

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 02-091153- 00014-0000

Fecha 2007-05-17 16:36:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII Evo 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folia. 101

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re P1.-JAGOTEC AG -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN DE DOSIFICACION EN MATRIZ POLIMÉRICA HIDROFÍLICA/LIPOFÍLICA".-Clase A61K 9/24.-Expediente numero 02-091.153.-

1 Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 12 de Enero de 2007 y a mi memorial de plazo de 2 de Abril de 2007

2 Antes de dar respuesta a las objeciones realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No 1985, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones a la presente solicitud

2.1 Reemplazo de términos Me permito manifestar que es deseo del solicitante reemplazar los terminos "aceite de castor" y "un mono-, bi- ó glicérido tri-sustituido", los cuales son consecuencia de un error involuntario realizado al momento de la transcripción de la traducción de la solicitud, por las expresiones correctas "aceite de ricino" y "un glicérido mono-, bi- o tri- sustituido" respectivamente

2.2 Modificaciones al capítulo reivindicatorio Me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, de tal manera que el nuevo capítulo queda conformado por 31 reivindicaciones como se enseña a continuación

- Nueva reivindicación 1 La reivindicación original 1 ha sido modificada introduciendo las características de las reivindicaciones originales 1, 2, 5 y 22
- Nueva reivindicación 2 Se ha introducido una nueva reivindicación 2, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 9

- **Nueva reivindicación 3** Se ha Introducido una nueva reivindicación 3, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 14
- **Nuevas reivindicaciones 4 y 5** Las nuevas reivindicaciones 4 y 5 corresponden a las reivindicaciones originales 4 y 5 respectivamente
- **Nueva reivindicación 6** La nueva reivindicación 6 corresponde a la reivindicación original 13
- **Nueva reivindicación 7** Se ha Introducido una nueva reivindicación 7, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 13
- **Nueva reivindicación 8** Se ha Introducido una nueva reivindicación 8, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 11
- **Nueva reivindicación 9** Se ha Introducido una nueva reivindicación 9, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 15
- **Nueva reivindicación 10** Se ha Introducido una nueva reivindicación 10, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 14
- **Nueva reivindicación 11** Se ha Introducido una nueva reivindicación 11, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 14
- **Nueva reivindicación 12** La nueva reivindicación 12 corresponde a la reivindicación original 14
- **Nueva reivindicación 13** La nueva reivindicación 13 corresponde a la reivindicación original 16
- **Nueva reivindicación 14** La nueva reivindicación 14 corresponde a la reivindicación original 22
- **Nueva reivindicación 15** La nueva reivindicación 15 corresponde a la reivindicación original 8
- **Nueva reivindicación 16** La nueva reivindicación 16 corresponde a la reivindicación original 17
- **Nueva reivindicación 17** La nueva reivindicación 17 corresponde a la reivindicación original 18
- **Nueva reivindicación 18** La nueva reivindicación 18 corresponde a la reivindicación original 7
- **Nueva reivindicación 19** La nueva reivindicación 19 corresponde a la reivindicación original 30
- **Nueva reivindicación 20** Se ha introducido una nueva reivindicación 20, la cual se encuentra plenamente sustentada en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 19

- Nuevas reivindicaciones 21 y 22 Se han Introducido dos nuevas reivindicaciones 21 y 22, las cuales se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 9 y los ejemplos 13-21
- Nuevas reivindicaciones 23 y 24 Se han Introducido tres nuevas reivindicaciones 23 y 24, las cuales se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 9 y los ejemplos 20-21
- Nuevas reivindicaciones 25 y 26 Se han Introducido dos nuevas reivindicaciones 25 y 26, las cuales se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 9 y los ejemplos 13-19
- Nuevas reivindicaciones 27 y 28 Se han Introducido dos nuevas reivindicaciones 27 y 28, las cuales se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la página 23 y los ejemplos 13-20
- Nueva reivindicación 29 Se ha Introducido una nueva reivindicación 29, la cual se encuentra plenamente sustentada en la página 9 de la presente solicitud
- Nueva reivindicación 30 Se ha Introducido una nueva reivindicación 30, la cual se encuentra plenamente sustentada en la página 24 y en los ejemplos 13-24 de la presente solicitud
- Nueva reivindicación 31 La nueva reivindicación 31 corresponde a la reivindicación original 15

En este punto, considero pertinente resaltar que la presente solicitud ahora se encuentra dirigida a proteger una tableta multicapa de liberación controlada que comprende una capa activa que contiene ropinirol o sales farmaceuticas del mismo como principio activo, sustancias polimericas hidrofílicas y lipofílicas y excipientes y una o más capas de barrera que limitan la superficie de liberación de la capa activa

Es importante resaltar que ninguna de las anteriores modificaciones implica una ampliación del objeto reivindicatorio, toda vez que tienen soporte en el capítulo descriptivo y solamente obedecen a cambios que permiten definir mejor el objeto de la presente invención

3 Objeción de Novedad

El señor Examinador, en su Concepto Técnico No 1985 objeta la novedad de la presente solicitud con base en la existencia de los documentos D1 (WO 9703670), D2 (WO 9800115), D3 (US 5 326 570), D4 (US 5 422 121), D5 (US 5 510 114) y D6 (US

6 027 748), estableciendo de manera general que los documentos citados ya revelaban una capa que comprende polímeros hidrofílicos y lipofílicos con cubierta de barrera o cubierta entérica que liberan el principio activo, por lo cual la presente solicitud carece de novedad

A este respecto, me permito manifestar que **carece de todo sentido** la afirmación del señor Examinador, toda vez que no es posible que seis documentos que tienen el privilegio de patente afecten la novedad de una solicitud por revelar lo mismo que ésta, puesto que ello implicaría que los seis documentos revelaban lo mismo entre sí, lo cual, como entendera cualquier persona vinculada al campo de la Propiedad Industrial, no puede ocurrir de ninguna manera

En efecto, el solicitante reconoce que en el estado de la técnica ya eran conocidas las formulaciones multicapa que liberan el principio activo. Sin embargo, lo que el solicitante desea proteger no es una composición multicapa que libera el principio activo cualquiera, sino una composición multicapa específica en forma de tableta, la cual tal como mencioné anteriormente en el presente escrito comprende una capa activa que contiene ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, junto con sustancias hidrofílicas y lipofílicas y una o más capas de barrera que limitan la superficie de liberación del principio activo, composición para la cual se han definido claramente no solo la naturaleza de las sustancias sino también su contenido en la formulación

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, que en su acápite 9.4 "Análisis de la Novedad", establece lo siguiente: **"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"**¹ (resaltado fuera de texto)

Adicionalmente, el mismo Manual Andino establece que **"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva"**² (resaltado fuera de texto)

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 64

² Ibid, página 66

En consecuencia, solo cuando algun documento del arte previo enseñe **explícitamente todas y cada** una de las características técnicas esenciales de la presente invención y no exista entre los dos documentos comparados una diferencia aunque sea banal, puede establecerse una falta de novedad, lo cual no ocurre en el presente caso, tal como me permitiré demostrar a continuación. En consecuencia teniendo en cuenta las **considerables diferencias existentes** entre la presente solicitud y aquello enseñado por el arte previo citado, **debe reconocerse la Novedad de la presente solicitud** frente a las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica en mención, teniendo en cuenta los siguientes argumentos

3.1 Objeción de novedad con relación al documento D1

En relación con este documento, el señor Examinador afirma que *"describe tabletas multicapas donde la capa más interna comprende un principio activo con excipientes. esta anterioridad demuestra que ya se habían recubierto núcleos que contenían sustancias activas y que las composiciones reclamadas en la solicitud en estudio no son nuevas. Lo que se hace es definir el núcleo en términos sinónimos tales como capa activa, para cubrir soterradamente la falta de novedad de la presente solicitud y además para las sustancias que componen la tableta no se define claramente sino en términos de propiedades fisicoquímicas, para igualmente cubrir más la falta de novedad"*. Adicionalmente, el señor Examinador afirma que en el ejemplo 8 del documento citado se define la materia que se reclama en la presente solicitud

Sobre este particular, me permito manifestar que el documento D1 no contempla una forma de dosis de liberación controlada que contiene ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en efecto, las formulaciones de liberación controlada comprenden como principio activo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como la paroxetina. Como es claro para una persona versada en la materia, el ropinirol no es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina por lo cual no puede considerarse que el objeto de la presente invención sea idéntico a aquel del documento citado

De lo anterior es claro, que la presente invención no se limita a definir el núcleo en términos sinónimos y los componentes en términos de sus propiedades fisicoquímicas tal como afirma el señor Examinador, toda vez que la composición de la presente invención se encuentra perfectamente definida, con la naturaleza y cantidad de sus componentes, y corresponde a un objeto **completamente** diferente de aquél contemplado en el documento citado

En consecuencia, dado que el documento del arte previo citado **no contiene explícitamente** todas las características de la invención, y que por el contrario las diferencias existentes entre el objeto de la presente solicitud y aquello reivindicado en el documento **D1** son considerables, **debe reconocerse la Novedad** de la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento en mención

3.2 Objeción de novedad con relación al documento D2

Con respecto a este documento, el señor Examinador establece que sus enseñanzas demuestran que *"No es la primera vez que se hace la capa activa recubierta con una capa polimérica compuesta por agentes lipófilos e hidrófilos y luego una capa externa que igualmente comprenda agentes hidrófilos y agentes lipófilos, conteniendo las características que reclama la solicitud en estudio como nuevas"*

Sobre este particular, me permito manifestar que teniendo en cuenta que el documento **D2** (WO 9800115) se encuentra en alemán, se hace referencia al documento equivalente US 6 623 759, del cual anexo copia resaltada

Hablando aclarado lo anterior, me permito manifestar que contrario a lo establecido por el señor Examinador en su argumentación, la presente solicitud no reclama unas características básicas de una formulación sino una formulación específica perfectamente definida

Para demostrar lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que tanto el documento **D2** como su patente estadounidense equivalente contemplan pellets cuyo ingrediente activo es omeprazol, lanzoprazol y pantoprazol, en donde estos pellets comprenden un núcleo, una "capa intermedia" y una capa externa resistente al jugo gástrico (ver columna 3, líneas 49-60 de la patente estadounidense equivalente del documento **D2**), para los cuales se ha establecido que la capa intermedia **debe estar presente** como una película intacta con el fin de actuar como barrera mecánica y química para el núcleo (ver columna 4, líneas 61-65 de la patente estadounidense en mención), y en donde el núcleo y la capa intermedia se han recubierto con una capa externa (ver columna 6, líneas 5-7 de la patente estadounidense)

Ahora bien, si todas estas enseñanzas, la figura 1 del documento **D1** y su patente estadounidense equivalente son tomadas en conjunto, resulta evidente que los documentos del arte previo en mención comprenden una formulación cuyo principio activo difiere considerablemente del principio activo de la tableta de la presente solicitud, y además que la formulación del arte previo citado tiene una capa intermedia

que **envuelve completamente el núcleo**, y que a su vez, la capa resistente al jugo gástrico **envuelve completamente la capa intermedia**

Por el contrario, tal como se estableció previamente en el presente escrito, la presente invención se encuentra dirigida a una tableta que contiene una capa activa que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más capas de barrera. Adicionalmente, se ha establecido que las capas de barrera no cubren completamente la capa activa, es decir, la presente invención no contempla formulaciones en las que la capa activa se encuentre **rodeada completamente** por la capa de barrera (ver páginas 8 y 19 de la descripción y en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud)

De esta manera, es claro que en vista de que el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud se relaciona únicamente con formulaciones en las cuales el principio activo es ropinirol y en las cuales además **no hay un recubrimiento completo con las capas de barrera**, mientras que el arte previo mencionado en este numeral comprende una formulación que tiene como ingredientes activos sustancias completamente diferentes, y además contempla el **recubrimiento total** del núcleo con la capa intermedia y de esta con la capa resistente al jugo gástrico, la presente solicitud y el arte previo mencionado se encuentran dirigidos a proteger formulaciones que son **evidentemente diferentes**, y en consecuencia debe reconocerse la **Novedad** de la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento D2 y su patente estadounidense equivalente

3.3 Objeción de novedad con relación al documento D3

En relación con este documento, el señor Examinador establece que *"describe composiciones para la administración oral que comprenden una capa interna que comprende principio activo, excipientes con cubierta polimérica resistente a los jugos gástricos y sensible al pH ligeramente ácido o básico. Luego viene la cubierta externa. Se observa que ya eran conocidas las tabletas multicapas de liberación modificada, antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio, tal como lo indica la solicitud en estudio como una de las mejores formas de llevar a cabo la invención en su Ejemplo 7"*

Sobre este particular, me permito manifestar que aunque es cierto que las tabletas multicapa de liberación modificada ya estaban disponibles a partir de las enseñanzas del estado del arte previo, para que la novedad de la presente solicitud se vea afectada, se requiere que el arte previo describa explícitamente la presente composición con las características particulares que se han enumerado previamente en el presente escrito

Sin embargo, esto no es posible toda vez que el documento citado por el señor Examinador, describe una forma de dosis que comprende múltiples unidades que contienen carbamazepina, refiriéndose en algunas realizaciones a pellets de liberación inmediata, pellets de liberación sostenida y pellets de liberación sostenida que tienen una cubierta entérica capaz de retardar la liberación, sin embargo, dicho documento no se refiere a tabletas que contienen una capa activa que contiene ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual está parcialmente recubierta con una o más capas de barrera, tal como sucede con la presente invención

En efecto, los pellets de liberación intermedia descritos por el documento D3, comprenden simplemente una mezcla de un fármaco, un agente de superficie activo y otros excipientes (ver columna 2, línea 64 a columna 3, línea 50 de D3), resultando evidente entonces que la presente invención difiere considerablemente de aquello enseñado por dicho documento

Por otro lado, si se tienen en cuenta aquellos pellets de liberación sostenida y aquellos de liberación sostenida que tienen un recubrimiento sensible al pH comprenden un núcleo y un recubrimiento (ver columna 3, líneas 51 a columna 4, línea 49 de D3), tal como puede apreciarse a partir de la figura 1 del documento citado, en los dos casos este recubrimiento envuelve completamente el núcleo y no se contempla ni el mismo ingrediente activo de la presente invención, ni un recubrimiento parcial como sucede con la presente solicitud

De acuerdo con lo anterior, es claro que el objeto del documento D3 no es una composición que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y mucho menos contempla unas capas de barrera. Tampoco establece que el recubrimiento en dicha formulación **no sea completo** sobre la capa recubierta, por lo cual siendo evidentes las **considerables diferencias** existentes entre el objeto de la presente invención y aquello enseñado por el arte previo, **debe reconocerse sin lugar a dudas la novedad de la presente solicitud** sobre las enseñanzas del documento D3

3.4 Objeción de novedad con relación al documento D4

A este respecto, el señor Examinador establece que este documento *"describe composiciones para la administración oral que comprenden la capa interna, excipientes, principio activo, una cubierta polimérica resistente a los jugos gástricos y sensible al pH ligeramente ácido o básico"*. Adicionalmente, establece el Examinador que ya se conocía en el estado de la técnica una capa que comprende el principio activo con agentes poliméricos hidrofílicos y lipofílicos recubiertos con capa de barrera o cubierta

entérica y que liberan el principio activo, y establece que en vista de lo anterior, la presente solicitud carece de novedad

Sobre este particular, me permito manifestar que el documento citado por el señor Examinador se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un polisacárido que se descompone en el colon, adicionalmente, en dicho documento se establece que en una realización, estas composiciones comprenden un agente activo disperso en una matriz que contiene el polisacárido (ver columna 2, líneas 43 a 46 y columna 5, líneas 60 a 67 del documento citado), y que en otra realización, la composición farmacéutica comprende un núcleo que contiene el agente activo, cuyo núcleo está recubierto con una capa que contiene un polisacárido (ver columna 2, líneas 41 a 43 y columna 5 línea 68 a columna 6, línea 4 del documento D4)

Adicionalmente, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que la formulación del documento D4 no se encuentra en la forma de tabletas, por consiguiente, siendo que la presente invención sí se refiere a una formulación en tabletas, la cual comprende ropinirol como ingrediente activo y unas capas de barrera que no recubren totalmente la capa activa, el objeto de la presente solicitud difiere considerablemente de aquello enseñado por el documento D4, por lo cual en vista de las claras diferencias existentes entre las enseñanzas de la presente invención y lo revelado en el documento en mención, debe reconocerse la **novedad de la presente solicitud** frente a las enseñanzas del documento citado

3.5 Objeción de novedad con relación al documento D5

A este respecto, el señor Examinador afirma que el documento "describe composiciones para la administración oral que comprenden una capa que comprende excipientes, principio activo ácido lábil, polímeros hidrofílicos y lipofílicos resistentes a los jugos gástricos y sensible al pH ligeramente ácido o básico, y materiales de cubierta para proteger el núcleo de los ácidos de tracto gastrointestinal las capas activas con polímeros hidrófilos y lipofílicos con cubierta de barrera o cubierta entérica, que liberan el principio activo a pH del tracto gastrointestinal, ya eran conocidos antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio"

Sobre este particular, me permito manifestar que el documento D5 revela una composición farmacéutica de un ácido biliar, la cual se encuentra en forma de partículas o tabletas y comprende un núcleo que contiene el ácido biliar (agente activo) y un recubrimiento (ver columna 3, línea 25 a columna 4, línea 19 del documento en mención), en donde el núcleo está completamente rodeado por el recubrimiento. Por el contrario, la presente invención se encuentra dirigida a una formulación que contiene como principio activo ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (el

cual no es un ácido billar) que tiene una o mas capas de barrera en las cuales el recubrimiento no es total sino parcial. En consecuencia, siendo tan diferentes las composiciones de los dos documentos contemplados (la presente Invención y el documento D5), es posible afirmar que la presente solicitud **sí cumple con el requisito de novedad** frente al documento D5, toda vez que dicho documento no enseña explícitamente todas las características técnicas esenciales de la presente invención, y que las diferencias existentes entre las dos composiciones no son de ninguna manera banales.

3.6 Objeción de novedad con relación al documento D6

Por último, en relación con el documento mencionado, el señor Examinador establece lo siguiente: *"describe composiciones para la administración oral que comprenden una tableta de liberación modificada, capa interna con agentes poliméricos hidrófilos y lipófilos, con una capa de barrera por lo tanto, las tabletas multicapa de liberación modificada ya eran conocidas antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio (ver) columnas 3 a 6 y 11 a 12 ejemplo 2"* (el texto entre paréntesis es mío)

Sobre este particular, me permito manifestar que el documento citado **no revela explícitamente todas las características** de la composición de la presente solicitud, toda vez que el documento D6 no se refiere a una tableta multicapa de liberación controlada que comprende una capa activa cuyo ingrediente activo es ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con excipientes, sustancias hidrofílicas y lipofílicas y una o más capas de barrera en las proporciones definidas para la presente invención y que además contempla que el recubrimiento con las capas de barrera no es un recubrimiento total, en consecuencia, el documento citado por el señor Examinador **no afecta la Novedad de la presente solicitud**.

De esta manera, se ha demostrado que la presente solicitud **sí cumple con el requisito de Novedad** frente a todos los documentos citados por el señor Examinador, toda vez que entre la presente solicitud y dichos documentos existen **diferencias** que **no pueden ser consideradas banales** y que además dichos documentos **no revelan explícitamente** todas las características técnicas esenciales de la invención.

4 Objeción de Nivel Inventivo

En su Concepto Técnico No 1985, el señor Examinador establece que el arte previo citado *"enseñan composiciones para uso peroral que comprenden capa con principio activo, excipientes, polímero hidrófilo y lipofilo que recubren la capa activa y luego los polímeros de barrera que pueden ser resistentes a ácidos del estómago y que*

al pH intestinal liberan el principio activo el hecho de tomar composiciones de tableta multicapa conocidas y en donde se ha nombrado principio activo, colocar el nombre particular de un principio activo, no le confiere el efecto inesperado, o el salto cuantitativo a la regla técnica se considera que no tiene actividad inventiva la presente solicitud, porque no se aparta del camino previsto por las anterioridades la presente solicitud no posee nivel inventivo"

Sobre este particular, me permito manifestar contrario a lo que afirma el señor Examinador, que la presente invención no pudo de ninguna manera haberse derivado de las enseñanzas del arte previo citado. En efecto, tal como se discutió anteriormente, ninguna de las referencias citadas se dirigen a proteger una composición con todas las características técnicas que tiene la presente invención, a saber, ser una tableta de liberación controlada que contiene como ingrediente activo ropinirol y una o más capas de barrera, que no constituyen un recubrimiento total.

Adicionalmente, con el fin de demostrar que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el ropinirol es altamente soluble en agua. En efecto, en la página 11 de la descripción de la presente solicitud se establece que esta sustancia tiene una solubilidad de 133g/L, en consecuencia, al momento de la realización de la presente invención era conocida la dificultad de control de la velocidad de liberación de medicamentos bastante solubles. En conexión con lo anterior, me permito señalar que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador se refieren a este problema técnico, por lo cual no es posible decir que la presente invención se haya derivado evidentemente del estado de la técnica, y mucho menos que la presente invención carezca de nivel inventivo sobre las enseñanzas del arte previo citado, toda vez que si se tiene en cuenta las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, que con relación al nivel inventivo establecen "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante" ³ (resaltado fuera de texto), Resulta claro que la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevo a cabo partiendo de las enseñanzas de documentos que no se relacionan con el mismo problema, a saber, proveer formulaciones de liberación controlada de medicamentos altamente solubles, de hecho, la referencia D6 está dirigida a la obtención de formulación controlada para fármacos que son 2000 veces menos solubles en agua que el ingrediente activo de la presente invención, esto es, ropinirol.

Tendiendo en cuenta lo anterior, es entonces claro que las referencias citadas no constituyen una anticipación significativa frente a la materia en cuestión, por lo cual no es posible desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, pues es claro que a

partir de dichos documentos no se habría podido llegar de manera obvia o evidente a la solución propuesta por el solicitante

Por otro lado, una persona versada en la materia se encuentra en la capacidad de comprender que las enseñanzas de los documentos citados de **ninguna manera** habrían llevado a obtener la presente invención, toda vez que los documentos citados ni solos ni en combinación permiten llegar a una composición de liberación controlada que comprende una capa activa que contiene ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sustancias poliméricas hidrofílicas y sustancias lipofílicas en el rango de 7:1 a 1:1 en peso, y una o más capas de barrera

En efecto, el documento **D1** no enseña una formulación que tiene una capa activa tal como se ha definido para la presente invención, que tenga la misma relación entre sustancias poliméricas hidrofílicas y sustancias lipofílicas en la capa que contiene la sustancia activa. De hecho, en el ejemplo 8 de dicho documento, la capa activa comprende las sustancias poliméricas hidrofílicas Metocel K4M y polivinilpirrolidona, y la sustancia lipofílica estearato de magnesio, las cuales se encuentran en una relación en peso de 18:1 sustancias poliméricas hidrofílicas : sustancias lipofílicas, por lo cual a partir de las enseñanzas de este documento no habría sido posible llegar a las enseñanzas de la presente solicitud

Por su parte, ninguna de las formulaciones descritas en los documentos **D2 a D5** comprende una capa de barrera que recubra parcialmente la capa que contiene la sustancia activa. Por lo tanto, lo que se logró en la presente invención no fue solo **"cambiar el principio activo"** como afirma el señor Examinador, sino desarrollar una formulación específica con características particulares que no pudieron extraerse ni derivarse del estado de la técnica

Por último, con respecto al documento **D6**, me permito manifestar que además de todas las diferencias anteriormente mencionadas, lo cual hace evidente que la presente invención no pudo de ninguna manera derivarse del estado de la técnica, debe tenerse en cuenta que las formulaciones ejemplificadas en el documento en mención contiene grandes cantidades de la sustancia activa. De hecho, el ejemplo 1 de dicho documento establece un contenido de 42% de nifedipina y el ejemplo 2 un contenido de 28% de ketoprofeno, mientras que en la presente invención además de contemplarse un principio activo diferente, con diferentes características fisicoquímicas (entre las que se puede encontrar la solubilidad) diferentes, contempla cantidades diferentes de dicho principio activo (0.05 – 20% de ropinirol)

³ Ibid, página 77

Por lo tanto, es claro que la persona versada en la materia no habría podido llegar a una formulación de liberación controlada de ropinirol la cual comprende una capa activa y una o más capas de barrera, y que contempla el hecho de que el recubrimiento no sea completo, con las particulares características que posee la formulación reivindicada en la presente solicitud y los componentes y cantidades específicas reveladas por la presente invención. En consecuencia, **la presente solicitud sí tiene Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 a D6**

5 CONCLUSIÓN

En conclusión, se ha demostrado en forma contundente que la materia descrita mediante la presente solicitud debe ser considerada novedosa e inventiva frente a las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que ninguno de dichos documentos enseñaba una formulación de ropinirol de liberación controlada que tuviera **explícitamente** todas las características técnicas esenciales de la presente invención y que además tampoco era posible llegar a la composición específica reivindicada por la presente solicitud, a partir de las enseñanzas de los documentos citados, y en consecuencia **debe reconocerse la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud**

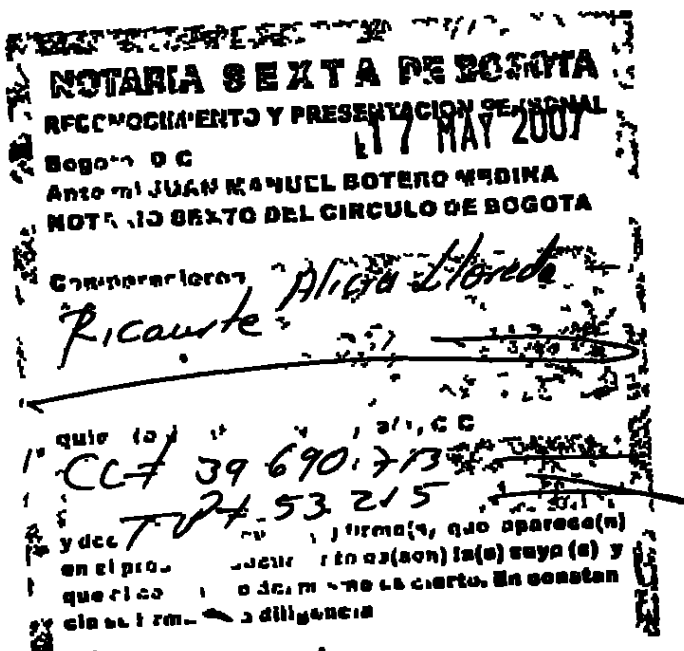
6 Anexo me permito presentar

- (a) Recibo número 07-29 409, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas,
- (b) Copia de la nueva descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 31 reivindicaciones, **los cuales reemplazan lo originalmente presentado**, y en los cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente, y
- (c) Copia resaltada de los documentos citados por el señor Examinador (D2 - US 6,623,759, D4 - US 5,422,121 y D5 - US 5,510,114, tal como fue establecido previamente en el presente escrito

7 En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T P 53 215




ALICIA LLORED A RICAURTE
C C No 39 690 713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 29,409
FECHA ABRIL 12 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLONEDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	55738177	12/04/2007	3,616,000 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	99,000
		TOTAL	\$ 99,000 00

SOM NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº _____

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 formulación/tableta

En años recientes se han hecho considerables esfuerzos en el campo de la investigación en tecnología farmacéutica orientados a preparar formas farmaceuticas innovadoras, ya sea para la administración 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 dosificación farmacéutica y/o de sistemas de formulación preparados es tomar como objetivo la liberación 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 tambien están interesados en tales desarrollos técnicos, no solamente el sector de la salud humana, lo están también los sectores veterinario y agricola, especialmente con respecto a la liberacion controlada de fertilizantes, plaguicidas, insecticidas y/o agentes de protección específicos de ciertos cultivos

Hay muchos ejemplos en el sector farmacéutico que describen la preparación de formas farmaceuticas capaces de liberar el principio activo (sustancia activa) con cinética 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 través del tiempo y durante un periodo 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 6 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 periodo 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, aún 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 cápsula). 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 liberacion de la capa activa, para así permitir que dicha sustancia activa transportada sea liberada únicamente 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 farmacéutico (droga) con un uso terapéutico, pero entre tales sustancias pueden también incluirse aquellas diseñadas para la administracion 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 asociacion, agentes contra la enfermedad de Parkinson, diuréticos y drogas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, antihistamínicos y/o anti-asmaticos

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

práctica 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 prácticas de la presente invención 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 este, 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 éstas, 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 éstos

Otras sustancias analgésicas apropiadas son, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, los analgésicos opiáceos tales como alfentanil, alilprodina, 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, ketobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceina, nicomorfina, norievorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, 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, nafthidrofuril 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), carboxivinilpolimeros, poloxameros (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 polimerica 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 aún entre 10 000 y 1 500 000, mejor todavía entre 20 000 y 500 000, pero mejor aún 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 ésta (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 mas 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, aún 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 "METHOCELTM in Aqueous Systems for Tablet Coating", pagina 12, publicado por The Dow Chemical Company - www.dow.com - METHOCELTM 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 poliméricas, 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 polimeros 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 polimeros HPMC tienen una viscosidad en el rango entre 1000 – 25 000 mPa seg (incluyendo aqui los Methocels K4M & K15M, pero no el K100LV ni K100M) Con mayor preferencia, los polimeros HPMC que tengan una viscosidad en el rango entre 1000 – 25 000 mPa seg estan 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 practica 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, glicéridos mono-, bi- y 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 polioxietilenglicol, 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 derivado hidrogenados, aceite hidrogenado de ricino y sustancias lipofílicas en general. En ciertas prácticas preferidas de la presente invención, las sustancias lipofílicas se seleccionan entre aceite hidrogenado de ricino 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%, más 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 aún 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 esta 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 alcoholólisis 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 estearico, 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 periodo 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 períodos 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 termino "impermeabilidad" debe tomarse aquí en su sentido consecuente. Preferiblemente, durante la primera hora después 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 polímeros 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 formara 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 más 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 seleccionarse 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 aun, 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 1:1 y 7,5:1, apropiadamente entre 1,5:1 a 4:1, y preferiblemente entre 2:1 a 3,5:1

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 húmedo 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, y/o, 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 diametro 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 6 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 conminucion 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 granulacion en humedo), 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 humedo La granulación en humedo 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 humedo 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 humedo (Fielder))

Wet Low Shear (bajo esfuerzo cortante rotatorio en humedo (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 estearico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico, polietilenglicoles y/o sílica coloidal.

Además del diluyente, pueden usarse agentes lubricantes, agentes anti-pegado 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 varia 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 tambien aplicarse una capa de colorante o una pelicula de un material polimérico gastrorresistente y enterosoluble a dichas tabletas terminadas, para permitir la activación del sistema unicamente después de que la tableta haya llegado al tracto intestinal del duodeno Los sistemas farmacéuticos de éste último 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 polimericos tales como el acetofalato de celulosa, acetopropionato de celulosa, trimelitato de celulosa, polimeros 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 traves 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 practica innovadora se caracteriza por cuanto es posible obtener el sistema terapeutico 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 invención 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) ropinirol, 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 ricino 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 sitúa 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 este. 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 permitirá una concentración sistémica / $C_{\text{máx}}$ más constante y/o más baja en el transcurso de un periodo 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 mas 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 liberacion lenta), la segunda capa la conforma una capa de “barrera”

1(a) Preparación del granulado utilizado para la preparacion 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 (Sylold 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,4 mg
Total	131,4 mg

En total, la capa activa contiene 52,2 % en peso de polimeros 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 Gattefosse, 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, deseque 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 compactacion El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe más 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 compresión está equipada con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diámetro

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 única 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 seccion 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), 6 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 (Sylold 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 más 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 (Sylord 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, deseeque 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 compactacion 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 cóncavos circulares de 8 mm de diámetro

La máquina se gradúa 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 gradúa 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 gradúa 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 cóncavos circulares de 8 mm de diámetro.

La máquina se gradúa 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 Tabletinas 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 Gattefosse, 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 polimeros 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 compactacion El granulado se somete a la etapa de compresión tal como se describe mas 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%
Silica 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 túrbula 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 gradúa 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 (Sylold 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
Silica coloidal (Sylord 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 0,1 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 liberacion 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 liberacion 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 ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg (10 % en peso)
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg (1 % en peso)
Silica coloidal (Sylord 244, Grace GmbH, Worms, I)	0,90 mg
Total	150,00 mg

En total, la capa activa contiene 51 % en peso de polímeros hidrofílicos (HPMC + NaCMC), gelificables, hinchables y/o erosionables 6 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 ricino, 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 cubico 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)	
Sílica coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00%
	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 través de un tamiz de malla 25 Deseque hasta alcanzar peso constante Agregue el silicio 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 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 esta equipada con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro

La máquina se gradua 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 describio 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 practica 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 ricino 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 deseca en un desecador de lecho fluido (tipo Niro Fielder TSG 2) hasta que el contenido de agua este 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 a 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 liberación 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 única alteración 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 ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Silica coloidal (Sylold 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 seccion 13(b) La máquina de compresión esta equipada con punzones circulares ligeramente cóncavos con 9 mm de diámetro

La máquina se gradúa 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 liberacion 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
Acete de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Sílica coloidal (Sylold 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 diametro

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 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 ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Silica coloidal (Sylold 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

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 preparación de la capa de liberación 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 sodica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSU)	7,50 mg
Lactosa (C Erba, Milan, I)	38,34 mg
Aceite de ricino 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 maquina de compresion se equipa con punzones circulares cóncavos de 8 mm de diámetro La máquina se gradua 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 liberacion 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 primer 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 unica 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 ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato de magnesio (C Erba, Milan, I)	1,50 mg
Silica coloidal (Sylold 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 seccion 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 liberacion del principio activo por análisis HPLC a 250 nm, utilizando un sistema de muestreo y lectura automatico

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)	Polímero 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
Dioxido 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)	Polímero 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 ricino 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)	Polimero 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
Aceite de ricino 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 esta 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 ferrico 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
Dioxido 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
Aceite de ricino 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 ó 6 mg
HPMC tipo 2208 (100 000 cps)	Polimero 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 Ejemplos 22 y 23 se describen en 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 mas 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 ferrico 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	Función	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 ricino 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
Aceite hidrogenado de ricino	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		
Dióxido 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
Tiempo <i>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) 0.05 a 20% en peso de ropinirol o inclusive de sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- (ii) sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos,
- (iii) sustancias lipofílicas, y
- (iv) 5-50% en peso de sustancias excipientes,

en donde la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en dicha capa activa se encuentra en el rango entre 7:1 y 1:1, y

b) una o mas capas de barrera que limitan la superficie de liberación de la capa activa, las cuales contienen una ó más de las siguientes sustancias poliméricas hidrofílicas las cuales se hinchan y/o gelifican y/o erosionan al contacto con líquidos acuosos, sustancias lipofílicas, y sustancias excipientes,

en donde la tableta se encuentra opcionalmente recubierta

2 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde la sustancia activa es clorhidrato de ropinirol

3 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde dichas sustancias poliméricas hidrofílicas (ii) están contenidas en un porcentaje entre 30% y 75%, respecto del peso de la capa activa

4 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde dichas sustancias lipofílicas (iii) están

contenidas en un porcentaje entre 5% y 55% respecto del peso de la capa activa

5 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde dichas sustancias excipientes (iv) están contenidas en un porcentaje entre 10% a 40%, respecto del peso de la capa activa

6 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde 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 polioxetileno con peso molecular de hasta 20 000 000, un carboxivinilpolímero, un poloxámero (copolímero polioxetileno-polioxipropileno), un polivinilalcohol, un glucano (glucan), una carragenina, un escleroglucano (escleroglucan), un manano, un galactomanano, gelanos, xantanos, ácido alginico 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

7 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 6, en donde las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa comprenden

(a) una o más de las siguientes hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100 000 a 400 000, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de peso molecular entre 2 000 y 4 000 000, etilcelulosa o

metilcelulosa, y

(b) carboximetilcelulosa sodica, carboximetilcelulosa o sus derivados, hidroxipropilcelulosa de peso molecular entre 100 000 y 4 000 000, un carboxivinil polímero, una carragenina, un xantano, ácido algínico o un derivado, etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina

8. Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 7, en donde las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa incluyen hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sodica

9 Una tableta multicapa de liberación controlada, acorde con la Reivindicación 6, en donde las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa comprenden hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular en el rango de 20 000 a 500 000 o una viscosidad al 2% en el rango de 80 000 a 120 000 mPa seg

10 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 9, en donde las sustancias poliméricas hidrofílicas en la capa activa incluyen hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular 250 000

11. Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 6, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa en la capa activa es una hidroxipropilmetilcelulosa gelificable

12 Una tableta multicapa de liberación controlada, acorde con la Reivindicación 1, en donde las sustancias lipofílicas incluyen una grasa natural ya sea como tal ó total ó parcialmente hidrogenada, cera de abejas, cera de abejas polietoxilada, un glicérido mono-, bi- ó tri-sustituido, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de dietilenglicol, un estearato de polietilenglicol, 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 ricino hidrogenado

13 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 12, en donde la sustancia lipofílica presente en la capa activa se selecciona entre aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo

14 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde la sustancia activa es ropinirol, inclusive sales farmacéuticamente aceptables del mismo, contenido en un porcentaje de 0.05% a 20% en peso de la capa activa, (ii) la sustancia polimérica hidrofílica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa cálcica, (iii) la sustancia lipofílica comprende aceite de ricino hidrogenado o 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 relación en peso de las sustancias poliméricas hidrofílicas y las sustancias lipofílicas contenidas en la capa activa se encuentra en el rango de 7:1 a 1:1

15 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde la proporción en peso de 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 de 1:1 a 7,5:1

16. Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1 en donde la cantidad de ropinirol presente, inclusive de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es hasta 12.0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente

17. Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 16 en donde la cantidad de ropinirol presente, o inclusive de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es de 0.75 mg a 12 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente

18 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde dicha capa ó más capas de barrera se aplican sobre una o ambas superficies (bases) de la capa activa

19 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 18, en donde se aplica una capa de barrera sobre ambas superficies (bases) de la capa activa

20 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde la liberación de ropinirol durante la primera hora después de la administración oral o Inmersión en líquidos acuosos, ocurre sustancialmente solo desde la superficie de la tableta no recubierta con una o más capas de barrera

21 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, que consiste de una capa activa y dos capas de barrera, estando una capa de barrera aplicada en cada superficie (base) de la capa activa, en donde la capa activa pesa 150 mg y consiste esencialmente de hasta 12 mg de ropinirol HCl (medido como la cantidad de ropinirol base presente), 41% de HPMC tipo 2208 (100 000 cps), 10% de carboximetilcelulosa sódica, 5% de maltodextrina, 10% de aceite de ricino hidrogenado, 1% de estearato de magnesio, 0.6% de dióxido de silicio coloidal y cantidad suficiente de lactosa monohidrato, en donde las capas de barrera tienen un peso entre 120 y 170 mg y consisten esencialmente de 23.6% de manitol, 25% de behenato de glicerilo, 5% de polivinilpirrolidona, 1% de estearato de magnesio, 0.4% de dióxido de silicio coloidal, HPMC tipo 2208 (100 000 cps) y opcionalmente un agente colorante en cantidad suficiente, en

donde dicha tableta de liberación controlada esta opcionalmente recubierta con una película con 13.8 mg de un agente de recubrimiento

22 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 21, en donde la capa activa pesa 150 mg y consiste de hasta 12 mg de ropinirol HCl (medida como la cantidad de ropinirol base presente), 41% de HPMC tipo 2208 (100 000 cps), 10% de carboximetilcelulosa sodica, 5% de maltodextrina, 10% de aceite de ricino hidrogenado, 1% de estearato de magnesio, 0.6% de dióxido de silicio coloidal y cantidad suficiente de lactosa monohidrato, en donde las capas de barrera pesan entre 120 y 170 mg, consistiendo estas capas de barrera de 23.6% de manitol, 25% de behenato de glicerilo, 5% de polivinilpirrolidona, 1% de estearato de magnesio, 0.4% de dióxido de silicio coloidal, HPMC tipo 2208 (100 000 cps) y opcionalmente un agente colorante en cantidad suficiente, en donde dicha tableta de liberación controlada está opcionalmente recubierta con una película con 13.80 mg de agente de recubrimiento

23 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 22, en donde una de las capas de barrera pesa 170 mg y la otra capa de barrera pesa 140 mg

24 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 23, en donde dicha tableta está recubierta con una película con 13.80 mg de agente de recubrimiento

25 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 22, en donde una capa de barrera pesa 130 mg y la otra capa de barrera pesa 120 mg

26 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 25, en donde dicha tableta no está recubierta

27 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 22, en donde dichas capas de barrera contienen un agente colorante

28 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 27, en donde dicho agente colorante es óxido férrico amarillo

29. Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 22, en donde la cantidad de ropinirol HCl en la capa activa es 0.75-12 mg, medida como la cantidad de ropinirol base libre presente

30 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, la cual no esta recubierta con una película de material polimerico gastrointestinal y enterosoluble

31 Una tableta multicapa de liberación controlada acorde con la Reivindicación 1, en donde la preparación de la tableta se lleva a cabo mediante compresión de la mezcla en polvo o granular y trabajar entre 1 000 y 5 000 kg/cm²



US006623759B2

390

(12) **United States Patent**
Heese et al

(10) Patent No **US 6,623,759 B2**
(45) Date of Patent **Sep. 23, 2003**

(54) **STABLE DRUG FORM FOR ORAL ADMINISTRATION WITH BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS ACTIVE INGREDIENT AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF**

(75) Inventors: Gerd-Ulrich Heese Munich (DE), Herbert Jünger Dachau (DE), Arnim Lelcher Sauerlach (DE), Claudio Lörck, Munich (DE); Thomas Proftlich, Munich (DE) Gerd Welma, Munich (DE)

(73) Assignee AstraZeneca AB Sodertälje (SE)

(*) Notice Subject to any disclaimer the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl No 09/947,166

(22) Filed Sep. 5, 2001

(65) Prior Publication Data

US 2002/0054913 A1 May 9, 2002

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 09/219 985 filed on Dec. 23, 1998, now abandoned

(30) Foreign Application Priority Data

Jun. 28, 1996 (DE) .. 196 26 045

(51) Int. Cl. ⁷ .. A61K 9/24; A61K 9/32, A61K 9/36 A61K 9/58, A61K 9/62

(52) U.S. Cl. 424/480- 424/472, 424/475 424/482, 424/490; 424/494 424/497 424/461 424/462, 514/772.3, 514/781

(58) Field of Search 424/461 462, 424/494, 497 459 468 476, 480 482, 490, 475

(56) References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,255,431 A 3/1981 Jussgren et al. 424/263

4,786,505 A	11/1988	Lovgren et al.	424/468
4,853,230 A	8/1989	Lovgren et al.	424/466
4,980,170 A	12/1990	Schneider et al.	424/451
5,385,739 A	1/1995	Debragans et al.	424/494
5,417,980 A	5/1995	Goldman et al.	424/464
5,601,843 A	2/1997	Ginet et al.	424/475
5,698,225 A	12/1997	Ginet et al.	424/475
5,753,265 A	5/1998	Bergstrand et al.	424/474
5,817,338 A	10/1998	Bergstrand et al.	424/468
5,900,424 A	5/1999	Kjellström et al.	514/338
6,013,281 A	1/2000	Lundberg et al.	424/468

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DE	1204363	11/1965
EP	0237200	9/1987
EP	0496437	7/1992
EP	0519144	12/1992
EP	0567201	10/1993
WO	9402140	2/1994
WO	9501783	1/1995
WO	9725064	7/1997

OTHER PUBLICATIONS

U.S. patent application Ser. No. 09/471,958 Depui et al., filed Dec. 23, 1999

Überzogene Arzneiformen by Bauer et al., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998, pp 88-89

Primary Examiner—James M. Spear

(74) Attorney, Agent or Firm—White & Case LLP

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to a stable medicament for oral administration which comprises

(a) a core which contains an active ingredient selected from Omeprazole, Lansoprazole and Pantoprazole, together with customary pharmaceutical adjuvants,

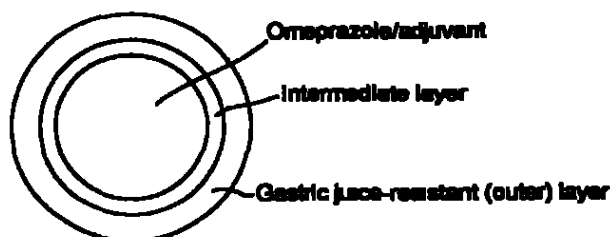
(b) an intermediate layer applied onto the core, and

(c) a gastric juice-resistant outer layer. The intermediate layer in (b) is formed as a reactive layer in which a gastric juice-resistant polymer layer material partially neutralized with alkali with cation exchange capacity is present.

Further, a method for the production of the stable medicament is disclosed.

30 Claims, 7 Drawing Sheets

Schematic layer construction according to the invention



hydroxymethylcellulose (HMC), water-free lactose L-hydroxypropylcellulose (L-HPC), sodium lauryl sulfate, disodium hydrogen phosphate dihydrate Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP) is used as a gastric juice resistant coating. In this method a possible reaction of the Omeprazole with the polymer is not excluded which can especially lead to a deteriorated storage stability

EP 0 496 437 encompasses pellet cores and/or tablets which contain Omeprazole or an alkaline salt of Omeprazole together with an alkaline reacting compound (buffer) and which are coated with a layer of water-soluble film-forming adjuvants which preferably react alkaline (buffer) as well as with a gastric juice resistant outer film

EP 0 237 200 uses basic magnesium salts and/or basic calcium salts for stabilizing benzimidazole derivatives with Omeprazole as a typical representative

According to this, numerous efforts were undertaken in the production of Omeprazole medicines which prevent the discoloration of the active ingredient, which considerably reduce the chemical degradation of Omeprazole, which prevent the degradation of the active ingredient in acidic gastric juice, but should simultaneously release the active ingredient as quickly as possible in the environment of the small intestine

Object of the present invention is to provide an improved medicament as compared to the state of the art suitable for oral administration which comprises Omeprazole, Lansoprazole and/or Pantoprazole as an active ingredient, optionally in combination with further pharmaceutically effective substances, and which possesses excellent stability in extended storage and under chemico-physical load. In particular the penetration of acidic gastric juice into faults, cracks, chips or any other imperfections of the coating layer into the core layer should be avoided with the medicament according to the invention and the degradation of the acid-labile active ingredient should be prevented therewith

The medicament according to the invention guarantees a very high medicament security which above all should also be provided if unfavourable conditions arise in the course of the manufacturing process of the medicament as well as in the handling of the same and/or its packaged form by patients.

At the same time it is necessary that the medicament quickly releases the active ingredient in the small intestine after passage through the stomach. Additionally the degradation of the medicament should prevent the occurrence of discoloration of the active ingredient.

The above problem is solved according to the invention by a stable medicament for oral administration which

(a) comprises a core which contains an active ingredient selected from Omeprazole, Lansoprazole and Pantoprazole together with customary pharmaceutical adjuvants,

(b) an intermediate layer applied to the core and

(c) a gastric juice-resistant outer layer characterized in that a reactive intermediate layer of gastric juice-resistant polymer layer material partially neutralized with alkali with cation exchange capacity is present in (b).

Furthermore, subject-matter of the invention is a method for the production of the above-mentioned medicament, whereby

(a) a molded article is formed as the core which contains an active ingredient selected from Omeprazole, Lansoprazole and Pantoprazole, together customary pharmaceutical adjuvants,

(b) an intermediate layer is applied to the molded article and

(c) the coated molded article is laminated with a gastric juice-resistant layer

and the method is characterized in that a reactive intermediate layer of a gastric juice-resistant polymer coat material partially neutralized with alkali with cation exchange capacity is applied in (b).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG 1 shows a schematic layer construction according to the invention.

FIG 2 graphically describes the effect of pH on charge equivalents and functional groups.

FIG 3 shows the release of various pellet formulas at pH 5.8

FIG 4 describes the release of Omeprazole pellets exposed to a pH of 1.2 for 120 minutes and a pH of 6.8 for 60 minutes.

FIG 5 describes the release of Omeprazole pellets exposed to a pH of 1.2 for 120 minutes and a pH of 6.8 for 60 minutes after 12 weeks of storage at 30° C. and 60% relative humidity

FIG 6 describes the release of Omeprazole pellets exposed to a pH of 1.2 for 120 minutes and a pH of 6.8 for 60 minutes after 12 weeks of storage at 30° C. and 60% relative humidity

FIG 7 describes the release of Omeprazole pellets exposed to a pH of 1.2 for 120 minutes and a pH of 6.8 for 60 minutes after 12 weeks of storage at 40° C. and 60% relative humidity

Preferred embodiments of the invention are given in the dependent claims.

The layer construction of the medicament according to the invention is schematically given in FIG 1

The core of the medicament according to the invention encompasses the active ingredient Omeprazole, Lansoprazole or Pantoprazole individually or combinations thereof together with customary auxiliary substances. For the stability of the medicament according to the invention it is not necessary and is also not preferred that the core of the active ingredient is formulated together with an alkaline reacting compound. It is also not necessary for an alkaline salt of the active ingredient to be employed.

As the pharmaceutical adjuvants for the core, fillers such as mannite, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose and water-free lactose are especially suitable. Additionally, it has been shown that advantageous stability effects can be obtained by using a specific combination of mannite and hydroxypropylcellulose as a non-alkalizing adjuvant in the core.

The core can also comprise tensides which are selected in the suitable manner from sodium lauryl sulfate, sorbitan fatty acid ester and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester.

The core of the medicament according to the invention can be formed as a molded article. Preferred molded articles are pellet cores, tablets, microtablets or granulates.

The molded articles are coated with an intermediate layer.

This intermediate layer preferably has a layer thickness of approximately 5 to 30 μm . It forms a mechanical as well as chemical barrier to the core. Thereby it is necessary that the intermediate layer be present in an intact film. The polymer of the intermediate layer amounts to approximately 3 to 5% by weight of the core weight.

The intermediate layer comprises a gastric juice-resistant polymer layer material which was adjusted with alkali to pH range of 5.5 to 7.0 preferably 5.5 to 6.5. With these pH values, not all protons of the acidic functions of the polymer material are exchanged, the material is merely partially neutralized. As emerges from FIG. 2, less than 40% of the carboxyl functions in the case of Eudragit® are present at a pH of 5.5. Despite this, a combination of Eudragit® partially neutralized to pH 5.5 with Omeprazole is unexpectedly stable even under intensive storage conditions (see Example 2). At pH 7.0, ca. 97% of the carboxyl functions of Eudragit® are neutralized (see FIG. 2).

As alkali substances, substances are to be understood whose solutions demonstrate alkaline reactions with water (Römpps Chemistry Encyclopaedia, 8th Edition 1979). In this connection hydroxides of alkali metals, especially sodium and potassium but also hydroxides of the earth alkali metals are primarily among these. Hydroxides of the alkali metals, especially sodium hydroxide are preferred according to the invention.

In the partial neutralization, protons of the acidic functions are fixed through the polymer chains of the coat material for example carboxyl groups, are partially replaced by alkali metal ions for example as counter-ions. The polymer layer material modified in this manner is no longer physico-chemically inert in the presence of protons, but rather is reactive because it now possesses cation exchange capacity. This means that when moisture and especially acidic gastric juice penetrates into cracks, faults, chips or other imperfections through the outer layer of the medicament according to the invention, the penetrating protons are captured and are exchanged by harmless alkali metal ions. A further aspect of the reactive principal of the intermediate layer material is demonstrated by the fact the intermediate layer is transformed at these places into a gastric juice-resistant barrier: it possesses a "self-repair-mechanism" to a certain degree. Practical tests have shown that with contact of the intermediate layer with an acidic medium forms a gel like substance which not only captures protons but also forms a flexible mechanical barrier which prevents the further penetration of moisture and/or acid medium. The partial neutralization of the polymer material for the reactive intermediate layer to a pH range 5.5 to 6.5 is especially preferred because a gastric juice-resistant barrier already forms when only few protons penetrate through the outer layer on the other hand the Omeprazole core is still sufficiently stable.

Thereby a clearly improved stability behaviour of the claimed medicament in extended storage and under chemico-physical load is also obtained.

Buffering and/or alkalizing additives in the intermediate layer as proposed in EP 0 247 983 are no longer necessary and can even be damaging because they increase solubility of the intermediate layer and reduce its protective function. This nearly contradicts the "self repair-mechanism" according to the invention, namely the more basic equivalents that are present in the intermediate layer the more protons must penetrate from the outside so that the "self repair-mechanism" of the reactive layer has a quick effect.

Eudragit® L100-S5, Eudragit® L100 produced from Rohm Pharma Germany, as well as hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) and cellulose acetate phthalate (CAP) which as described above are partially neutralized with alkali before use as an intermediate layer, i.e. before spraying of the same, are suitable as preferred substances for the intermediate layer. Particularly preferred is Eudragit® L100-S5 obtainable world-wide as a commercial product.

The intermediate layer can contain customary additives, for example a plasticizer Triethyl citrate, acetyltrimethyl citrate, acetylated monoglycerides, propylene glycol, and polyethylene glycols are preferably suitable for this.

The coated molded articles, i.e. the core and the intermediate layer, are then coated with an outer layer for the production of the medicament according to the invention. The outer layer represents a customary enteric, gastric juice-resistant layer. In this connection, commercial, aqueous polymer dispersions, such as polymethacrylates, for example Eudragit® L100-S5 (Rohm Pharma), and coating CE 5142 (BASF) are suitable as materials. Additionally polymers can also be used for formation of the gastric juice-resistant layer which are soluble in organic solvents. For example phthalates (cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate) are to be named as suitable materials. Additionally, the outer layer of the medicament according to the invention can contain antilacking agents, dispersion agents, pigments and colorants. A suitable antilacking agent is talcum for example.

In comparison to conventional medicinal forms with an inert intermediate layer, it was surprisingly determined that the inventive combination of enteric outer layer and reactive intermediate layer shows an accelerated dissolution behaviour in artificial intestinal fluid (pH ca. 5.8). This effect not only allows a very quick release of the active ingredient in the weakly acidic to weakly alkaline environment of the small intestine, and therewith an excellent bio-availability but also permits unproved medicament security because the enteric outer layer can be strengthened without retarding a desired quick release. Thereby not only can the gastric juice-resistance be improved but also the medicament stability especially under unfavourable storage conditions. Hence, the thickness of the gastric juice-resistant outer layer of the medicament according to the invention amounts to 20 to 60 µm (ca. 10 to 50% weight with respect to the core) preferably 30 to 60 µm.

In an advantageous embodiment of the invention, the reactive intermediate layer consists of partially neutralized Eudragit® L100-S5 at a pH value of 5.5 to 7.0, preferably 5.5 to 6.5, and the outer layer consists of commercial Eudragit® L100-S5 (pH ca. 2 to 3). The pH transition between outer layer and intermediate layer does not necessarily have to be discontinuous, but rather can also be formed as a gradient. This can be obtained if several thin Eudragit layers are applied from inside to outside each of which was partially neutralized to a decreasing pH value.

The reactive intermediate layer as well as the gastric juice-resistant outer layer can be formed as a plurality of single layers.

The present invention further comprises a method for the production of a stable medicament for oral administration which comprises Omeprazole, Lansoprazole and/or Pantoprazole as an active ingredient.

According to the method of the invention, the active ingredient and adjuvants, such as mannite, hydroxypropyl cellulose and sodium lauryl sulfate, are moistened together with a suitable solvent, preferably isopropanol, granulated and worked to the desired molded articles (for example pellets, granulates, tablets) according to customary methods. The molded articles are subsequently laminated with an aqueous dispersion consisting of a gastric juice-resistant substance partially neutralized with alkali to a pH value of ca. 5.5 to ca. 7.0, preferably Eudragit® L100-S5 as well as an antilacking agent and/or plasticizer such as talcum and triethyl citrate, in a fluidized bed apparatus, for example



393

United States Patent [19]
Lahmann et al.

U8003422121A
[11] Patent Number 5,422,121
[45] Date of Patent: Jun. 6, 1995

[54] ORAL DOSAGE UNIT FORM

[75] Inventors: Klaus Lahmann, Rosdorf; Otilie E. E. Kehr-Dreher, Griesheim; Giuseppe Di Pascale, Wetterstadt, all of Germany

[73] Assignee: B&N GmbH, Darmstadt, Germany

[21] Appl. No. 106,539

[22] Filed: Aug. 16, 1993

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 790,744, Nov. 8, 1991, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

Nov. 14, 1990 [DE] Germany 9013351 U

[51] Int. Cl.⁶ A61K 9/24; A61K 9/28

[52] U.S. Cl. 424/464; 424/472, 424/474; 424/475; 424/479; 424/482; 424/487, 424/488; 424/493; 424/497

[58] Field of Search 424/479, 482, 461, 462, 424/493, 497, 464

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,968,508 11/1990 Orr et al. 424/468
5,015,480 5/1991 Childers et al. 424/486

OTHER PUBLICATIONS

Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 4th edn., vol. 19 (1980) p. 235

Römpps Chemie Lexikon, 9th edn. (1991), p. 2633.

Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, vol. A11 (1988), p. 503

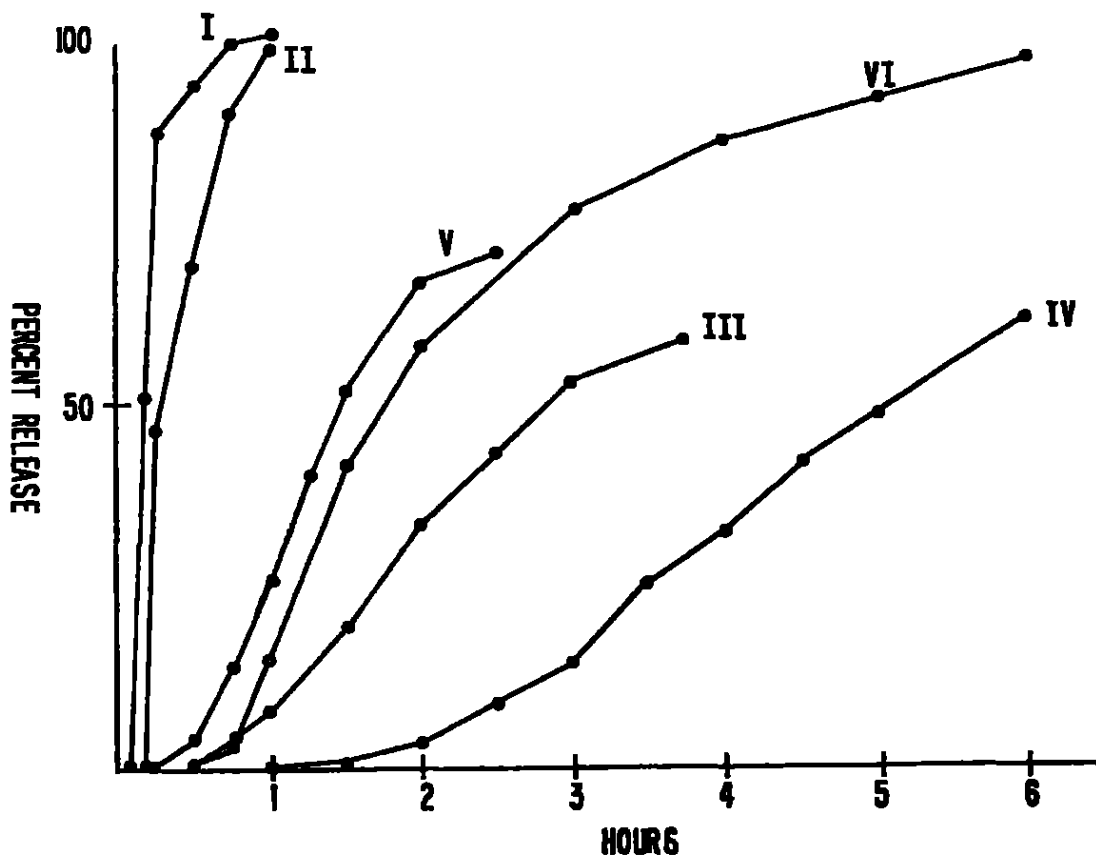
Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—James M. Spear

[57] ABSTRACT

Coating agents comprising a liquid phase, a polysaccharide decomposable in the colon, such as locust bean gum or guar gum, and a film forming polymer preferably having hydrophilic groups, which agent, when used for the coating of oral dosage unit forms, give coatings of high mechanical strength which are first decomposed under the influence of glycosidic enzymes in the colon; oral dosage unit forms incorporating such agents.

10 Claims, 1 Drawing Sheet



ORAL DOSAGE UNIT FORM

This application is a continuation-in-part of application Ser. No. 07/790,744 filed Nov. 8, 1991 now abandoned.

The present invention relates to an oral pharmaceutical dosage unit form containing at least one active ingredient and at least one shell material enclosing the active ingredient, as well as to a coating for pharmaceutical materials, which shell material and coating contain a liquid phase and a polysaccharide which decomposes in the colon.

STATE OF THE ART

It is generally known to provide oral pharmaceutical dosage unit forms with coatings which are resistant to stomach juice in order only to release the drug upon entry into the intestine. Numerous coating agents are known for this purpose, such as cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), carboxymethyl ethyl cellulose (CMC), polyvinylacetate phthalate (PVAP), and copolymers of methacrylic acid with acrylic acid esters and/or methacrylic acid esters (commercially available as "EU DRAGIT -L and -S" Röhm Pharma GmbH).

It is taught in EP-B 152,038 how liberation of an active ingredient can be delayed further and further in the lower intestinal region by mixing a polymer which is water soluble at pH values from 5 to 8 with a water insoluble film forming polymer and increasing the amount of the latter in the mixture. In this, the dwell time of the drug in intestinal juice as well as the increasing pH value of the latter both play a role. A coating mixture is taught which will release the active material at a pH value of 7.5 only after more than three hours.

Control of the release of the active agent only according to the pH value expected in the colon usually involves considerable fluctuations of the release profile, depending on the constitution of the patient and his or her eating and living habits. The active agent may be released earlier or later than necessary, or even be lost unutilized with the feces. The desired release of active agent in the colon presents difficulties for these reasons. It has been sought to make use of environmental factors other than the dwell time in the intestinal tract and the pH value in order to effect a directed release of the active agent in the colon.

According to C. M. Lancaster and M. A. Wheatley, Polym. Prepr. (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry) 1989, 30(1), pages 480-481, the colon is differentiated from higher sections of the intestine by a heavier bacterial flora. Many of the bacteria present there produce glycosidic enzymes such as β glucuronidase, β -xylosidase, α - or β -glucosidase, β -galactosidase, mannanase, and galactomannanase, by which the designated natural polysaccharides are decomposed. The authors thus sought to coat oral drug dosage unit forms with a polysaccharide which was decomposable in the colon but which remained undissolved in the upper intestinal regions, so that dissolving of the coating and release of the active agent first occurred in the colon. However, it proved that the coated dosage unit forms dissolved rapidly already in the upper regions of the intestine. This was attributed to the insufficient film forming ability of the polysaccharides used and to the insufficient mechanical resistance which followed as a result. Attempts to make the coating more

elastic and resistant with plasticizers remained unsuccessful. Triacetin, citric acid esters, polyethylene glycol, and glycerin did not have the effect hoped for. Thus, a further need for suitable plasticizing agents or for methods for ionic or chemical crosslinking of the polysaccharide was established.

K. H. Bauer (Deutsche Apotheker-Zeitung, 130. Jg., page 1172 of May 17, 1990) has developed polyurethane-oligosaccharide block copolymers as coatings for oral dosage unit forms which are resistant to stomach juices and are not decomposed in the small intestine. The glycolytic activity of the flora of the large intestine first cleaves the coating. It is possible in this way to transport medicaments, such as peptides, which are destroyed in the stomach or small intestine, to the large intestine without decomposition. A toxicological evaluation of these coatings has not yet been concluded.

PROBLEM AND SOLUTION

The invention has as its goal to prepare an oral dosage unit form or a film forming coating for oral dosage unit forms comprising polysaccharides which are decomposable in the colon, which are first decomposed under the influence of glycosidic enzymes, which provide a sufficient mechanical strength, and which are composed of toxicologically and pharmacologically unobjectionable components.

It was found that the task could be solved by an oral dosage unit form which contains at least one active ingredient and contains a polysaccharide decomposable in the colon in a shell material surrounding the active material if the shell material contains a film forming polymer material in admixture with the polysaccharide. The objects of the invention are, in addition to the dosage unit forms, coating agents for pharmaceuticals, such agents containing a liquid phase, a polysaccharide decomposable in the colon, and a film forming polymer. Surprisingly the mixture also gives uniform, mechanically resistant coating films if the polysaccharide, which itself is not sufficiently film forming, makes up the predominant portion of the film. The shell material can, for example, surround, in the form of a coating, a core containing the active material. However, it can also form a matrix in which the active agent is distributed either homogeneously or in the form of crystals or as a granulate.

Polysaccharides decomposable in the colon and which are pharmacologically unobjectionable are available in sufficient number and quality for carrying out the invention. Likewise, numerous film forming polymer materials, resistant to stomach juice, are known and available commercially to serve as coating materials for oral dosage unit forms. The combination of these components is just as unobjectionable from the viewpoint of toxicology and pharmacology as are the components themselves. According to the invention, the combination leads to dosage unit forms which meet demands for mechanical strength and make possible the directed release of active ingredients in the colon.

Thus, the invention closes a gap in the palette of coating agents for dosage unit forms which had existed in the field of colon-soluble coatings and which had restricted the possibilities for galenic treatment.

The Shell Material

Polysaccharides decomposable in the colon are described in the publication of Lancaster and Wheatley cited earlier. For example, they are polysaccharides

Monomers having quaternary ammonium groups are prepared therefrom by reaction with alkylating agents such as methyl chloride, ethyl bromide, inter alia.

The shell material can contain the polysaccharide and the film forming polymer material in a ratio by weight from 1:2 to 5:1, preferably from 1:1 to 4:1. Additionally, conventional additives such as fillers, dyes, pigments, plasticizers, film forming auxiliaries, preservatives, agents imparting luster etc., may be present therein.

The Coating agent

The coating agent contains a liquid phase in addition to the polysaccharide and the film forming polymer. Because solvents, in which the two essential components of the invention commonly dissolve to form a clear solution have high viscosities even at low solids contents and the solutions are for this reason difficult to work with, in practice suspensions or dispersions of the components in the liquid phase are preferably used, providing that they dry to form a coherent film. As the liquid phase, for example, lower aliphatic alcohols, such as ethanol, propanol, butanol, and particularly isopropanol, are suitable, as are ketones such as acetone, or mixtures thereof with water. In this case, the preferred mixing ratio of alcohol or ketone to water, in parts by volume, is from about 2:1 to 1:2.

Suitably, the coating agent is prepared from an about 20 to 40 percent aqueous dispersion of the film forming polymer by diluting it with the same volume of alcohol and adding thereto a suspension of the polysaccharide in a water-alcohol mixture. Subsequently, further components can optionally be worked in. Aqueous dispersions of the film forming polymers are obtainable commercially or can be obtained from the powdered polymers by dispersing them in an aqueous phase, cf. EP-B 181,515, EP 88,951.

The liquid coating agent preferable has a solids content of 10 to 30 percent by weight, including all auxiliaries. It can be used according to conventional galenic methods for pelletizing or forming dragées or can be applied to dosage unit forms, e.g. by pouring or spraying in a coating kettle or by a fluidized bed method. The viscosity can be set to the desired value by dilution with solvents in admixture with water by appropriate choice of the amount of water. On evaporation of the liquid phase, film forming follows.

The Oral Dosage Unit Form

The oral dosage unit form can contain every active ingredient whose release in the colon is desired for pharmacological reasons. Among them are, for example, 5-aminosalicylic acid and tannic acid. An important class of active agents which may first be released in the colon are those having a peptide or protein structure. They would be decomposed in the upper regions of the intestine by the body's own proteolytic enzymes. In the colon, the content of proteolytic enzymes is so far reduced that there is sufficient time for action or resorption. An active agent of this kind is, for example, insulin.

One can produce dosage unit forms in which the active agent is dissolved in the liquid phase of the coating agent and the mass is dried. In this case, the active material is present in homogeneous distribution in a matrix formed by the shell material. For preparing matrix structures, the active ingredient, optionally together with further auxiliaries, can be granulated by moistening with the coating agent and then pressed. Predominantly, however, one starts with drug cores in

the form of tablets, dragées, sachets, capsules, pellets, microspheres, granules, crystals, or powders and coats them so that the active agent and the shell material are present in separated phases.

According to a preferred embodiment of the invention, the core is first covered with a thin isolating layer of a film forming polymer material, resistant to stomach juice and soluble at pH 5 to 7 in intestinal juice, chosen so that it dissolves in the colon even under unfavorable conditions. Acrylic polymers having a relatively high amount of acrylic acid and/or methacrylic acid or of monomer units having quaternary ammonium groups are suitable. The layer of shell material according to the invention is applied thereover in a thickness of, for example, 10 to 150 microns. For tablet cores having a diameter of 6 to 10 millimeters, this corresponds as a rule to 1 to 15 percent of the solid weight. For smaller cores having a size of 0.1 to 2 millimeters, the amount of the shell material can be 5 to 40 percent by weight. Temporal delay of release of the active ingredient until under the effect of the glycosidic enzymes can be adapted by the layer thickness to the probable time of passage through the upper small intestine until reaching the colon. A fine adjustment of the layer thickness by tests in vivo is to be recommended. Preferably, this layer is covered with another coating, in one or more layers, which is resistant to stomach juice, but which dissolves on entry into the small intestine.

Larger dosage unit forms of this kind are used as such. Smaller coated particles can be filled into capsules or pressed into larger dosage units, whereby the shell material may optionally form a coherent matrix in which a majority of the original cores are distributed. If desired, such a unit may further be provided with a coating resistant to stomach juice.

After intake, the coating resistant to stomach juice remains unchanged on passage through the stomach. In the upper small intestine, the coating resistant to stomach juice dissolves. The now-exposed layer of the shell material according to the invention begins to swell and in this way can reach a layer thickness 5 to 10 times as great. By this swelling, an extensive attack on the isolating layer or—if no isolating layer is present—a premature dissolving out of the active ingredient can be delayed for 2 to 4 hours. By the molasses of acid buffers, such as citric acid, phosphoric acid, acid phosphates, alginic acid, hyaluronic acid, carboxymethyl cellulose, polyacrylic acid, or methacrylic acid copolymers, a pH value below 5 can be maintained in the swollen layer for a long time, so that the digestive juice of the intestine is still, not effective. In this way, the time for which the layer according to the invention is effective can be extended further.

The swollen layer of the shell material is first attacked in the colon at pH values of 6 to 7.5 by the glycosidic enzymes formed by the intestinal flora, so that it disintegrates mechanically and releases the core. This can now disintegrate quickly also and release the active agent in a short time.

A better understanding of the present invention and of its many advantages will be had from the following specific examples, given by way of illustration.

EXAMPLES

EXAMPLE 1

100 g of tablets containing methylene blue as a model active ingredient were first coated with a coating resis-

[11] Patent Number 5,510,114

[45] Date of Patent Apr 23, 1996

[54] SLOW RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A BILE ACID AS AN ACTIVE INGREDIENT

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,918,411	12/1959	Hill	167/82
4,572,833	2/1946	Federson et al.	424/20
5,262,172	11/1993	Steen	424/480

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0524395	1/1993	European Pat. Off
0526862	2/1993	European Pat. Off
2036558	7/1980	United Kingdom

Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—James M. Spear
Attorney, Agent, or Firm—Hedman Gibson & Coggeshall

[57] **ABSTRACT**

A slow-release pharmaceutical composition containing a bile acid as active ingredient and comprising at least one buadhesive substance and at least one high specific gravity substance, an aliquot thereof being enteric coated and the remainder being non-enteric coated

8 Claims, No Drawings

[21] Appl. No. 236,986

[22] Filed May 2, 1994

[30] Foreign Application Priority Data

May 18, 1993 (TT) Italy .. ~~_____~~ .. M93A1014

[51] Int. Cl.⁶ A61K 9/22, A61K 9/58, A61K 9/62, A61K 35/413

[52] U.S. Cl. _____ 424/452, 424/457; 424/458
424/461 424/462, 424/463 424/468, 424/494,
424/497, 424/528 514/769 514/781, 514/782,
514/783 514/877 514/774, 514/779 514/772.3

[58] **Field of Search** 424/456, 457
424/458, 459 461 462, 468 469 470,
494, 497 496, 514/877

In addition to the above constituents, the present compositions may contain excipients, binders, lubricants, and other substances commonly used in pharmaceutical formulations.

Preferred bile acids are the chenodeoxycholic, ursodeoxycholic, and taurochenodeoxycholic acids.

Preferred bioadhesive substances for use in the present composition are sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, sodium alginate and the corresponding acid, tragacanth gum, guar gum, arabic gum, gelatin, pectin, scleroglucan, achasophyll lane, xanthan gum, chitosan, linear polymers of acrylic acid and salts thereof.

Preferred high specific gravity substances are barium sulphate, powdered metallic iron, samarium oxide, erbium oxide, magnesium trisilicate, aluminum trisilicate, magnesium aluminum trisilicate, titanium dioxide.

Gastroresistant substances include cellulose derivatives, such as cellulose triacetate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, and acrylic derivatives available under the trademark of Eudragit L® which is an methacrylic acid copolymer Type C as disclosed in USPXXII or Eudragit S® which is an methacrylic acid copolymer Type B as disclosed in USPXXII.

The compositions are preferably prepared in the form of coated particles, 0.5 to 2 mm in diameter to be packed into capsules suitable for a single daily administration.

The method of production consists of the following steps

a) preparing a powder mixture comprising the bile acid, the bioadhesive substance, and the high specific gravity substance,

b) transforming said powder mixture into granules forming the core to be coated,

c) coating an aliquot of said granules (of point b) with a gastroresistant and bioadhesive film, capable of delay ing bile acid release;

d) coating the remainder of said granules (of point b) with a bioadhesive not gastroresistant film, capable of delay ing bile acid release;

e) preparing the final composition to be packed into capsules by mixing the granules of step c) with the granules of step d)

Therefore, in the present embodiment, the bile acid and the high specific gravity substance are present in the core, the bioadhesive substance is present in the core and in the coating layer, and the gastroresistant substance is present in the coating layer of an aliquot of granules.

The aliquot of enteric coated granules (of step c) is 40 to 60% by wt. of the final composition.

The powder mixture used in step a) consists of

bile acid, 10 to 90% by

bioadhesive substance, 1 to 15% by wt.

high specific gravity substance, 5 to 40% by wt.

other substances of common usage in pharmaceutical practice, such as cellulose, polyvinylpyrrolidone, etc., balance to 100.

The transformation of said powder mixture into granules is carried out according to known techniques, such as extrusion followed by spherulizing and sieving, or granulation in a rotary drum granulator followed by sieving.

Granules of steps c) and d) are coated by known techniques by spraying with a film forming suspension or solution, for example in a fluid bed or in a tank.

A film-forming suspension capable of producing a gastroresistant film for step c) consists, e.g., of Eudragit L®

triacetin, talc, and water in such amounts that the resulting coating layer has the following composition. 50 to 90% by wt. Eudragit L® which is an methacrylic acid copolymer Type C as disclosed in USPXXII 5 to 10% by wt. triacetin, and 5 to 20% by wt. talc.

A film-forming suspension capable of producing a not gastroresistant film for step d) consists, e.g., of hydroxypropyl methylcellulose, Carbomer® which is polycarbophil (polyacrylic acid) and dibutyl phthalate in methylene chloride-ethanol solvent in such amounts that the resulting coating layer has the following composition. 10 to 50% by wt. hydroxypropyl methylcellulose, 30 to 90% by wt. Carbomer® which is polycarbophil (polyacrylic acid) and 5 to 10% by wt. dibutyl phthalate.

The film applied to the granules is 4 to 7% by wt. of the final composition.

The compositions of the present invention may be prepared not only in the form of granules to be packed into capsules, but also in the form of tablets.

The compositions of the present invention exhibit high residence times in the stomach and in the intestinal tract, a slow release of the bile acid and a high bioavailability of same. Therefore, they are particularly suitable for a controlled release of the drug in the gastrointestinal tract comprising stomach, jejunum and ileum. Said characteristics make them suitable for dosage unit forms, i.e. capsules or tablets, to be administered per os once a day to prevent and treat biliary calculi in man.

The following examples, which are given by way of illustration and not of limitation, refer to compositions wherein the bile acid is ursodeoxycholic acid. Other bile acids may be used without departing from the scope of this invention.

EXAMPLE 1

1a) A powder mixture having the following composition was prepared. 73.2% by wt. UDCA (ursodeoxycholic acid), 2.9% by wt. xanthan gum, 9.8% by wt. barium sulphate, 8.4% by wt. microcrystalline cellulose, 4.7% by wt. PVP CL.

1b) Said mixture was extruded through a twin screw extruder, after moistening the mass within the plant with demineralized water. Extrusion was carried out by forcing the damp mixture through a die with 1 mm dia. orifices.

The operating parameters are as follows

powder flow rate. 58 g/min

water flow rate: 15 g/min

screw rotation. 170 rpm

die max. temperature. 50° C.

The extruded filaments were processed in a spherulizer set to 1000 rpm for a period of 10 min. The resulting spheruloids were dried in a fluid bed under a stream of air heated to 70° C. Once drying had been completed, the product was discharged, sieved mechanically to provide the fraction sized 0.800-1.180 mm.

1c) Pellets (300 g) obtained in step 1b) were suspended in heated air stream in a fluid bed apparatus for film coating and coated with a polymeric membrane obtained by spraying the following film-forming suspension: 15% by wt. Eudragit L® 100-55 which is an methacrylic acid copolymer, Type C as disclosed in USPXXII 1.5% by wt. triacetin, 1.5% by wt. talc, 82% by wt. demineralized water.

The operating conditions were as follows

spray nozzle: 1 mm