de base	10,26 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSU)	7,50 mg
Lactosa (C Erba, Milan, I)	38,34 mg
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,00 mg

Para la primera y tercera capas (de barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13 sección 13(b). La máquina de compresión se equipa con punzones circulares cóncavos de 8 mm de diámetro. La máquina se gradúa para producir sistemas de tres capas que consisten en una inicial de 139,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (equivalente a 9,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando en la forma descrita, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 400,00 mg, cada una con 9,00 mg de principio activo. La Tabla 4 contiene los datos relativos a la verificación de la liberación del principio activo a partir de tabletas del presente Ejemplo 17.

Ejemplo 18: Sistemas que consisten en una sola tabletas de tres capas - 12,00 mg ropinirol

En el ejemplo 18, la primera capa consiste en 130 mg de una capa "barrera", la segunda capa (de liberación lenta) contiene 13,68 mg de Ropinirol HCl equivalente a 12,00 mg de base, la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

Se prepara un granulado en la forma descrita en el Ejemplo 13, sección 13(a), con la única alteración que se aumentó la cantidad de principio activo, y se redujo el contenido de lactosa en la misma proporción, tal granulado conforma la segunda capa de la tableta de tres capas.

18(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 13,68 mg de Ropinirol HCl equivalente a 12,00 mg de base

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl equivalente a 12,00 mg de base	13,68 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg

Componente	Cantidad (mg)
Maltodextrina NE (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C Erba, Milan, I)	34,92 mg
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,00 mg

Para la primera y tercera capas (de barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13 sección 13(b). La máquina de compresión se equipa con punzones circulares cóncavos de 8 mm de diámetro. La máquina se gradúa para producir sistemas de tres capas que consisten en una inicial de 130,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (equivalente a 12,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando en la forma descrita, se obtienen tabletas de tres capas con un peso promedio de 400,00 mg, cada una con 12,00 mg del principio activo. La Tabla 4 contiene los datos relativos a la verificación de la liberación del principio activo a partir de tabletas del presente Ejemplo 18.

Prueba de disolución de Tabletadas Preparadas en los Ejemplos 13 - 18

Para evaluar las características de liberación del principio activo a partir de tabletas de tres capas, mencionadas en los Ejemplos 13-18, se utiliza el equipo 2, una paleta (USP XXIII), trabajando a 100 r p m y utilizando como fluido de disolución 500 mL de solución buffer acuosa de citrato (pH 4,0), a 37 °C. Se monitorea la liberación del principio activo por análisis HPLC a 250 nm, utilizando un sistema de muestreo y lectura automático.

Los resultados de los experimentos se ilustran en la Tabla 4.

Tabla 4

TIEMPO (horas)	Porcentaje Liberado en Tabletas de los Ejemplos 13 a 18					
	Ej 13	Ej 14	Ej 15	Ej 16	Ej 17	Ej 18
1	7,3	8,6	7,8	7,5	8,8	9,4
2	12,1	12,6	12,0	13,4	13,5	14,0
4	18,9	21,0	19,5	20,7	22,1	23,9
6	26,0	28,5	27,9	28,5	29,8	33,1
9	38,3	39,7	39,2	40,3	41,2	44,9
12	49,6	51,4	50,7	51,0	52,6	56,7
16	67,8	66,9	64,5	66,3	66,4	70,0
20	82,0	81,3	78,4	79,5	80,3	80,1
24	90,4	91,3	88,9	89,1	88,7	91,2

Es posible inferir que la liberación de la droga a partir de los sistemas preparados se ha desacelerado y la liberación de la droga total toma aproximadamente 20 horas

Por otra parte, resulta evidente que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente ante cualquier nivel de contenido de sustancia activa en las tabletas Tal comportamiento concuerda con lo planteado en la presente invención

Ejemplo 19: Preparación de una Fórmula de Tabletas de Ropinirol Redondas

Las formulaciones en tabletas de ropinirol redondas se prepararon de la siguiente manera La tableta comprendía una capa superior de barrera o de soporte (1), una capa activa (2) y una capa inferior de barrera o de soporte (3) HPMC es la abreviatura para la hidroxipropilmetilcelulosa

Capa de soporte (1)

Componente	Función	Cantidad mg/tableta
HPMC tipo 2208 / K 100M (100 000 cps)	Polimero de matriz hidrofílica	58,18
Manitol	Relleno, diluyente	30,68
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	32,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,50
Estearato de magnesio	Lubricante	1,30
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,52
Oxido férrico amarillo	Agente colorante	0,33
Agua purificada	Líquido de granulación	b
Total		130,00

Capa activa (2)

La capa activa se describió en términos de tres formulaciones de tabletas en tres potencias de ropinirol 0,75 mg, 1 mg ó 3 mg, medido como la base eficaz presente

Componente	Función	Cantidad mg/tableta		
		0,75 mg	1 mg	3 mg
Ropinirol HCl	Sustancia Activa	0,855	1,14	3,42
Lactosa monohidrato	Relleno, diluyente	47,745	47,46	45,18
HPMC tipo 2208 / K100M (100 000 cps)	Polimero de Matriz Hidrofóbica	61,50 41% (en peso)	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50
Aceite de castor hidrogenado	Compuesto hidrofóbico	15,00	15,00	15,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	b	b	b
Total		150,00	150,00	150,00

Capa de soporte (3)

Componente	Función	Cantidad mg/tableta
HPMC tipo 2208 / K100M (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	53,70
Manitol	Relleno, Diluyente	28,32
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	30,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,20
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,48
Oxido férrico amarillo	Agente colorante	0,30
Agua purificada	Líquido de granulación	b
Total		120,00

El agua purificada incluida como líquido de granulación, no queda en el producto terminado, como se indica por el signo de referencia “b”

Ejemplo 20 Preparación de una Fórmula de Capletas de Ropinirol

La formulaciones en tabletas de ropinirol a manera de capletas, se preparan de la manera siguiente La tableta comprende un soporte superior o capa de “barrera” (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de “barrera” (3), como se ilustra en la Figura 9 (cuyos numerales de referencia 10, 12 representan las capas de barrera, y 11, la capa activa) HPMC es una abreviatura para la hidroxipropilmetilcelulosa Este Ejemplo se describe en términos de cuatro formulaciones de tabletas en cuatro potencias de ropinirol 1 mg, 3 mg, 6 mg ó 12 mg de Ropinirol por tableta, medido como la base eficaz presente

Capa de soporte (1)

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	76,07	76,07	76,07	76,07
Manitol	Relleno, diluyente	40,12	40,12	40,12	40,12
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	42,50	42,50	42,50	42,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	8,50	8,50	8,50	8,50
Estearato de Magnesio	Lubricante	1,70	1,70	1,70	1,70
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,68	0,68	0,68	0,68
Oxido férrico amarillo	Agente colorante	0,43	0,43	0,43	0,43
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c
Total		170,00	170,00	170,00	170,00

Capa activa (2)

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)				
		1 mg	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Ropinirol HCl	Sustancia activa	1,14	3,42	6,84	10,26	13,68
Lactosa monohidrato	Relleno, diluyente	47,46	45,18	41,76	38,34	34,92
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	61,50 (41% en peso)	61,50	61,50	61,50	61,50
Carboximetil celulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Acete de castor hidrogenado	Compuesto hidrofóbico	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c	c
Total		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

Capa de soporte (3)

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	62,65	62,65	62,65	62,65
Manitol	Relleno, diluyente	33,04	33,04	33,04	33,04
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	35,00	35,00	35,00	35,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	7,00	7,00	7,00	7,00
Estearato de Magnesio	Lubricante	1,40	1,40	1,40	1,40
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,56	0,56	0,56	0,56
Oxido férrico amarillo	Agente colorante	0,35	0,35	0,35	0,35
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c
Total		140,00	140,00	140,00	140,00

Capa de recubrimiento

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
OPADRY OY-S- 28876 WHITE	Agente de recubrimiento	13,80	13,80	13,80	13,80
Agua purificada	Líquido de recubrimiento	c	c	c	c
Peso total de la tableta (capas 1, 2, 3 + recubrimiento)		473,80	473,80	473,80	473,80

El agua purificada incluida como líquido de granulación ó líquido de revestimiento no aparece en el producto terminado como se indica mediante el signo de referencia “c” El OPADRY OY-S-28876 WHITE está compuesto por 63% de HPMC 2910 6cP, 7% de PEG 400, 30% de TiO₂

Pueden también agregarse colorantes rojo/rosado (0,01-0,25%) y/o amarillo (0,1-1,5%) (óxidos de hierro), la HPMC varía entre 61-66% Una alternativa de revestimiento azul utiliza 31-32% de cada uno de HPMC 2910 3cP y HPMC 2910 5cP, 8% de PEG400, 23-24% de TiO₂, 1% polisorbato, e indigotina como colorante azul al 4-5%

Ejemplo 21· Preparación de una Fórmula de Capletas de Ropinirol

La formulaciones en tabletas de ropinirol a manera de capletas se prepararon de la manera siguiente La tableta comprende un soporte o capa de barrera superior (1), una capa activa (2) y un soporte o capa de barrera inferior (3), tal como en el Ejemplo 20 El presente Ejemplo se describe en términos de cuatro formulaciones de tabletas en cuatro potencias de ropinirol 1 mg, 3 mg, 6 mg ó 12 mg de Ropinirol por tableta, medido como la base eficaz presente Este ejemplo es semejante al Ejemplo 20 pero el óxido férrico amarillo en las capas de “barrera” o de soporte está ausente

Capa de soporte (1)

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)
		1, 3 ó 6 mg
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	76,50
Manitol	Relleno, diluyente	40,12
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	42,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	8,50
Estearato de Magnesio	Lubricante	1,70
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,68
Agua purificada	Líquido de granulación	d
Total		170,00

Capa activa (2)

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)				
		1 mg	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Ropinirol HCl	Sustancia activa	1,14	3,42	6,84	10,26	13,68
Lactosa monohidrato	Relleno, diluyente	47,46	45,18	41,76	38,34	34,92
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	61,50 41% p	61,50	61,50	61,50	61,50
Carboximetil-celulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Acete de castor hidrogenado	Compuesto hidrofóbico	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c	c
Total		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

Capa de soporte (3)

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)
		1, 3 o 6 mg
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofílica	63,00
Manitol	Relleno, diluyente	33,04
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	35,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	7,00
Estearato de Magnesio	Lubricante	1,40
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,56
Agua purificada	Líquido de granulación	d
Total		140,00

Capa de recubrimiento

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
OPADRY OY-S-28876 WHITE	Agente de recubrimiento	13,80	13,80	13,80	13,80
Agua purificada	Líquido de recubrimiento	c	c	c	c
Peso total de la tableta (capas 1, 2, 3 + recubrimiento)		473,80	473,80	473,80	473,80

El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido de revestimiento no permanece en el producto terminado según se indica en la tabla con el signo de referencia "d"

Ejemplos 22 y 23. Preparación de una Fórmula de Capletas de Ropinirol

Las formulaciones en tableta de ropinirol a manera de capleta se prepararon de la manera siguiente. La tableta comprende un soporte o capa de barrera superior (1), una capa activa (2) y un soporte o capa de "barrera" inferior (3), tal como sucede en los Ejemplos 20 y 21. Las formulaciones de los Ejemplo 22 y 23 se describen términos de una sola tableta de formulación de una sola potencia de Ropinirol de 0,75 mg por tableta, medido como la base eficaz presente (0,855 mg como la sal HCl). Tal como puede observarse, los Ejemplos 22 y 23 involucran capas activas idénticas a la capa activa de ropinirol 0,75 mg del Ejemplo 19, pero capas de "barrera" diferentes a las del Ejemplo 19, con diferentes cantidades y grados de HPMC en las capas de "barrera", se reemplaza el manitol con lactosa, y se disminuye las cantidades de behenato de glicerilo. Tal como se puede observar, los Ejemplos 22 y 23 tienen respectivamente 10% y 40 % en peso de HPMC K4M en sus capas de barrera, lo cual da lugar a un perfil de liberación ligeramente más rápido *in vitro* que con la cantidad de 45 % en peso de HPMC K100M en las capas de barrera de los Ejemplos 13-18 y 19-

21, en la medida que, *inter alia*, el ropinirol migra más rápido a través de las capas de barrera El Ejemplo 22 tiene 20% en peso de HPMC K100LV así como también 10% en peso de HPMC K4M en la capa de barrera - el HPMC de baja viscosidad (LV) en la capa de barrera puede aumentar la captación de agua y ayuda a gelificar, incrementando así la viscosidad de la matriz y disminuyendo la rata de liberación

Capa de soporte (1) para los Ejemplos 22,23

Componente	Función	Cantidad de ropinirol (mg/tableta)	
		Ejemplo 22	Ejemplo 23
HPMC K 4M	Polímero de matriz hidrofílica	13,00	51,84
HPMC K100LV	Polímero de matriz hidrofílica	26,00	
Lactosa monohidrato		64,68	51,84
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	17,56	17,55
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,50	6,50
Estearato de magnesio	Lubricante	1,30	1,30
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,64	0,63
Oxido férrico amarillo	Agente colorante	0,32	0,32
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c
Total		130,00	130,00

Capa activa (2) para los Ejemplos 22 y 23.

Se describe en términos de formulaciones de tabletas de una sola potencia de Ropinirol de 0,75 mg por tableta, medido como la base eficaz presente

Componente	Funcion	Cantidad de ropinirol mg/tableta
		0,75 mg
Ropinirol HCl	Sustancia Activa	0,855
Lactosa monohidrato	Relleno, diluyente	47,745
HPMC tipo 2208 / K 100M (100 000 cps)	Polímero de matriz hidrofóbica	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50
Aceite de castor hidrogenado	Compuesto hidrofóbico	15,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c
Total		150,00

Capa de soporte (3) para Ejemplos 22, 23

Componente	Función	Cantidad (mg/tableta)	
		Ejemplo 22	Ejemplo 23
HPMC K 4M	Polímero de matriz hidrofílica	12,00	47,86
HPMC K100LV	Polímero de matriz hidrofílica	24,00	
Lactosa monohidrato		59,70	47,86
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrofóbico	16,20	16,20
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,00	6,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,20	1,20
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,60	0,60
Oxido férrico amarillo	Agente colorante	0,30	0,30
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c
Total		120,00	120,00

El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido de revestimiento no permanece en el producto final, como se indica con el signo de referencia “c”

Nota La capa activa de los Ejemplos 22 y 23 anteriores puede reemplazarse por las capas activas de los Ejemplos 20 y 21 utilizando 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg de ropinirol medido como la base eficaz presente

Nota En todos los Ejemplos 13-18 y 19-23, se pueden administrar altas dosis de Ropinirol, hasta de 24 mg de ropinirol mediante, v g , 2 tabletas x 12 mg Otras dosis v g , se puede administrar 4 mg por día utilizando 1 x 1 mg y 1 x 3 mg por día También, en algunos de los Ejemplos 13-23, se pueden usar diferentes dosis, por ejemplo 0,25 mg, 0,5 mg y 2 mg de ropinirol en la capa activa variando la cantidad de lactosa mientras el peso total de la capa activa permanece constante

Ejemplo 24. Estudios adicionales sobre la preparación de capleta y los perfiles de disolución de la droga

Los siguientes estudios adicionales sobre la preparación de la capleta se presentan para ilustrar los perfiles de disolución de la droga en capletas de ropinirol que contienen 0,75 mg, 6 mg ó 12 mg de ropinirol medido como la base eficaz presente

Formulación de una capleta de Ropinirol HCl de liberación controlada (LC), detallada según capa, mg/tableta	
Ingredientes	
<i>Capa 1, capa de soporte, Amarillo D14-4</i>	
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	76,075
Manitol	40,120
Behenato de glicerilo	42,500
Povidona	8,500
Oxido férrico amarillo	0,425
Estearato de magnesio vegetal	1,700
Dióxido de silicio coloidal	0,680
Agua purificada	a
Total	170,000
sigue	

Capa 2, capa activa	0,75 mg	6 mg	12 mg
Ropinirol HCl	0,855	6,840	13,680
Lactosa monohidrato	47,745	41,760	34,920
HPMC tipo 2208(100 000 cps)	61,500	61,500	61,500
Carboximetilcelulosa sódica	15,000	15,000	15,000
Maltodextrina	7,500	7,500	7,500
Acete hidrogenado de castor	15,000	15,000	15,000
Estearato de magnesio vegetal	1,500	1,500	1,500
Dióxido de silicio coloidal	0,900	0,900	0,900
Agua Purificada	a	a	a
Total, capa 2	150,000	150,000	150,000
Capa 3, capa de soporte, Amarillo D14-4			
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	62,650		
Manitol	33,040		
Behenato de glicerilo	35,000		
Povidona	7,000		
Oxido férrico amarillo	0,350		
Estearato de magnesio vegetal	1,400		
Dioxido de silicio coloidal	0,560		
Agua purificada	a		
Total	140,000		
Película de revestimiento			
OPADRY OY-S-28876 WHITE	13,800		
Agua purificada	a		
Total tableta	473,800		

Notas

a = No debe permanecer en el producto terminado

0,855 mg de Ropinirol HCl equivalen a 0,75 mg de Ropinirol Base
6,840 mg de Ropinirol HCl equivalen a 6,00 mg de Ropinirol Base
13 ,680 mg de Ropinirol HCl equivalen a 12,00 mg de Ropinirol Base

Los perfiles de liberación de la droga se miden usando técnicas estándar
Los resultados fueron los siguientes (los resultados se presentan en términos de porcentaje de liberación de la droga a intervalos de tiempo dados, en horas)

Resultados analíticos						
Dosificación mg	0,75	0,75	0,75	6	6	6
Lote N°	C511	C519	C529	C530	C531	C532
Tableta	P00K41 E	P00K4 0E	P00K3 9E	P00K4 5E	P00K4 6E	P00K4 7E
Peso de tableta, mg	471,95	472,32	472,08	474,08	471,50	473,37
RSD por peso de la tableta, %	0,78	1,44	0,65	0,98	1,10	1,08
Resultados analíticos						
Dosificación, mg	0,75	0,75	0,75	6	6	6
Tiempo, h						
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	8,96	6,88	7,43	8,67	8,20	8,71
2,00	12,42	11,45	11,69	13,47	13,17	13,48
4,00	19,99	19,93	19,59	22,03	22,01	21,55
6,00	27,45	27,62	27,43	30,21	29,65	30,17
9,00	38,24	38,60	38,34	41,68	41,46	41,81
12,00	49,78	49,58	50,00	52,07	52,36	52,33
16,00	64,53	64,48	65,47	66,17	66,41	66,26
20,00	77,17	76,98	78,68	78,01	78,34	78,72
24,00	85,79	86,17	88,18	87,09	87,69	88,19
30,00	92,40	93,57	95,40	95,26	94,81	95,41
36,00	94,37	96,00	97,19	97,96	97,17	97,58

Resultados analíticos			
Dosificación, mg	12	12	12
Lote N°	C512	C534	C535
Tableta	P00K42E	P00K43E	P00K44E
Peso de tableta, mg	470,39	473,62	474,78
RSD por peso de la tableta, %	0,93	1,28	1,02
<i>Tiempo, h</i>			
0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	9,45	10,10	9,73
2,00	14,87	15,53	15,23
4,00	24,37	24,87	24,55
6,00	33,38	33,74	33,33
9,00	45,56	46,22	45,81
12,00	56,81	57,40	56,71
16,00	69,54	70,90	69,52
20,00	80,95	81,64	79,95
24,00	89,07	89,76	88,12
30,00	95,76	96,63	94,60
36,00	97,80	99,38	97,26

REIVINDICACIONES

1. Una tableta multicapa de liberación controlada que comprende

(a) una capa activa que contiene (i) una sustancia activa, (ii) sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, (iii) sustancias lipofílicas, y (iv) sustancias excipientes, en donde la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en dicha capa activa se encuentra en el rango entre 10:1 y 0,5:1, y

b) una ó más capas de barrera que contienen una ó más de dichas sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, sustancias lipofílicas, y sustancias excipientes

2. Una tableta multicapa acorde con la Reivindicación 1, en la cual la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en dicha capa activa se encuentra en el rango entre 7:1 y 1:1

3. Una tableta multicapa acorde con la Reivindicación 1 ó la Reivindicación 2, en la cual dichas sustancias poliméricas hidrofílicas (ii) están contenidas en un porcentaje entre 1% y 75%, preferiblemente entre 5% y 65%, respecto del peso de la capa activa

4. Una tableta multicapa acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la cual dichas sustancias lipofílicas (iii) están contenidas en un porcentaje entre 1% y 70%, preferiblemente entre 5% y 55% respecto del peso de dicha capa activa

5. Una tableta multicapa acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la cual dichos excipientes (iv) están contenidos en un porcentaje

entre 5% - 50%, preferiblemente de 10% a 40%, respecto del peso de dicha capa activa

6 Una tableta multicapa acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en la cual la proporción en peso entre dicha sustancia activa (i) y dichas sustancias excipientes (iv) en la capa activa se encuentra en el rango entre 0,001 1 y 4 1, preferiblemente entre 0,003 1 y 3 1

7. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual dicha capa ó más capas de barrera se aplican sobre una o ambas superficies (bases) de la capa activa

8. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas hinchables y/o gelificables y/o erosionables y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa de barrera se encuentra en el rango entre 1 1 y 7,5 1, apropiadamente, entre 1,5 1 y 4 1, y preferiblemente entre 2 1 y 3,5 1

9. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la sustancia activa (i) está contenida en un porcentaje en peso entre 0,01% y 70%, preferiblemente entre 0,05% y 50% en peso de la capa activa

10. Una tableta multicapa acorde con la Reivindicación 9, en la cual la sustancia activa (i) está contenida en un porcentaje de 0,05% a 20% en peso de la capa activa

11. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la capa activa contiene material polimérico con propiedades de lento hinchamiento y/o gelificación y/o erosión y/o solubilidad

12. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la capa activa contiene adicionalmente sustancias poliméricas de naturaleza lipofílica

13. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual dichas sustancias poliméricas hidrofílicas comprenden un material farmacéuticamente aceptable biocompatible y/o biodegradable, incluyendo polivinilpirrolidona no entrecruzada, hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100 000 a 4 000 000, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilalmidón, copolímero metacrilato de potasio-divinilbenceno, hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular entre 2 000 y 4 000 000, un polietilenglicol de peso molecular entre 200 y 15 000, un polioxietileno con peso molecular hasta de 20 000 000, un carboxivinilpolímero, un poloxámero (copolímero polioxietileno-polioxipropileno), un polivinilalcohol, un glucano (glucan), una carragenina, un escleroglucano (escleroglucan), un manano, un galactomanano, gelanos, xantanos, ácido algínico y/o un derivado de éste, poliaminoácidos, copolímero metilvinil éter / anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y/o un derivado de ésta, etilcelulosa, metilcelulosa, almidón, un derivado del almidón, alfa-, beta-, ó gama ciclodextrina y/o un derivado de la dextrina

14. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual dichas sustancias lipofílicas incluyen una grasa natural (por ejemplo de coco, de soya, de cacao) ya sea como tal ó total ó parcialmente hidrogenada, cera de abejas, cera de abejas polietoxilada, un mono-, bi- ó glicérido tri-sustituido, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de dietilenglicol, un polietilenglicol estearato, un palmitoestearato de polioxietilenglicol, monopalmitoestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, palmitoestearato de polietilenglicol, mono ó di-behenato de glicerilo, un alcohol graso asociado con un alcohol graso polietoxilado, alcohol cetílico, ácido esteárico, un ácido graso saturado ó insaturado ó un derivado hidrogenado de éste, y/o aceite de castor hidrogenado

15. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la ó las sustancia activa son agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo drogas que actúan sobre el sistema cardiovascular, anti-arrítmicos, estimulantes cardíacos, vasodilatadores, anti-hipertensivos, sustancias anti-adrenérgicas de acción central y periférica ó sustancias que actúan sobre la musculatura arteriolar, sustancias que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, anti-hipertensivos y diuréticos en asociación, agentes contra la enfermedad de Parkinson, diuréticos y drogas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

16. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la ó las sustancia activa se seleccionan entre propranolol, atenolol, pindolol, ropinirol, prazosin, ramipril, espirapril, espironolactona, metipranolol, molsidomina, moxonidina, nadolol, nadoxolol, levodopa, metoprolol, ó timolol, e inclusive de las sales farmacéuticamente aceptables de éstas

17. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la preparación de la tableta se lleva a cabo por compresión de la mezcla en polvo o granular y trabajar entre 1 000 y 5 000 Kg/cm²

18. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la sustancia lipofílica presente en la capa activa se selecciona entre aceite de castor hidrogenado y behenato de glicerilo

19. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la sustancia activa comprende ó es el ropinirol, ó inclusive las sales farmacéuticamente aceptables de éste

20. Una tableta multicapa acorde con la Reivindicación 19, en la cual la

cantidad de ropinirol presente, inclusive de sales farmacéuticamente aceptables de éste, es hasta de 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente

21. Una tableta multicapa acorde con la Reivindicación 19, en la cual la cantidad de ropinirol presente, o inclusive de sales farmacéuticamente aceptables de éste, va de 0,75 mg a 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente

22. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la capa activa está conformada por los componentes (i) a (iv) en donde la sustancia activa está contenida en un porcentaje de 0,05% a 20% en peso de la capa activa, las sustancias excipientes están contenidas en un porcentaje de 5% a 50% en peso de la capa activa, y la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa activa se encuentra en el rango entre 7 1 y 1 1

23. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la capa activa está conformada esencialmente por los componentes (i) a (iv) en donde la sustancia activa está contenida en un porcentaje de 0,05% a 20% en peso de la capa activa, las sustancias excipientes están contenidas en un porcentaje de 5% a 50% en peso de la capa activa, y la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa activa se encuentra en el rango entre 7 1 y 1 1

24. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la sustancia polimérica hidrofílica comprende hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular entre 2 000 y 4 000 000, carboximetilcelulosa sódica ó carboximetilcelulosa cálcica

25. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual (i) la sustancia activa es ropinirol contenido en un porcentaje de 0,05% a 20% en peso de la capa activa, (ii) la sustancia polimérica hidrofílica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica ó carboximetilcelulosa cálcica, (iii) la sustancia lipofílica comprende aceite de castor hidrogenado ó behenato de glicerilo, y (iv) las sustancias excipientes están contenidas en un porcentaje de 5% a 50% en peso de la capa activa, y la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa activa se encuentra en el rango entre 7 1 y 1 1

26. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia activa es ropinirol contenida en un porcentaje de 0,05 - 20% en peso de la capa activa, y en donde las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica

27. Una tableta multicapa acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual la capa activa la conforma los componentes (i) a (iv) en donde

- **la sustancia activa es ropinirol contenido en un porcentaje de 0,05% a 20% en peso de la capa activa,**
- **las sustancias excipientes están contenidas en un porcentaje de 5% a 50% en peso de la capa activa,**
- **las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, y**
- **la proporción en peso entre las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa activa se encuentra en el rango entre 7 1 y 1 1**

^A
28. Un método de tratamiento de la Enfermedad de Parkinson que comprende la administración a un humano en necesidad de dicho tratamiento de una o más tabletas multicapa acordes con lo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 27

^o
29. Un método acorde con la Reivindicación 28, en la cual una o mas tabletas multicapa acordes con lo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 27 se administran una sola vez al día al humano en necesidad de dicho tratamiento

⁷
30. Un método acorde con la Reivindicación 28, en la cual una sola tableta multicapa acorde con lo definido en cualquiera de las Reivindicaciones 19 a 27 se administra una sola vez al día

^ك
31. Una tableta multicapa acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, en la cual dicha capa ó más capas de barrera

- se aplican sobre una o ambas superficies (bases) de la capa activa,
- contienen sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, tal como se definió en la Reivindicación 13, y
- contienen sustancias lipofílicas

⁷
32. Una tableta multicapa acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27 ó con la Reivindicación 31, en la cual dicha capa o más capas de barrera

- se aplican sobre una o ambas superficies (bases) de la capa activa,
- contienen sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, así como también con sustancias lipofílicas, y

- tienen una naturaleza tal que durante la primera hora después de la administración oral o inmersión en líquidos acuosos (v g , agua), ocurre la liberación de sustancia activa sustancialmente únicamente desde la superficie de la tableta no revestida por una o más capas de barrera

33. Una tableta multicapa acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27 ó con las Reivindicaciones 31, 32, en donde una capa de barrera se aplica a ambas superficies (bases) de la capa activa

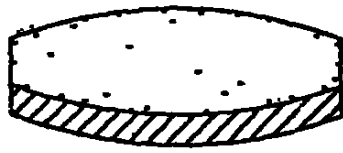


FIG. 1

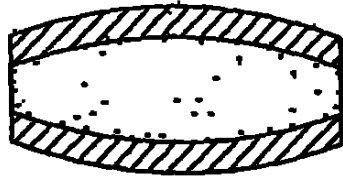


FIG. 2

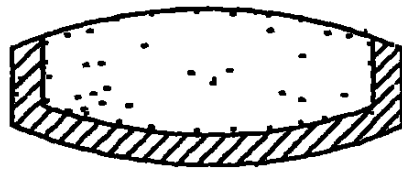


FIG. 3

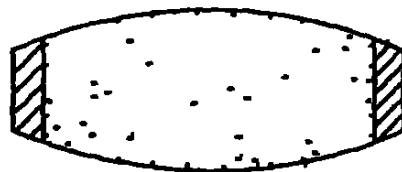


FIG. 4



FIG. 5

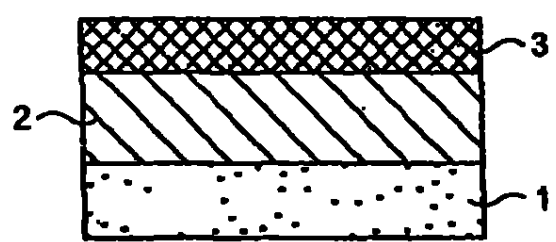


FIG. 6

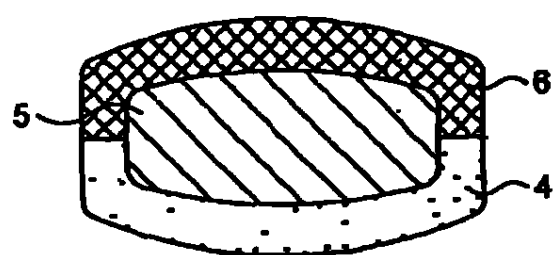


FIG. 7

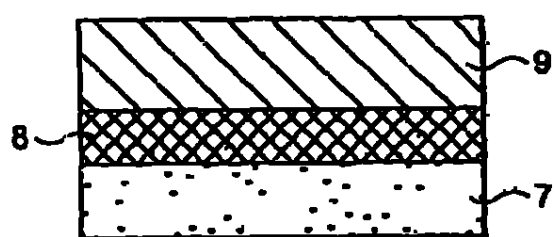


FIG. 8

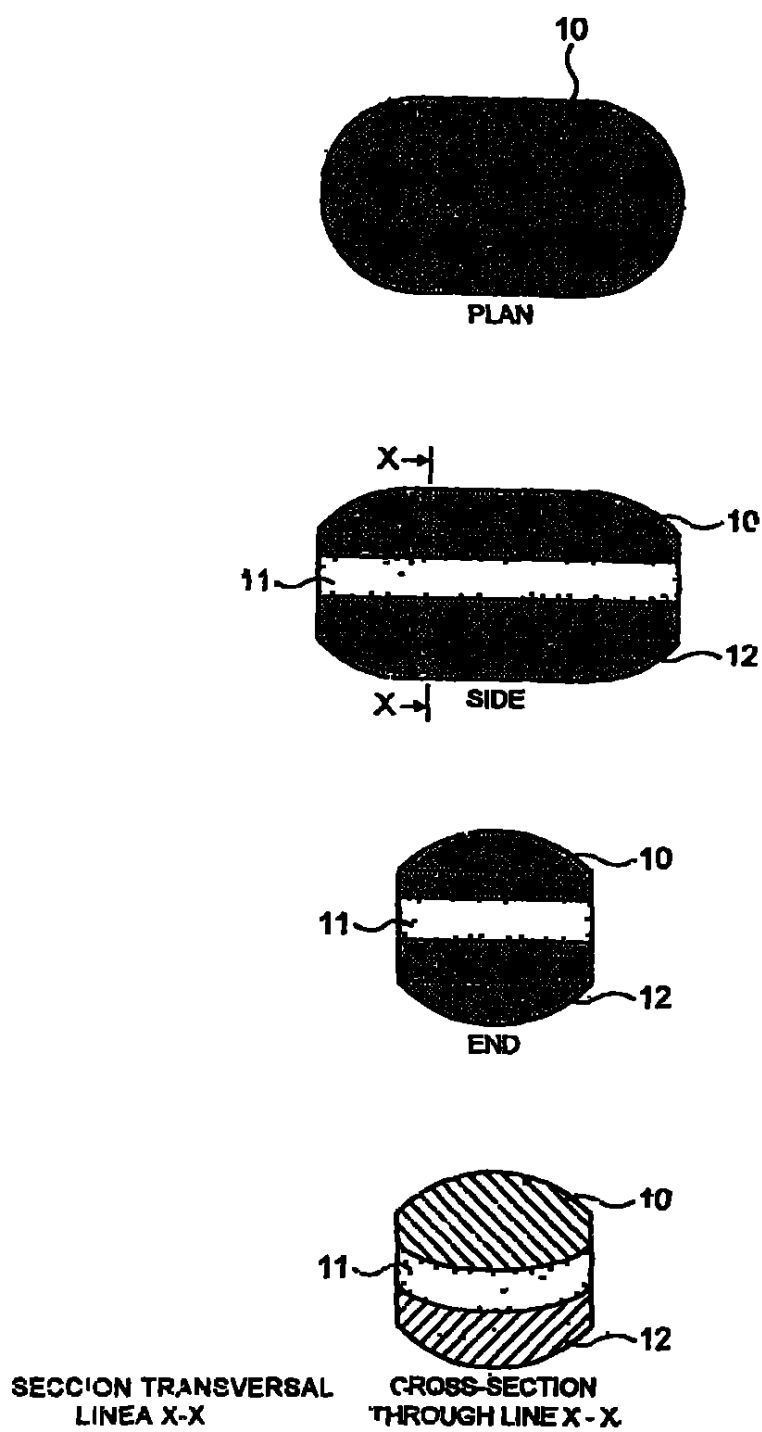


FIG. 9

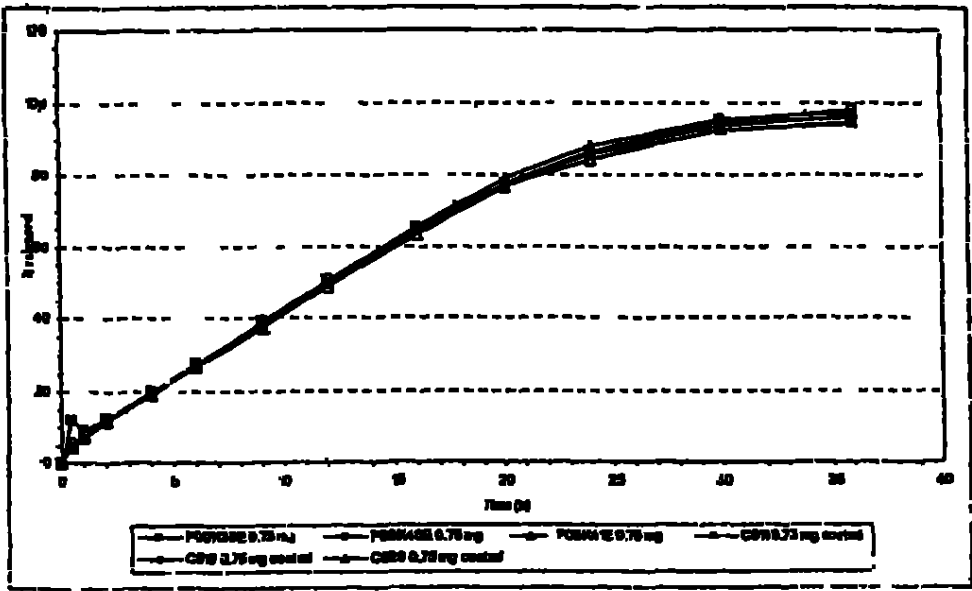


FIGURA 10: Comparación de Perfiles de Disolución, en lotes replicados, de la dosificación de 0.75 mg

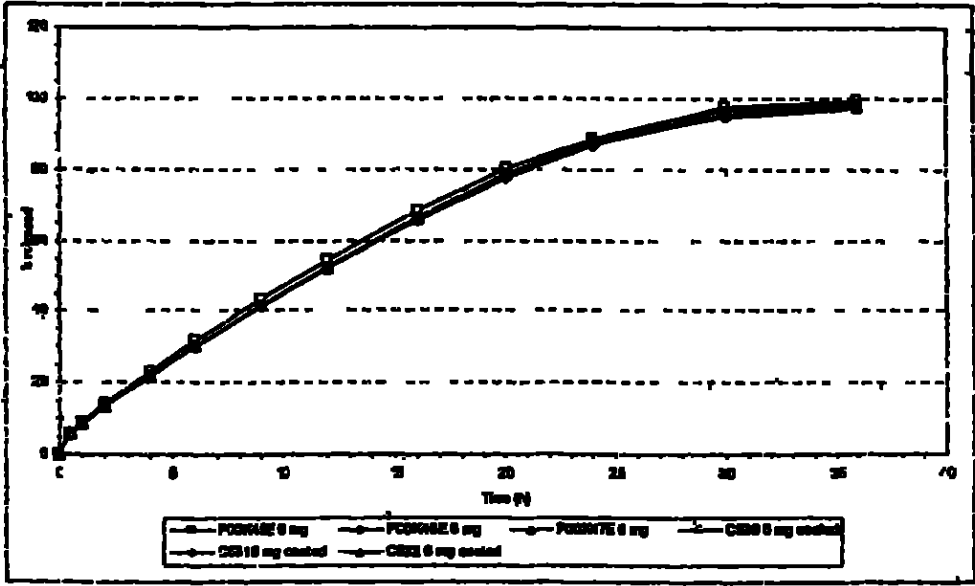


FIGURA 11 Comparación de Perfiles de Disolución, en lotes replicados, de la dosificación de 6 mg

107
104

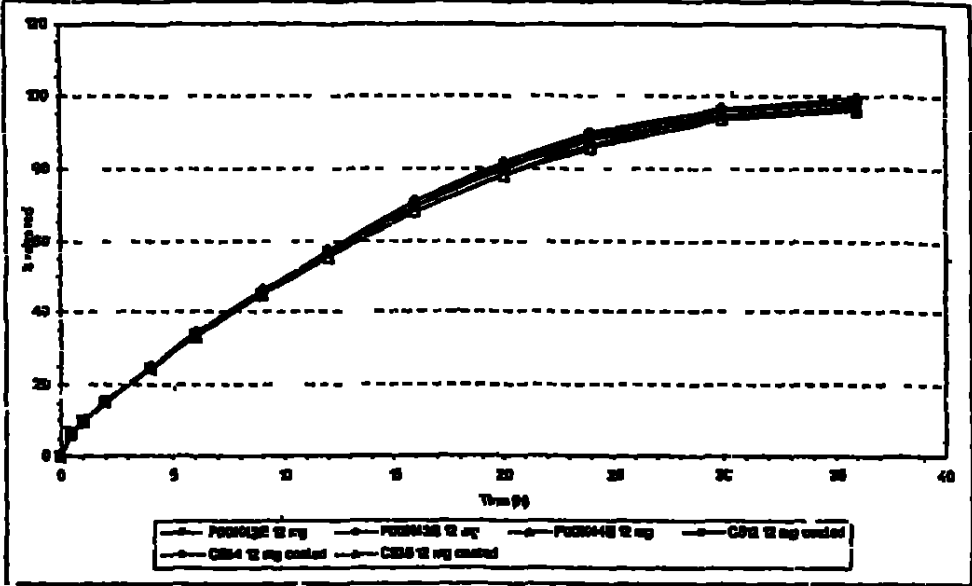


FIGURA 12: Comparación de Perfiles de Disolución, en lotes replicados de la dosificación de 12 mg

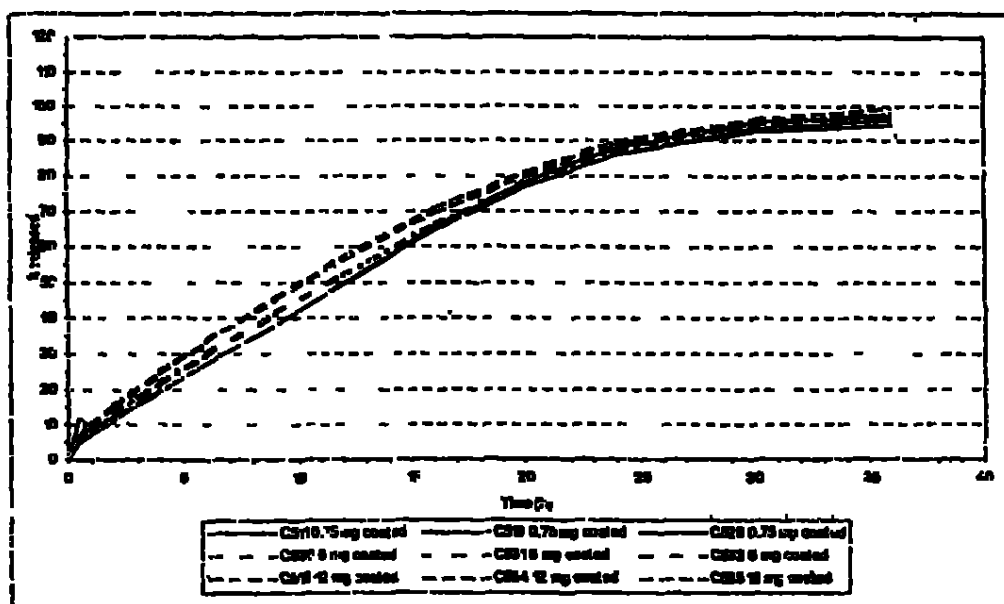


FIGURA 13. Comparación de Perfiles de Disolución, en lotes replicados, de todas las dosificaciones

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

• Nombre e Identificación del Solicitante

1

☒

• Nombre e Identificación del Inventor

1

☒

• Título o nombre de la Invención

1

☒

• Descripción

☒

• Reivindicaciones

☒

• Resumen

☒

• Comprobante de Pago

2

[]

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

• Nombre e identificación del peticionario

[]

• Nombre e identificación del inventor o diseñador

[]

• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

[]

• Representación gráfica

[]

• Comprobante de pago

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduen Novillo
Firma Responsable

Fecha 09-10-2002

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 17 21-2 3 4
Fax 281 31 25 e mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C - Colombia

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
JAGOTEC AG

Oficio N° **07046**

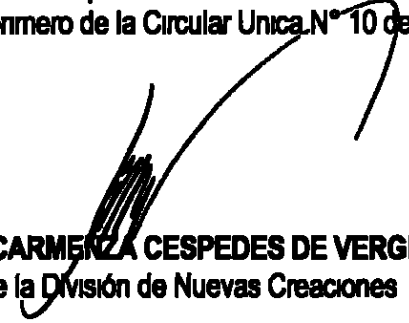
ASUNTO	Radicación N°	02-91153
	Solicitud internacional	PCT/GB01/01726
	Fecha inicio fase nacional	14-11-2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486)
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


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

29 ABO 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____

/202023