



No. 11-115308-00000-0000

Fecha: 2011-09-07 14:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE NITAZOXANIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/60

71. SOLICITANTE ROMARK LABORATORIES L.C.

DOMICILIO Florida, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-115308- -00000-0000

Fecha: 2011-09-07 14:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 53

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ROMARK LABORATORIES L.C. Dirección: 3000 Bayport Drive, Suite 200, Tampa, Florida 33607, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Florida, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>41.654.882</u> TP <u>20824 CSJ</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/024000 Fecha 12 de febrero de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/093854 A1 Fecha 19 de agosto de 2010

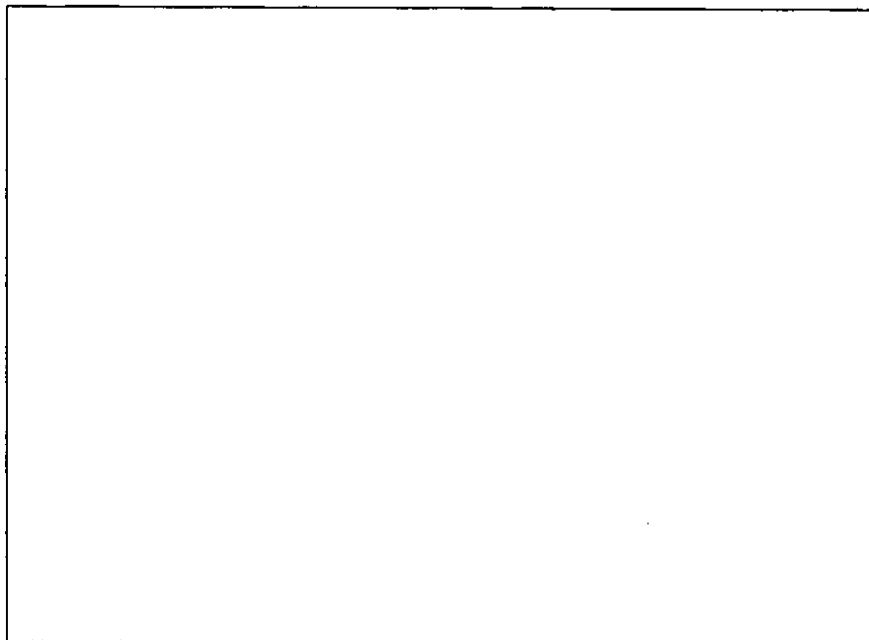
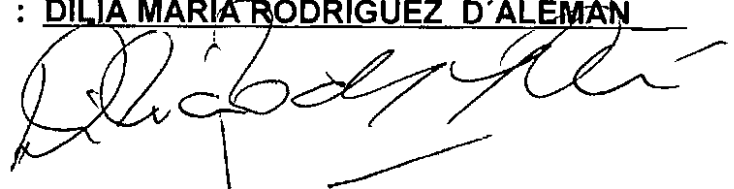
6 TITULO (54) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE NITAZOXANIDA.

7 Clasificación Internacional (51) A01N 43/60

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA</u>	(32) Fecha <u>13 de febrero de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/202,285</u>
--	--	---	--

9 Comprobante de pago No. 11-77632 // 11-81148 // 11-77731 // 11-81286
Fecha 11 de agosto de 2011 // 22 de agosto de 2011.

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

1.) ROSSIGNOL, Jean-Francois

(510 Park Street North, St. Petersburg, Florida 33710, Estados Unidos de América);

2.) AYERS, Marc

(3024 Emerson Street, Tampa, Florida 33629, Estados Unidos de América).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

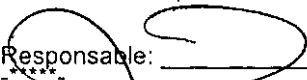
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0077632
		Bogotá D.C., Agosto 11 de 2011 - 17:05:38

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105211	11/08/2011	26.435.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-115308- -00000-0000

Fecha: 2011-09-07 14:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

000003

P-3064

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0081148
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 16:50:40

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411691980	22/08/2011	46.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN
			485.000.00 485.000.00
			\$485.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-115308- -00000-0000

Fecha: 2011-09-07 14:39:39	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 53

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0077731
		Bogotá D.C., Agosto 11 de 2011 - 17:05:38

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105211	11/08/2011	26.435.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00 150.000.00
			<u>\$150.000.00</u>

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-115308- -00000-0000
Fecha: 2011-09-07 14:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081286

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 16:50:40

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411691980	22/08/2011	46.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

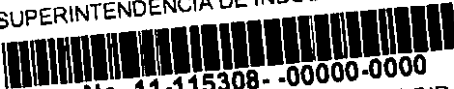
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-115308- -00000-0000

Fecha: 2011-09-07 14:39:39 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

0000006

P: 3064

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan formulaciones de dosificación sólida de nitazoxanida, o un análogo de nitazoxanida que comprenden una porción de liberación controlada y una porción de liberación inmediata. La composición farmacéutica está típicamente en la forma de una forma de dosificación oral sólida de dos capas que comprende (a) una primera capa que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o análogo de la misma en una formulación de liberación controlada, y (b) una segunda capa que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata. También se proporciona el método de uso de las formulaciones en el tratamiento de la hepatitis C.

000007

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE

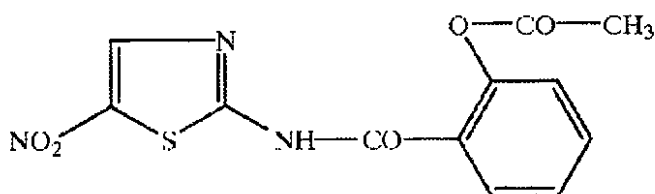
NITAZOXANIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5 Se proporcionan formulaciones de dosificación sólida de nitazoxanida, o un análogo de nitazoxanida que comprenden una porción de liberación controlada y una porción de liberación inmediata.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La nitazoxanida (2-(acetoliloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil)benzamida) es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



La preparación y usos de este compuesto se describen, por ejemplo, en la Patente de E.U.A. No. 3,950,351 para Rossignol.

Las composiciones farmacéuticas que contienen nitazoxanida y su metabolito, tizoxanida, se desarrollaron y comercializaron originalmente para tratar infecciones parasitarias intestinales.

Después de la administración oral de nitazoxanida o mezclas
15 de nitazoxanida más tizoxanida en humanos, estos compuestos se absorben parcialmente del tracto intestinal, y nitazoxanida se hidroliza rápidamente para formar tizoxanida en plasma. La tizoxanida es glucurono-conjugada, y el fármaco se elimina en orina y bilis como tizoxanida o glucuronida de tizoxanida. La
20 vida media de tizoxanida en plasma sólo es de aproximadamente 1.5

000008

hora.

Para tratar infecciones intestinales, se han usado exitosamente composiciones farmacéuticas que contienen nitazoxanida o mezclas de nitazoxanida y tizoxanida y un agente humectante y opcionalmente un derivado de almidón. El uso de partículas de ingredientes activos en el intervalo entre 5 y 200 μm se mostró que es importante para alcanzar seguridad y eficacia. El uso de un ácido farmacéuticamente aceptable se ha mostrado para mejorar la estabilidad de estas composiciones farmacéuticas. Ver, por ejemplo, Patentes de E.U.A. Nos. 5,387,598; 5,968,961; y 6,117,894 para Rossignol. Las formulaciones de comprimido y suspensión se han mostrado que son igualmente efectivas para tratar infecciones parasitarias intestinales a pesar de su biodisponibilidad relativa.

La absorción de nitazoxanida y mezclas de nitazoxanida-tizoxanida del tracto intestinal varía significativamente dependiendo de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, la biodisponibilidad relativa de una suspensión oral sorpresivamente se ha mostrado para ser sólo 70% de la de un comprimido. La biodisponibilidad sistémica de estos compuestos no ha sido de primordial importancia, sin embargo, debido a que los compuestos se han usado casi exclusivamente para tratar parásitos que residen en el lumen del tracto intestinal o en la mucosa intestinal.

La nitazoxanida y tizoxanida también se ha mostrado que son activos in vitro contra ciertos virus de ADN in vitro (ver, por ejemplo, Patente de E.U.A. Nos. 5,578,621 y 5,886,013, para Rossignol). En años recientes, sorprendentemente se mostraron

tener actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC, por sus siglas en inglés), un virus de ARN, in vitro y en pruebas clínicas (Solicitud E.U.A Pendiente de Referencia, "Viral Hepatitis Treatment"). El mecanismo de acción de nitazoxanida y tizoxanida al inhibir la replicación del virus no se conoce, pero se ha postulado que es el mecanismo "mediado por célula" debido a su actividad antivírica de espectro amplio y la incapacidad para inducir resistencia.

Las pruebas clínicas tempranas de nitazoxanida y tizoxanida al tratar hepatitis C crónica se condujeron usando una formulación de comprimido desarrollada para tratamiento de infecciones parasitarias intestinales. Tal comprimido contiene 500 mg de ingrediente activo (nitazoxanida al 99% / tizoxanida al 1%). En pacientes crónicamente infectados con genotipo 4 del VHC, las tasas de respuesta virológicas sostenidas (SVR, por sus siglas en inglés) de 61% hasta 80% se alcanzaron cuando los comprimidos se administraron un comprimido dos veces al día durante 4 hasta 12 semanas seguido por el mismo régimen más dosis estándares de peginterferón α -2a con o sin ribavirina durante 36 semanas. En contraste, los pacientes tratados con la terapia estándar, peginterferón α -2a más ribavirina durante 48 semanas, experimentan sólo una tasa de SVR al 50%.

Aunque las pruebas tempranas en pacientes con genotipo 4 de hepatitis C crónica muestran eficacia mejorada usando el comprimido de 500 mg, un número importante de pacientes no se curaron. Las dosis superiores de ingrediente activo no pueden usarse para mejorar la eficacia debido a que estudios previos han mostrado que las dosis de 1000 mg dos veces al día se asocian con

000010

un incremento importante en efectos colaterales, que se relacionan principalmente con el tracto intestinal (por ejemplo, dolor abdominal, diarrea y náusea). Estos efectos colaterales reducen el cumplimiento del paciente con el régimen de
5 tratamiento y son particularmente inaceptables para tratamiento de larga duración de pacientes con hepatitis C.

Para tratar la infección del VHC crónica, la tizoxanida debe suministrarse en el torrente sanguíneo y a los hepatocitos infectados. De forma ideal, el fármaco debiera administrarse por
10 ruta oral no más a menudo que dos veces al día y sin efectos colaterales importantes con objeto de maximizar la adherencia de pacientes al régimen de tratamiento.

La absorción variable de nitazoxanida y tizoxanida en formulaciones de dosificación diferentes, la vida media muy corta de tizoxanida en plasma y los efectos colaterales asociados con dosis altas de nitazoxanida y tizoxanida en el tracto intestinal son problemas que deben superarse al desarrollar una nueva formulación de dosificación optimizada para tratar la hepatitis C crónica. Adicionalmente, debido a que el mecanismo de acción de nitazoxanida contra VHC se desconoce, es imposible conocer si las fluctuaciones en pico y a través de concentraciones en el sitio de infección son benéficas o perjudiciales para mejorar la
15 eficacia.

De esta manera, existe una necesidad para una formulación de dosificación sólida de nitazoxanida y/o tizoxanida con eficacia mejorada al tratar hepatitis C crónica comparada con los comprimidos descritos en la técnica previa, y sin ningún
20 incremento en efectos colaterales.

. 000011

SUMARIO DE LA INVENCION

Se describen formulaciones de liberación controlada de nitazoxanida y análogos de nitazoxinida, así como el método para
5 usar las formulaciones en el tratamiento de hepatitis C. En particular, se describen formulaciones de dosificación sólida de nitazoxanida y análogos de nitazoxinida que comprenden una porción de liberación controlada y una porción de liberación inmediata.

10 De esta manera, en algunos aspectos, se proporciona una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida, la composición que comprende (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata. En algunas modalidades, la composición es una forma de dosificación oral sólida en la forma de un comprimido o, en otras modalidades, en la forma de una cápsula.

En otros aspectos, se proporciona un método para tratar un paciente que padece de hepatitis C, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de
15 una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida, la composición que comprende (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de
20 nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de

000012

liberación inmediata.

Aún en otros aspectos, se proporciona un método para tratar un paciente que padece de hepatitis C, el método comprende (i) pretratar el paciente al administrar al paciente durante un periodo de tiempo una primera composición en la forma de una forma de dosificación oral sólida que comprende nitazoxanida o un análogo de la misma como un primer agente activo, en donde la primera composición comprende (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o análogo de la misma en una formulación de liberación controlada, y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata; y (ii) después del periodo de tiempo en (i), administrar al paciente una segunda composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente activo.

En algunos aspectos, se proporciona un método para reducir uno o más efectos colaterales asociados con el tratamiento con nitazoxanida o tizoxanida en un paciente, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida, la composición comprende (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata.

En otros aspectos, se proporciona un método para incrementar

. 000013

la biodisponibilidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en un paciente, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida, la
5 composición comprende (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata.

10 En otros aspectos, se proporciona un método para extender la absorción de nitazoxanida o un análogo de la misma en un paciente, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida, la composición comprende (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata.

Aún en otros aspectos, se proporciona un comprimido de liberación controlada para administración oral, el comprimido comprende nitazoxanida o un análogo de la misma y un polímero de
15 viscosidad inferior, en donde el polímero de viscosidad inferior controla la liberación de la nitazoxanida o análogo de la misma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones actuales son formulaciones sólidas de
20 liberación controlada de nitazoxanida o análogos de nitazoxanida,

000014

en particular, formas de dosificación oral sólidas de liberación controlada que comprenden (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y (b) una segunda
5 porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata. Las formulaciones están típicamente en la forma de un comprimido bicapa para administración oral. Las composiciones pueden usarse para tratar efectivamente hepatitis C crónica y proporcionar
10 biodisponibilidad incrementada y mejor absorción de nitazoxanida, con pocos de los efectos colaterales comúnmente vistos en formulaciones de nitazoxanida estándares.

A menos que se especifique de otra manera, "un" o "una" significa "uno o más."

Como se usa en la presente, el término "liberación controlada" se refiere a una propiedad de una composición farmacéutica en donde la absorción y biodisponibilidad del agente activo en la composición se mantiene de manera que las cantidades terapéuticamente efectivas del agente activo están biodisponibles sobre un periodo extendido de tiempo.

Como se usa en la presente, el término "liberación inmediata" se refiere a una propiedad de una composición
15 farmacéutica en donde el agente activo en la composición se hace biodisponible sin retardo sustancial.

Como se usa en la presente los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a una reducción en severidad y/o frecuencia de síntomas, eliminación de síntomas y/o causa
20 subyacente, prevención de la ocurrencia de los síntomas y/o su

000015

causa subyacente (por ejemplo, terapia profiláctica), mejora o remedio del daño, o reducción en intensidad de la infección.

Por los términos "cantidad efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención
5 significa una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto para proporcionar el efecto deseado.

Por "farmacéuticamente aceptable" significa un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, esto es, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica
10 administrada a un paciente sin causar ninguno de los efectos biológicos indeseables o interactuar en una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en los cuales está contenido. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a un excipiente o portador farmacéutico, se implica que el portador o excipiente ha cumplido los estándares requeridos de prueba toxicológica y fabricación o que está incluido en la Guía de Ingrediente Inactivo preparada por los E.U.A. y administración de Fármaco.

Por "paciente" significa cualquier animal para el cual el tratamiento es deseable. Los pacientes pueden ser mamíferos, y típicamente, como se usa en la presente, un paciente es un individuo humano.

15 Las composiciones sólidas actuales pueden comprender dos porciones, cada una conteniendo una cantidad de nitazoxanida de análogo de nitazoxanida. De esta manera, en algunas modalidades, las composiciones comprenden una primera porción que contiene nitazoxanida o análogo en una formulación de liberación
20 controlada, y una segunda porción que contiene análogo de

000016

nitazoxanida en una formulación de liberación inmediata. En algunas modalidades, la composición sólida está en la forma de un comprimido en el cual la porción de liberación inmediata está en la forma de una capa que se deposita en la parte superior de la porción de liberación controlada, y comprimida para formar un comprimido. La forma de dosificación sólida también puede estar en la forma de una cápsula que contiene tanto gránulos de liberación controlada como gránulos de liberación inmediata.

Las formulaciones actuales contienen nitazoxanida o un análogo de la misma como el agente activo. Los métodos para preparar nitazoxanida se conocen para aquellos experimentados en la técnica. Ver, por ejemplo, Patente de E.U.A. No. 3,950,351 para Rossignol. Los ejemplos de análogos de nitazoxanida y métodos para prepararlos se describen en la Patente de E.U.A. Nos. 7,285,567 y 6,117,894, y en solicitud de patente de E.U.A. publicada nos. 2007/0167504, 2007/0015803, 2008/0097106, 2008/0096941, y 2009/0036467. Cada una de estas patentes y publicaciones de E.U.A. se incorporan como referencia en la presente en sus totalidades.

Como se usa en la presente, el término "nitazoxanida" se refiere a tanto nitazoxanida (2-(acetoliloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil)benzamida) como a un análogo de nitazoxanida, por ejemplo, para uno de los compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 7,285,567 o US 2007/0167504.

La nitazoxanida o cualquiera de los análogos de nitazoxanida pueden administrarse en la forma del compuesto per se, y/o, donde sea adecuado, en la forma de una sal, polimorfo, éster, amida, profármaco, derivado, o similares, proporciona la sal, polimorfo,

000017

éster, amida, profármaco o derivado es farmacológicamente adecuado. Tales sales, ésteres, amidas, profármacos y otros derivados de estos agentes activos pueden prepararse usando procedimientos estándares conocidos para aquellos experimentados en la técnica de química orgánica sintética y descritos, por ejemplo, por J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4a Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). Para cualquiera de los agentes activos de análogo de nitazoxanida que pueden existir en formas enantioméricas, el agente activo puede incorporarse en las composiciones actuales ya sea como el racemato o en forma enantioméricamente enriquecida.

La cantidad total de nitazoxanida en las composiciones actuales es típicamente alrededor de 60% hasta 75% en peso de la composición. En aquellas modalidades que tienen porciones de liberación controlada y de liberación inmediata, la cantidad de nitazoxanida en la porción de liberación controlada es típicamente mayor que la cantidad en la porción de liberación inmediata, con la relación de la cantidad de nitazoxanida en la porción de liberación controlada para la nitazoxanida en la porción de liberación inmediata siendo alrededor de 2.5-4.0:1. Por ejemplo, en algunas modalidades, la porción de liberación controlada contiene alrededor de 500 mg de nitazoxanida, y la porción de liberación inmediata contiene alrededor de 175 mg de nitazoxanida. En otras modalidades, la porción de liberación controlada contiene alrededor de 250 mg de nitazoxanida, y la porción de liberación inmediata contiene alrededor de 87.5 mg de nitazoxanida.

Las composiciones pueden contener uno o más excipientes o

. 000018

aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales. En aquellas modalidades con porciones de liberación controlada y de liberación inmediata, tanto la porción de liberación controlada y la porción de liberación inmediata pueden contener uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales. Estos excipientes son ingredientes terapéuticamente inertes que son bien conocidos y apreciados en la técnica. Como se usa en la presente, el término "ingrediente inerte" se refiere a aquellos ingredientes terapéuticamente inertes que son bien conocidos en la técnica de ciencia farmacéutica, que pueden usarse sencillamente o en varias combinaciones, e incluyen, por ejemplo, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes mejoradores de flujo, lubricantes, rellenos, agentes de recubrimiento, agente solubilizante, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y antioxidantes. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pa.

Los ejemplos de diluyentes o rellenos incluyen pero no se limitan a, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, azúcar de pastelero, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, talco, celulosa micro cristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico o tribásico, dehidrato de fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, y similares.

Los diluyentes o rellenos típicamente representan alrededor de 10% hasta 15% en peso de la porción de liberación controlada o de liberación inmediata, o alrededor de 2% hasta alrededor de 15%

. 000019

en peso de la composición completa.

Los ejemplos de desintegrantes incluyen pero no se limitan a, ácido algínico, DVB de ácido metacrílico, PVP reticulado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón, incluyendo maíz o almidón de maíz, almidón pregelatinizado y similares.

Los desintegrantes típicamente representan alrededor de 10% hasta 15% en peso de la porción de liberación controlada o de liberación inmediata, o alrededor de 2% hasta alrededor de 15% en peso de la composición completa.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen pero no se limitan a, almidones tales como almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina; celulosas tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), etil celulosa, carboxi metil celulosa de sodio; gomas naturales tipo acacia, ácido algínico, goma guar; glucosa líquida, dextrina, povidona, jarabe, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, amida de poli-N-vinilo, polietilenglicol, gelatina, poli propilen glicol, trágacanto, y similares.

Los aglutinantes típicamente representan alrededor de 2% hasta 15% en peso de la porción de liberación controlada o de liberación inmediata, o alrededor de 0.2% hasta alrededor de 14% en peso de la composición completa.

Los ejemplos de agentes mejoradores de flujo incluyen pero no se limitan a, dióxido de silicio, sílice anhidro coloidal, trisilicato de magnesio, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal,

000020

celulosa en polvo, almidón, talco, y similares.

Los agentes mejoradores de flujo típicamente representan alrededor de 0.1% hasta 0.5% en peso de la porción de liberación controlada o de liberación inmediata, o alrededor de 0.01% hasta
5 alrededor de 0.3% en peso de la composición completa.

Los ejemplos de lubricantes incluyen pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, polietilenglicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, fumarato estarilo de
10 sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado y similares.

Los lubricantes típicamente representan alrededor de 0.5% hasta 1.5% en peso de la porción de liberación controlada o de liberación inmediata, o alrededor de 0.2% hasta alrededor de 1.0 % en peso de la composición completa.

Por ejemplo, en algunas modalidades, la porción de liberación controlada, la porción de liberación inmediata, o ambas contienen un almidón como el diluyente, tal como maíz o almidón de maíz; croscarmelosa de sodio y el desintegrante; hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, y/o
hidroxipropil metilcelulosa y los aglutinantes; deshidrato de fosfato de dicalcio como el relleno; sílice anhidro coloidal como el agente mejorador de flujo; y estearato de magnesio como el
15 lubricante.

Las composiciones de liberación controlada actuales también contienen un aglutinante que es un polímero de viscosidad inferior. Los ejemplos de polímeros de viscosidad baja incluyen, pero no se limitan, polímeros de hidroxipropil metilcelulosa de
20 viscosidad baja tales como aquellos vendidos por Dow Chemical

000021

bajo el nombre comercial "Methocel®" (por ejemplo, Methocel E50LV®, Methocel K100LV®, y Methocel F50LV®) y polímeros de hidroxietilcelulosa de viscosidad baja. El polímero de viscosidad baja controla la liberación de la nitazoxanida o análogo de la misma en la formulación.

El polímero de viscosidad inferior está típicamente presente en alrededor de 10% hasta alrededor de 20%, o alrededor de 10% hasta alrededor de 15%, o preferiblemente alrededor de 12%, del peso total de la composición completa, o, en aquellas modalidades que tienen porciones de liberación controlada y de liberación inmediata, el polímero de viscosidad baja en la porción de liberación controlada está típicamente presente en alrededor de 15% hasta alrededor de 20%, preferiblemente alrededor de 18%, del peso de la porción de liberación controlada.

Las composiciones actuales pueden comprender además un material de recubrimiento. El material de recubrimiento típicamente se presenta como una capa exterior en la forma de dosificación que cubre completamente la formulación. Por ejemplo, en algunas modalidades, la forma de dosificación es un comprimido oral en el cual la porción de liberación controlada forma una primera capa del comprimido y la porción de liberación inmediata forma una segunda capa que está depositada en la parte superior de la primera capa para formar un comprimido de núcleo. En tales modalidades, por ejemplo, el material de recubrimiento puede estar en la forma de una capa de recubrimiento exterior que está depositada en la parte superior del comprimido de núcleo.

El material de recubrimiento típicamente es alrededor de 1% hasta alrededor de 5% en peso de la composición.

000522

El material de recubrimiento puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa y/o polietilenglicol, y puede comprender uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste de agentes de recubrimiento, opacificantes, agentes enmascadores de sabor, rellenos, agentes pulidores, agentes colorantes, agentes antiadhesivo y similares. Por ejemplo, el material de recubrimiento puede contener dióxido de titanio como un agente opacificante. Los ejemplos de métodos y sustancias con recubrimiento de película para usar tales sustancias de recubrimiento son bien conocidos para aquellos de experiencia en la técnica.

Por ejemplo, el material de recubrimiento usado en las composiciones actuales pueden ser OPADRY AMB 80W91416 o OPADRY FX 63F97546, como en los ejemplos a continuación.

Los métodos para hacer formulaciones farmacéuticas sólidas son conocidos para aquellos de experiencia en la técnica de formulaciones farmacéuticas y pueden emplearse para preparar las composiciones actuales. Ver, por ejemplo, Remington: The Science y Practice of Pharmacy (1995), editada por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pa.

Las composiciones actuales pueden usarse para tratar efectivamente hepatitis C crónica y proporcionar biodisponibilidad incrementada y mejor absorción de nitazoxanida, con menos de los efectos colaterales comúnmente vistos en las formulaciones de nitazoxanida estándares.

Las composiciones pueden administrarse para cualquier longitud de tiempo adecuado para tratamiento de hepatitis C efectivo. Cualquier régimen y dosificación apropiada puede usarse

000023

para las composiciones. La administración puede típicamente llevarse a cabo durante un periodo de alrededor de 3 días hasta alrededor de 104 semanas, pero puede llevarse a cabo durante un periodo mayor que 104 semanas y puede aún llevarse a cabo indefinidamente. Por ejemplo, el tratamiento de hepatitis C usando las formulaciones actuales típicamente involucrarán administración de las formulaciones durante un periodo de 12, 24, o 48 semanas. Los regímenes apropiados pueden determinarse por un médico.

10 Uno o más agentes activos adicionales pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas actuales y métodos de tratamiento. Por ejemplo, en algunas modalidades, las composiciones pueden incluir una o más agentes terapéuticos adicionales útiles al tratar hepatitis C tal como ribavirina, y agentes estimulados inmunitarios incluyendo, pero no limitado a, interferones tales como interferón α -2b, un derivado de interferón α -2b tal como una forma conjugada de polietilenglicol de interferón α -2b, interferón α -2a, o interferón alfacon-1.

 La composición y el agente activo adicional (por ejemplo, un interferón) pueden administrarse simultáneamente, o separadamente, al mismo tiempo, o en composiciones diferentes (incluyendo en composiciones separadas que varían en forma de dosificación, perfiles de liberación, y similares).

 Por ejemplo, en algunas modalidades, un paciente que padece de hepatitis C primero se pretrata con una de las composiciones de nitazoxanida descritas en la presente. La duración del periodo de pretratamiento puede estar entre alrededor de 3 días y alrededor de 6 meses, por ejemplo, entre alrededor de 1 semana y

000024

alrededor de 12 semanas, y, como un ejemplo adicional, entre
alrededor de 1 semana y alrededor de 4 semanas. El periodo de
pretratamiento puede seguirse posteriormente por un periodo de
tratamiento en donde el paciente pretratado se trata con ya sea
5 un interferón solo o un interferón más nitazoxanida y,
opcionalmente, uno o más agentes adicionales tales como un agente
antivírico, por ejemplo, ribavirina. Cualquiera de los
interferones descritos en la presente puede usarse durante el
periodo de tratamiento. La duración del periodo de tratamiento
10 puede ser cualquier duración que se requiera para obtener la
respuesta deseada, y típicamente está entre alrededor de 1 día y
alrededor de 12 meses o más largo. Por ejemplo, el periodo de
tratamiento puede comprender inyecciones semanalmente de un
interferón, y puede involucrar una semana sencilla de
tratamiento, 2-4 semanas de tratamiento, 4-12 semanas de
tratamiento, o más (tal como 6 meses, 1 año, 2 años, o
indefinidamente).

Se entiende que la descripción de arriba así como los
ejemplos que siguen se pretenden que ilustren y no limiten el
alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y
modificaciones dentro del alcance de la invención serán aparentes
para aquellos experimentados en la técnica a la cual la invención
15 pertenece.

000025

EJEMPLOSEjemplo 15 Factores que Afectan la Biodisponibilidad de Nitazoxanida

Se realizó un estudio para investigar el impacto de cada uno de los siguientes factores en biodisponibilidad de nitazoxanida:

10 (1) absorción de tizoxanida contra nitazoxanida, (2) modificar el sitio de liberación en el tracto GI, (3) efecto de los diferentes polímeros, y (4) efecto de granulación en alcohol contra agua.

Se administraron oralmente seis diferentes formulaciones de nitazoxanida y/o tizoxanida con alimento a cuatro voluntarios hombres adultos saludables para investigar cada factor. Cada uno de los voluntarios recibe cada una de las seis formulaciones en seis periodos de tratamiento diferentes, cada periodo de tratamiento se separa por al menos una semana. Las formulaciones se administraron oralmente con alimento. Se tomaron muestras de sangre en once puntos de tiempo: inmediatamente antes de la dosis y en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 y 12 horas después de la dosis. Se administraron las siguientes formulaciones:

(1) un comprimido de nitazoxanida/tizoxanida de liberación inmediata ("IR", por sus siglas en inglés) que contiene 500 mg de
15 nitazoxanida al 99%/tizoxanida al 1% como ingrediente activo;

(2) un comprimido de tizoxanida de liberación inmediata que contiene 500 mg de tizoxanida como ingrediente activo;

(3) un comprimido de nitazoxanida/tizoxanida de IR recubierto entérico con ACRYL-EZE® 70mg (10% de ganancia en
20 peso);

000026

(4) un comprimido de nitazoxanida/tizoxanida que contiene 500 mg de nitazoxanida al 99%, tizoxanida al 1% como ingrediente activo, granulado en alcohol con hidroxipropil-metilcelulosa (Metolosa 90 SH) 100.000 SR como agente de enlace y dihidrato de fosfato dicálcico como relleno;

(5) un comprimido de nitazoxanida/tizoxanida que contiene 500 mg de nitazoxanida al 99%, tizoxanida al 1% como ingrediente activo, granulado en agua con hidroxipropil-metilcelulosa (Metolosa 90 SH) 100.000 SR como agente de enlace y dihidrato de fosfato dicálcico como relleno; y

(6) un comprimido de nitazoxanida/tizoxanida que contiene 450 mg de nitazoxanida al 99%, tizoxanida al 1% como ingrediente activo, granulado en agua con hidroxipropil-metilcelulosa (Metocel K100LV), 100 cP como agente de enlace y dihidrato de fosfato dicálcico como relleno (dos comprimidos se administraron a los pacientes).

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de suero (PK, por sus siglas en inglés) de muestras de sangre tomadas de los voluntarios. Los valores medios para AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$), C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$), C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$), y T_{max} (hr) se presentan en la Tabla 1.

000027

Tabla 1.

5

Valores de parámetro farmacocinético de suero medios para tizoxanida después de la administración de seis diferentes formulaciones farmacéuticas que contienen nitazoxanida y/o tizoxanida a cuatro voluntarios hombres adultos saludables

Formulación	AUC _t µg*hr/mL	C _{max} µg/mL	C _{min} µg/mL	T _{max} (hr)
(1) Comprimido IR, 500 mg ¹	38.07	9.75	0.05	3
(2) Tizoxanida, 500 mg ²	9.12	1.81	0.00	4
(3) Comprimido IR recubierto entérico, 500 mg ³	26.97	6.50	0.00	8
(4) Polímero de viscosidad alta (granulado seco), 500 mg ⁴	2.88	0.72	0.00	7
(5) Polímero 2 de viscosidad alta (granulado húmedo), 500 mg ⁵	6.14	1.49	0.00	8
(6) Polímero de viscosidad baja (comprimidos de 900 mg, 2 x 450 mg) ⁶	34.77	7.03	0.21	7

10

¹ Comprimido de liberación inmediata estándar que contiene aproximadamente 500 mg de ingrediente activo, que es nitazoxanida al 99%/tizoxanida al 1%.

² Misma formulación como el comprimido IR, excepto que el ingrediente activo es tizoxanida al 100%.

15 ³ Comprimido IR recubierto con ACRYL-EZE[®] 70mg (10% de ganancia en peso).

⁴ 500 mg de ingrediente activo (nitazoxanida al 99%, tizoxanida al 1%) granulado en alcohol con hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), 100,000 centipoise ("cP") (Metolosa 90 SH 100.000 SR) como agente de enlace y dihidrato de fosfato dicálcico como

000028

relleno

⁵ 500 mg de ingrediente activo (nitazoxanida al 99%, tizoxanida al 1%) granulado en agua con HPMC, 100,000 cP (Metolosa 90 SH 100.000 SR) como agente de enlace y dihidrato de fosfato

5 dicálcico como relleno

⁶ 450 mg de ingrediente activo (nitazoxanida al 99%, tizoxanida al 1%) granulado en agua con HPMC, 100 cP (Metocel K100LV). Dos comprimidos se administraron a estos pacientes.

De manera sorpresiva, la biodisponibilidad fue mucho menor
10 después de la administración oral de tizoxanida (Formulación 2) comparada con nitazoxanida (Formulación 1).

El recubrimiento entérico del comprimido de nitazoxanida/tizoxanida IR (Formulación 3) retarda la absorción en dos pacientes como se evidencia por el incremento en T_{max} desde 3 hasta 8 horas, pero también previene la absorción en los otros dos pacientes.

El polímero de viscosidad alta (HPMC 100,000 cP) en las Formulaciones 4 y 5 esencialmente previenen la absorción.

La granulación en agua usando el polímero de viscosidad alta (Formulación 5) mejora la absorción comparada con la granulación en alcohol (Formulación 4).

La reducción de viscosidad de HPMC hasta 100 cP
15 (Formulación 6) resulta en una mejora importante en absorción (AUC_t), pero la absorción todavía fue inferior a la del comprimido IR. Adicionalmente, aún con absorción retardada y el uso de una dosis de 900 mg superior, tizoxanida se eliminó rápidamente del suero de manera que la concentración de
20 tizoxanida en suero en 12 horas después de la dosis fue debajo

000009

de 2 µg/mL en los 4 pacientes (mediana 1.28 µg/mL).

Ejemplo 2

Formulación del Comprimido de Bicapa

5 Un comprimido de bicapa que contiene un total de 650 mg de nitazoxanida se hizo usando técnicas de formulación estándares, como se describe arriba. La composición del comprimido de bicapa se presenta en la Tabla 2.

10

Tabla 2. Composición de comprimido de liberación controlada de
675 mg de Nitazoxanida

INGREDIENTES	Fórmula unitaria (mg/comprimido)	Función	Referencia a estándares*
Capa de liberación inmediata			
Nitazoxanida	175	Sustancia activa	Monografía
Sustancias no activas:			
Almidón de maíz	36	Diluyente/desintegrante	Ph.Eur.0344
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	5	Aglutinante/agente de suspensión	Ph.Eur.0337
Croscarmelosa de sodio	7.5	Desintegrante	Ph.Eur.0985
Sílice anhidro coloidal (Aerosil 200)	1	Mejorador de flujo	Ph.Eur.0434
Celulosa	23	Aglutinante	Ph.Eur.0316

15

20

000030

	microcristalina		seco	
	Estearato de magnesio	2.5	Lubricante	Ph.Eur.0229
	Agua, purificada	50	Solvente	Ph.Eur.0008
	Capa de liberación controlada			
5	Nitazoxanida	500	Sustancia activa	Monografía
	<i>Sustancias no activa:</i>			
	Hidroxipropil-celulosa (Klucel EF)	2.5	Aglutinante/ agente de suspensión	Ph.Eur.0337
10	Hidroxipropil-metilcelulosa (Metocel E50LV)	135	Aglutinante/ agente de suspensión	Ph.Eur.0348
	Dihidrato de fosfato dicálcico (Emcompress)	102.5	Relleno	Ph.Eur.0116
	Sílice anhidro coloidal (Aerosil 200)	3	Mejorador de flujo	Ph.Eur.0434
	Estearato de magnesio	7	Lubricante	Ph.Eur.0229
	Agua, purificada	60	Solvente	Ph.Eur.0008
	Materiales de recubrimiento			
15	OPADRY AMB 80W91416, GREEN (contiene c.i. pigmento azul 63, alcohol de polivinilo, talco, lecitinas, goma xantana, dióxido de titanio, c.i. pigmento amarillo 42)	40	Recubrimiento	Monografía propia
20	OPADRY FX 63F97546, Gloss (contiene alcohol de polivinilo, talco,	5	Recubrimiento	Monografía propia

000031

polietilenglicol, pigmento nacarado basado en mica, polisorbato 80)			
Agua, purificada	326	Solvente	Ph.Eur.0008

5 * Las referencias son a ediciones actuales.

Ejemplo 3

Formulación de Lote de Comprimidos de Bicapa

10 Se preparó un lote de 100,000 comprimidos de bicapa de nitazoxanida (650 mg) del Ejemplo 2 como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3. Fabricación de la fórmula de lote para comprimidos de liberación controlada de 675mg de Nitazoxanida

INGREDIENTES	Formula unitaria (mg/comprimido)	Fórmula de lote (100,000 comprimidos)
Capa de liberación inmediata		
Nitazoxanida	175	17.5 kg
<i>Sustancias no activas:</i>		
Almidón de maíz	36	3.6 kg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	5	0.5 kg
Croscarmelosa de sodio	7.5	0.75 kg
Sílice anhidro coloidal (Aerosil 200)	1	0.1 kg
Celulosa microcristalina	23	2.3 kg
Estearato de magnesio	2.5	0.25 kg
Agua, purificada	50	5 kg
Capa de liberación controlada		
Nitazoxanida	500	50 kg
<i>Sustancias no activas:</i>		

000032

5	Hidroxipropil-celulosa (Klucel EF)	2.5	0.25 kg
	Hidroxipropil-metilcelulosa (Metocel E50LV)	135	13.5 kg
	Dihidrato de fosfato dicálcico (Emcompress)	102.5	10.25 kg
	Sílice anhidro coloidal (Aerosil 200)	3	0.3 kg
	Estearato de magnesio	7	0.7 kg
	Agua, purificada	60	6 kg
10	Materiales de recubrimiento:		
	OPADRY AMB 80W91416, GREEN contiene c.i. pigmento azul 63, alcohol de polivinilo, talco, lecitinas, goma xantan, dióxido de titanio, c.i. pigmento amarillo 42	40	4 kg
	OPADRY FX 63F97546, Gloss (contiene alcohol de polivinilo, talco, polietilenglicol, pigmento nacarado basado en mica, polisorbato 80)	5	0.5 kg
	Agua, purificada	326	32.6 kg

Los comprimidos se produjeron después del protocolo de
fabricación resumido a continuación.

15 A. Equipo

Tamiz Frewitt

Mezclador Planetario Collette

Horno secador

Máquina formadora de comprimidos - prensa Manesty BB

20 Eliminador de polvo de comprimido

000033

Aparato de recubrimiento - Accelacota

Todo el equipo de producción se limpia antes de usarse.

B. Preparación de Granulado de liberación inmediata (Granulado A)

- 5 1. Los materiales crudos se pesan en bolsas de plástico selladas.
2. La integridad de la máquina se verifica antes y después del uso.
3. Si es necesario, la nitazoxanida y almidón de maíz se
10 tamizaron a través de un tamiz de malla 1.25mm usando una máquina Frewitt.
4. Estos ingredientes se transfieren al tazón de un mezclador Planetario Collette y se mezcla durante 15 minutos a velocidad baja.
5. Se disuelve hidroxipropilcelulosa (HPC) en agua, dejándolo reposar durante la noche.
6. Esta solución HPC se agrega lentamente con mezclado y el contenido se mezcla durante 5-10 minutos a velocidad baja.
7. Si es necesario, agregar agua extra.
8. El granulado se tamiza a través de un tamiz de malla de 4mm usando una máquina Frewitt, colocado en bandejas y secado a 50°C durante 12 hasta 16 horas.
- 15 9. Las bandejas se remueven del horno, las muestras se toman para probar la pérdida en secado.
10. El granulado secado se vuelve a tamizar a través de un tamiz de malla de 1.25mm usando una máquina Frewitt y transferido al tambor del mezclador.
- 20 11. El aerosil, croscarmelosa de sodio y celulosa

000034

microcristalina se tamizan a través de un tamiz de malla 1.25mm usando una máquina Frewitt y se agregan a lo anterior y se mezclan durante 15 minutos a velocidad baja.

12. El estearato de magnesio se tamiza a través de un tamiz de malla de 1.25mm usando una máquina Frewitt y se agrega a lo anterior y se mezcla durante 4 minutos a velocidad baja.

C. Preparación de Granulado de Liberación Controlada (Granulado B)

10 1. Los materiales crudos se pesan en bolsas de plástico selladas.

2. La integridad de la máquina se verifica antes y después del uso.

3. La Nitazoxanida se transfiere al tazón de un Mezclador Planetario Collette.

4. Se disuelve HPC en agua, dejándolo reposar durante la noche.

5. La solución HPC se agrega lentamente con mezclado y el contenido se mezcla durante 5-10 minutos a velocidad baja.

6. Si es necesario, se agrega agua extra.

15 7. El granulado se tamiza a través de un tamiz de malla de 4mm usando una máquina Frewitt, se coloca en bandejas y se seca a 50°C durante 12 hasta 16 horas.

8. Las bandejas se remueven del horno, las muestras se toman para probar la pérdida en el secado.

20 9. El granulado seco se vuelve a tamizar a través de un tamiz de malla de 1.25mm usando una máquina Frewitt y se transfiere al tambor del mezclador.

000035

10. Hidroxipropilmetilcelulosa, dihidrato de fosfato dicálcico y aerosil se tamizan a través de un tamiz de malla 1.25mm usando una máquina Frewitt.

11. Estos ingredientes se agregan al tazón del mezclador Planetario Colette y se mezclan durante 15 minutos a velocidad baja.

12. Estearato de magnesio se tamiza a través de un tamiz de malla 1.25mm usando una máquina Frewitt y se agrega a lo anterior y se mezcla durante 4 minutos a velocidad baja.

10

D. Formación de comprimidos

1. La formación de comprimidos se lleva a cabo usando una máquina formadora de comprimidos de prensa Manesty BB (19 mm empuje biconvexo alargado).

2. Relleno y precompresión de granulado B: peso objetivo = 750 mg segundo relleno con el granulado A: peso objetivo = 250 mg y compresión final: peso final = 1000 mg

La presión se ajusta después de la inspección visual.

1. Los comprimidos se eliminan de polvo.

2. Los comprimidos se toman para control de peso, friabilidad, ensayo, espesor y dureza.

15 3. El peso bruto y neto de comprimidos producidos se registra. Si estos no están dentro de $\pm 5\%$ de los límites, las razones para pérdidas deben registrarse.

E. Recubrimiento

20 1. Verificar la identidad del material usado para

000036

fabricación y la limpieza línea.

2. Los comprimidos se transfieren al aparato de recubrimiento (Accelacota).

3. Preparar la suspensión de recubrimiento como sigue:

5 Transferir agua purificada dentro de un recipiente adecuado.

Dispersar el OPADRY AMB 80W91416, GREEN por medio de agitación rápida.

Después de que todo el OPADRY se ha agregado, se continúa agitando durante unos 45 minutos adicionales.

10 4. Vaciar la suspensión recubierta en el aparato de recubrimiento (Accelacota).

5. Mezclar suavemente mientras la suspensión de recubrimiento se rocía.

6. Repetir la etapa 32-34 con OPADRY FX 63F97546, Gloss.

7. Después, verificar el incremento en peso de 100 comprimidos. El incremento debe ser al menos 35 mg/comprimido.

8. Tomar muestras y control del peso de unidad y desintegración.

9. Después de la aprobación por Quality Assurance, transferir los comprimidos en recipientes limpios, alineados con dos bolsas de polietileno.

15

20

000037

Ejemplo 4Prueba de Comprimidos de Bicapa Final

5 El comprimido de bicapa de nitazoxanida de 675 mg descrito en los Ejemplos 2 y 3 ("comprimido NTZ 675 mg") se probó en los siguientes dos estudios clínicos.

1. Estudio RM06-1001 (Estudio de farmacocinética y tolerabilidad en voluntarios saludables usando comprimidos de liberación controlada de 675 mg).

12 voluntarios adultos saludables se eligieron aleatoriamente en forma de ciego doble para recibir un comprimido de NTZ 675 mg y un comprimido de placebo b.i.d. o dos comprimidos de NTZ 675 mg b.i.d. durante 7 días. Después de un periodo de lavado de 7 días, cada sujeto pasa a recibir 7 días de tratamiento con la dosis que no había recibido durante el primer periodo de tratamiento de 7 días. Las muestras de plasma se recolectaron para ensayo de metabolitos NTZ, tizoxanida (T) y glucuronido de tizoxanida (TG), durante 12 horas después de la primera dosis en el día 1, antes de la dosis de la mañana en el día 5 y día 6 y durante 24 horas después de la dosis de la mañana en el día 7 (la última dosis).

15 La siguiente tabla presenta parámetros farmacocinéticos importantes para tizoxanida obtenida después de 7 días de administración de los comprimidos de liberación controlada comparada con los resultados obtenidos de un estudio usando el comprimido de liberación inmediata ("IR") de nitazoxanida 500 mg

20 (Estudio 198.637). La exposición total (AUC) y concentraciones de

000038

plasma mínimas (C_{min}) fueron significativamente superiores para el comprimido de liberación controlada que para el comprimido IR, pero las concentraciones de plasma máximas fueron similares.

Tabla 4.

Comparación de Parámetros Farmacocinéticos Importantes para Tizoxanida del Estudio RM06-1001 para Datos Históricos de un Estudio Similar de los Comprimidos de Liberación Inmediata de Nitazoxanida de 500 mg				
	Comprimido CR		Comprimido IR	
	675 mg b.i.d. (n=12)	1350 mg b.i.d. (n=11)	500 mg b.i.d. (n=6)	1000 mg b.i.d. (n=5)
AUC _∞ (µg.h/mL)	78.3	221	52.3	158
C _{min} (µg/mL)	1.26	5.39	0.40	2.14
C _{max} (µg/mL)	11.9	29.8	9.3	24.4

Los valores presentados en la Tabla 4 son medias aritméticas. Los datos para el comprimido se tomaron del estudio RM06-1001. Los datos para el comprimido IR se tomaron del estudio 198.637. En ambos estudios, los comprimidos se administraron b.i.d. con alimento durante 7 días en voluntarios hombres adultos saludables. Los parámetros farmacocinéticos presentados son para el día 7 de dosificación b.i.d.

Sólo eventos adversos suaves a moderados se observaron en el Estudio RM06-1001, los más comunes siendo cromaturia, fatiga, diarrea, decoloración de la conjuntiva, dolor abdominal y náusea. Los eventos adversos que ocurren con mayor frecuencia durante el tratamiento de dosis alta fueron: diarrea (8 [73%] contra 4 [33%] sujetos), náusea (7 [64%] contra 3 [25%] sujetos), dolor abdominal (6 [55%] contra 2 [17%] sujetos), y apetito disminuido (4 [36%] contra 1 [8%] sujetos). Las tasas de ocurrencia de los

. 000039

otros eventos adversos fueron similares para los dos regímenes de tratamiento. No hubo cambios importantes en los valores de laboratorio clínicos, signos vitales o parámetros ECG.

Históricamente, los eventos adversos más comunes asociados con administración oral de nitazoxanida se han relacionado con el tracto gastrointestinal. La siguiente tabla presenta los eventos adversos gastrointestinales más comunes reportados del Estudio RM06-1001 al lado de aquellos reportados en el Estudio 198.637 usando el comprimido de liberación inmediata de 500 mg (IR). Los datos en la Tabla 5 indican que el comprimido de liberación controlada se tolera mejor que el comprimido de liberación inmediata.

Tabla 5.

Comparación de Números de Pacientes que Reportan Eventos Adversos Gastrointestinales Más Comunes de Estudio Clínicos de Fase I en Voluntarios Hombres Saludables: Estudios RM06-1001 y 198.637					
	Comprimido IR de placebo BID (n=4) ¹	Comprimido CR de 675 mg BID (n=12) ²	Comprimido IR de 500 mg BID (n=6) ¹	Comprimido CR de 1350 mg BID (n=11) ²	Comprimido IR de 1000 mg BID (N=6) ¹
Dolor abdominal	1, 25%	2, 17%	3, 50%	6, 55%	6, 100%
Diarrea	2, 50%	4, 33%	4, 67%	8, 73%	5, 83%
Flatulencia	2, 50%	0, 0%	1, 17%	0, 0%	4, 67%
Náusea	0, 0%	3, 25%	0, 0%	7, 64%	4, 67%
Total	5	9	8	21	21
Total/n	1.25	0.75	1.25	1.91	3.5
Aes ³ moderado	0, 0%	0, 0%	0, 0%	4, 37%	3, 50%
Desconti- nuaciones ⁴	0, 0%	0, 0%	0, 0%	0, 0%	1, 17%

¹Del estudio 198.637.

000040

²Del estudio RM06-1001.

³Todos los otros eventos adversos fueron suaves.

⁴Descontinuaciones debido a eventos adversos.

Los datos para el comprimido CR se tomaron del estudio RM06-
 5 1001 (reporte final en preparación). Los datos para el comprimido
 IR y los comprimidos de placebo se tomaron del estudio 198.637.
 En ambos estudios, los comprimidos se administraron b.i.d. con
 alimento durante 7 días en voluntarios hombres adultos
 saludables. Ambos estudios se condujeron al mismo centro clínico
 10 por SGS Biopharma (CRO), y ambos estudios fueron de doble ciego
 de manera ni los pacientes ni médicos fueron conscientes de la
 asignación del grupo de tratamiento. El estudio del comprimido IR
 se condujo en 1998, y el estudio del comprimido CR se condujo en
 2008.

*2. Estudio RM06-1002 (estudio cinético vírico en pacientes con
 genotipo 4 de hepatitis C crónica usando comprimidos de
 liberación controlada de 675 mg).*

40 pacientes sin tratar con interferón con genotipo 4 de
 hepatitis C crónica se eligieron aleatoriamente (2:2:1) en forma
 de doble ciego para recibir NTZ 675 mg b.i.d. durante 4 semanas
 seguido por NTZ 675 mg b.i.d. +PegIFN+RBV durante 48 semanas, NTZ
 15 1350 mg b.i.d. durante 4 semanas seguido por NTZ 1350 mg b.i.d.
 +PegIFN+RBV durante 48 semanas, o placebo b.i.d. durante 4
 semanas seguido por placebo+PegIFN+RBV durante 48 semanas. La
 dosificación de PegIFN (peginterferón alfa-2a, Pegasys®, Roche,
 Basilea, Suiza) fue 180µg/semana, y la dosificación de RBV
 20 (Viracure®, October Pharma, Cairo, Egipto) fue 1000 mg/día (peso

000041

<75 kgs), o 1200 mg/día (peso corporal >75 kgs). El ARN del VHC se cuantificó en la línea base y en los días 3, 7, 14 y 28 durante la fase de introducción de la monoterapia y en los días 3, 7, 14 y 28 de la fase de terapia de combinación. El punto final primario fue la carga en ARN de VHC cuantitativo de la línea base a la semana 4 de la terapia de combinación. Los puntos finales secundarios incluyen RVR (ARN del HCV <12 IU/mL después de 4 semanas de terapia de combinación), cEVR (ARN del HCV <12 IU/mL después de 12 semanas de terapia de combinación) y EVR (>2 log₁₀ cae en el ARN del VHC después de 12 semanas de la terapia de combinación). El ARN del VHC se cuantificó usando el ensayo Abbott Realtime VHC RT-PCR (LOD = 12 IU/mL)

La respuesta virológica a través del estudio de la semana 16 se describe en la tabla a continuación.

Tabla 6: Respuesta virológica para Tratamiento Usando Comprimidos de Liberación Controlada

	+PEG+RBV BID de 1350 mg (n=16)	+PEG+RBV BID de 675 mg (n=17)	Placebo + PEG+RBV (n=8)
Reducción media de ARN del VHC de la línea base para la semana 4 de terapia de combinación (log 10 IU/mL)	-4.4	-3.9	-3.5
RVR	10 (63%)	10 (59%)	4 (50%)
cEVR	16 (100%)	14 (82%)	5 (63%)
EVR	16 (100%)	15 (88%)	5 (63%)

No se reportaron eventos adversos serios, y no hubo

000042

pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso.

Este estudio demuestra una mejora relacionada con la dosis en la respuesta virológica a la terapia. En un estudio previo en 5 pacientes con genotipo 4 de hepatitis C crónica quienes se trataron con el comprimido IR dos veces al día más peginterferón alfa-2a y ribavirina, la proporción de pacientes que alcanzan niveles indetectables de ARN del VHC después de 12 semanas de terapia de combinación (cEVR) fue 86% (24/28). El uso de la nueva 10 formulación del comprimido de liberación controlada con menos efectos colaterales no ha permitir incrementar la dosis de ingrediente activo a 1350 mg dos veces al día, mejorando las concentraciones de tizoxanida en plasma y mejorando la proporción de pacientes que alcanzan cEVR.

Aunque lo anterior se refiere a modalidades preferidas particulares, se entiende que la presente invención no es para limitarse. Ocurrirá para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica que varias modificaciones pueden hacerse para las 15 modalidades descritas y que tales modificaciones se pretenden para estar dentro del alcance de la presente invención.

Todas de las publicaciones, solicitudes de patente y patentes citadas en esta especificación se incorporan en la 15 presente como referencia en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considerará como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación oral sólida, caracterizada porque comprende:

5 (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata.

10 2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación oral sólida es un comprimido.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la primera porción (a) forma una primera capa del comprimido, y la segunda porción (b) forma una segunda capa depositada en la parte superior de la primera capa (a).

4. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la primera porción (a) forma una primera capa del comprimido; la segunda porción (b) forma una segunda capa que es depositada en la parte superior de la primera capa (a) para formar un comprimido de núcleo que comprende la primera capa y la segunda capa; y (c) una capa de recubrimiento exterior
15 que es depositada en la parte superior del comprimido de núcleo.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación oral sólida es una cápsula.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 5,
20 caracterizada porque la primera porción (a) está en la forma de

000044

gránulos de liberación controlada que contienen la primera cantidad de nitazoxanida o análogo de la misma, y la segunda porción (b) está en la forma de gránulos de liberación inmediata que contienen la segunda cantidad de nitazoxanida o análogo de la misma.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la primera porción comprende además uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes mejoradores de flujo, lubricantes, rellenos, o excipientes adicionales.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la primera porción comprende además hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como los aglutinantes, dehidrato de fosfato dicálcico como el relleno, sílice anhidro coloidal como el agente mejorador de flujo, y estearato de magnesio como el lubricante.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la segunda porción comprende además uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes mejoradores de flujo, lubricantes, rellenos, o excipientes adicionales.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la segunda porción comprende además hidroxipropilcelulosa y celulosa microcristalina como los aglutinantes, almidón de maíz como el diluyente, croscarmelosa de sodio como el desintegrante, sílice anhidro coloidal como el agente mejorador de flujo, y estearato de magnesio como el lubricante.

000045

11. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la primera porción comprende además un polímero de viscosidad baja.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 11,
5 caracterizada porque el polímero de viscosidad baja es una hidroxipropil-metilcelulosa de viscosidad baja.

13. Un comprimido de bicapa para administración oral, el comprimido caracterizado porque comprende:

(a) una primera capa que comprende alrededor de 500 mg de
10 nitazoxanida en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda capa que comprende alrededor de 175 mg de nitazoxanida en una formulación de liberación inmediata, la segunda capa depositada en la parte superior de y comprimida con la primera capa para formar un comprimido de núcleo; y

(c) un recubrimiento exterior aplicado al comprimido del núcleo;

en donde la primera capa comprende además una hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad baja.

14. Un método para tratar un paciente que padece de hepatitis C, el método caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación
15 sólida, la composición comprende:

(a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad
20 de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de

000046

liberación inmediata.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la forma de dosificación sólida es un comprimido.

5 16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la primera porción (a) forma una primera capa del comprimido, y la segunda porción (b) forma una segunda capa depositada en la parte superior de la primera capa (a).

10 17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la primera capa comprende además uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes mejoradores de flujo, lubricantes, rellenos, o excipientes adicionales.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la primera capa comprende además hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como los aglutinantes, deshidrato de fosfato dicálcico como el relleno, sílice anhidro coloidal como el agente mejorador de flujo, y estearato de magnesio como el lubricante.

15 19. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la segunda capa comprende además uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes mejoradores de flujo, lubricantes, rellenos, o excipientes adicionales.

20 20. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la segunda capa comprende además hidroxipropilcelulosa y celulosa microcristalina como los aglutinantes, almidón de maíz como el diluyente, croscarmelosa de

000047

sodio como el desintegrante, sílice anhidro coloidal como el agente mejorador de flujo, y estearato de magnesio como el lubricante.

21. El método de conformidad con la reivindicación 16,
5 caracterizado porque la primera capa comprende además hidroxipropil-metilcelulosa de viscosidad baja.

22. Un método para tratar un paciente que padece de hepatitis C, el método caracterizado porque comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 un comprimido de bicapa que comprende:

(a) una primera capa que comprende alrededor de 500 mg de nitazoxanida en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda capa que comprende alrededor de 175 mg de nitazoxanida en una formulación de liberación inmediata, la segunda capa depositada en la parte superior de y comprimida con la primera capa para formar un comprimido de núcleo; y

(c) un recubrimiento exterior aplicado al comprimido del núcleo;

en donde la primera capa comprende además una hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad baja.

23. Un método para tratar un paciente que padece de hepatitis C, el método caracterizado porque comprende:

15 (i) pretratar al paciente al administrar al paciente durante un periodo de tiempo una primera composición en la forma de una forma de dosificación oral sólida que comprende nitazoxanida o un análogo de la misma como un primer agente activo, en donde la primera composición comprende (a) una primera porción que
20 comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la

000048

misma en una formulación de liberación controlada, y (b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata; y

- 5 (ii) después del periodo de tiempo en (i), administrar al paciente una segunda composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente activo.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el segundo ingrediente activo es un
10 interferón o un derivado de polietilenglicol de un interferón.

25. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la segunda composición comprende además un tercer ingrediente activo, en donde el tercer ingrediente activo comprende uno o más agentes antivíricos.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la segunda composición comprende además ribavirina como el agente antivírico.

27. Un método para reducir uno o más efectos colaterales asociados con el tratamiento con nitazoxanida o tizoxanida en un paciente, el método caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación
15 sólida, la composición comprende:

(a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad
20 de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de

000049

liberación inmediata.

28. El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la forma de dosificación sólida es un comprimido de bicapa en donde:

5 la primera porción (a) forma una primera capa que comprende alrededor de 500 mg de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada, y comprende además una hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad baja;

10 la segunda porción (b) forma una segunda capa que comprende alrededor de 175 mg de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata, la segunda capa depositada en la parte superior de y comprimida con la primera capa para formar un comprimido de núcleo; y

en donde el comprimido comprende además un recubrimiento exterior (c) aplicado al comprimido del núcleo.

29. Un método para incrementar la biodisponibilidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en un paciente, el método caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida de bicapa, la composición comprende:

15 (a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata.

20 30. El método de conformidad con la reivindicación 29,

000050

caracterizado porque la forma de dosificación sólida es un comprimido de bicapa en donde:

la primera porción (a) forma una primera capa que comprende alrededor de 500 mg de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada, y que comprende además una hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad baja;

la segunda porción (b) forma una segunda capa que comprende alrededor de 175 mg de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata, la segunda capa depositada en la parte superior de y comprimida con la primera capa para formar un comprimido de núcleo; y

en donde el comprimido comprende además un recubrimiento exterior (c) aplicado al comprimido del núcleo.

31. Un método para extender la absorción de nitazoxanida o un análogo de la misma en un paciente, el método caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación sólida de bicapa, la composición comprende:

(a) una primera porción que comprende una primera cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata.

32. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la forma de dosificación sólida es un comprimido de bicapa en donde:

900051

la primera porción (a) forma una primera capa que comprende alrededor de 500 mg de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación controlada, y que comprende además una hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad baja;

5 la segunda porción (b) forma una segunda capa que comprende alrededor de 175 mg de nitazoxanida o un análogo de la misma en una formulación de liberación inmediata, la segunda capa depositada en la parte superior de y comprimida con la primera capa para formar un comprimido de núcleo; y

10 en donde el comprimido comprende además un recubrimiento exterior (c) aplicado al comprimido del núcleo.

33. Un comprimido de liberación controlada para administración oral, el comprimido caracterizado porque comprende nitazoxanida o un análogo de la misma y un polímero de viscosidad baja, en donde el polímero de viscosidad inferior controla la liberación de la nitazoxanida o análogo de la misma.

34. El comprimido de liberación controlada de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el polímero de viscosidad baja es una hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad baja.

15

900852

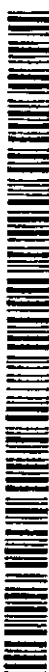
20



(43) International Publication Date
19 August 2010 (19.08.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/093854 A1

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/60 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/024000
- (22) International Filing Date:
12 February 2010 (12.02.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/202,285 13 February 2009 (13.02.2009) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): RO-MARK LABORATORIES L.C. [US/US]; 3000 Bayport Drive, Suite 200, Tampa, FL 33607 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): ROSSIGNOL, Jean-françois [US/US]; 510 Park Street North, St. Petersburg, FL 33710 (US). AYERS, Marc [US/US]; 3024 Emerson Street, Tampa, FL 33629 (US).
- (74) Agents: MAEBIUS, Stephen, B. et al.; Foley & Lardner LLP, Washington Harbour, 3000 K Street, NW, Ste 600, Washington, DC 20007-5143 (US).
- (81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/093854 A1

(54) Title: CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF NITAZOXANIDE

(57) Abstract: Solid dosage formulations of nitazoxanide or a nitazoxanide analogue are provided that comprise a controlled release portion and an immediate release portion. The pharmaceutical composition is typically in the form of a bilayer solid oral dosage form comprising (a) a first layer comprising a first quantity of nitazoxanide or analogue thereof in a controlled release formulation; and (b) a second layer comprising a second quantity of nitazoxanide or analogue thereof in an immediate release formulation. Method of using the formulations in the treatment of hepatitis C are also provided.

000053

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

Fecha: 2011-09-07 14:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 53

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐