



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-37927

54. TÍTULO

FORMAS DE DOSIFICACION OSMOTICAS PARA EL SUMINISTRO CONTROLADO

DE ALPRAZOLAM

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*A61K9/22, 9/24, 9/36, 9/44, 31/5517,
A61P25/22, 25/28*

71. SOLICITANTE

ALZA CORPORATION

DOMICILIO

Mountain View, California, Estados Unidos de América

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

66ril. 21-2006

Anx

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-04-06

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ALZA CORPORATION**

Dirección: 1900 Charleston Road, P.O. Box
7210, Mountain View, California 94039-7210,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Mountain View,
California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Delaware

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39 779 452 T.P 68 228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/031394 Fecha 24 de septiembre de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/030180 A1 Fecha 7 de abril de 2005

6 **TÍTULO (54)** FORMAS DE DOSIFICACION OSMOTICAS PARA EL SUMINISTRO CONTROLADO DE ALPRAZOLAM.

A61P25/28

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 9/22, 9/24, 9/36, 9/44, 31/5517, A61P25/28

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Estados Unidos de América

26 de septiembre de 2003

60/506,544

SI ☒ NO ☐

Estados Unidos de América

5 de diciembre de 2003

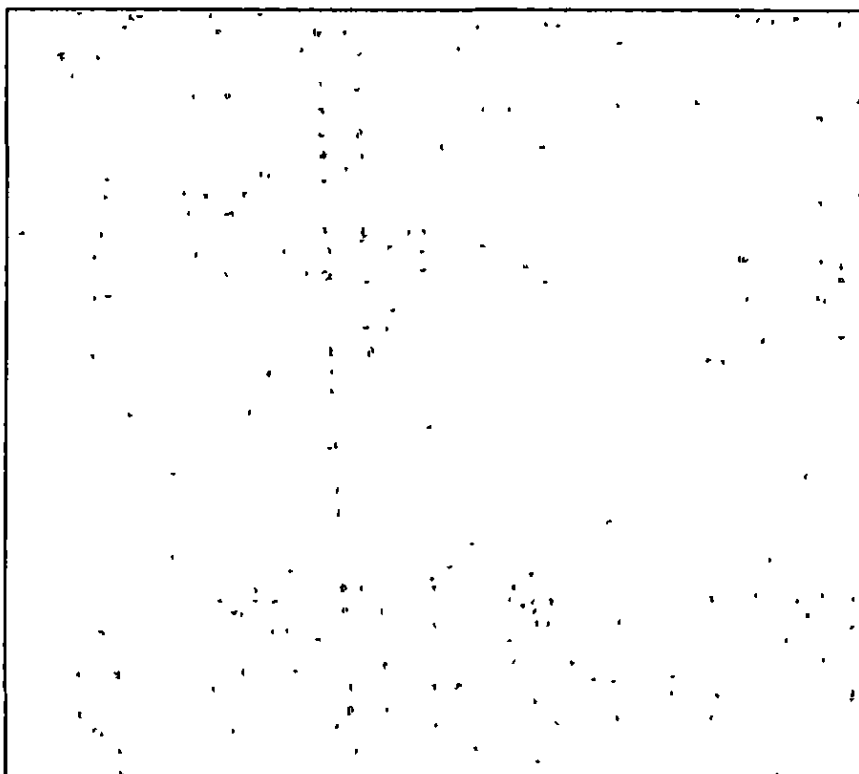
60/527,434

9 **Comprobante de pago No.** 06 - 24.709

Fecha 29 de marzo de 2006

- ☐ 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 depósito 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: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2955/PCT

2955

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,709
FECHA : MARZO 29 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-037827- -00000-0000 Fec: 2006-04-21 15:15:22
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eps 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 126

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51162175	29/03/2006	8,899,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **MODI, Nishit, B.**
(587 Torland Court, Sunnyvale, California 94087, Estados Unidos de América);
- 2.) **GUPTA, Suneel, K.**
(1331 Elsona Drive, Sunnyvale, California 94087, Estados Unidos de América);
- 3.) **DAVAR, Nipun**
(34575 Melissa Terrace, Fremont, California 94555, Estados Unidos de América);
- 4.) **SEROFF, Sonya, M.**
(5526 Blossom Dale Drive, San Jose, California 95129, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de ALZA CORPORATION., sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en 1900 Charleston Road, P.O. Box 7210, Mountain View, California, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"FORMAS DE DOSIFICACION OSMOTICAS PARA EL SUMINISTRO CONTROLADO DE ALPRAZOLAM"**.

Clase: A61K 9/22


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

5

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

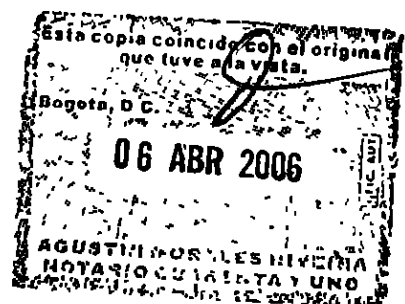
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CHRISTINA A CLICKNER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CHRISTINA A CLICKNER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON; NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF MAY 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A226807
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



ESCOBAR-URIBE ASOCIADOS
ABOGADOS

Carrera 11A No 94 - 76 Of. 305 - PO Box 94948, Santa Fe de Bogota Colombia S.A.
Tels (571)6162051 - 6162061 - 616859 - 6161869
FAX (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned
PAUL A. COLETTI

acting on behalf of and representing
ALZA CORPORATION

domiciled in
1900 CHARLESTON ROAD, P.O. BOX 7210,
BUILDING M10-3B, MOUNTAIN VIEW,
CALIFORNIA 94043-7210, USA

hereby appoint
**JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE**

domiciled in Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile, 2 to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3 to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial administrative or police action, such as actions dealing with commercial emblems and names, oppositions against trademark registrations, caducity and nullity actions, recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements, actions dealing with unfair competition, criminal actions, actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters, the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties rights

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims, to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kinds of documents and securities, to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, concluding, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys

Signed in
New Brunswick, New Jersey

Date: April 28, 2005

ALZA CORPORATION

PAUL A. COLETTI
Assistant Secretary

Done and signed at New Brunswick, New Jersey

Christina A. Clickner
NOTARY PUBLIC

My Commission Expires March 2, 2010

powercol.doc

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

Paul A. Coletti
obrando a nombre y representacion de
Alza Corporation

con domicilio en
1900 Charleston Road, P.O. Box 7210
Building M10-3B, Mountain View,
California 94043-7210, Estados
Unidos de America.

**JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE**

domiciliados en Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente 1 para recaer de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policia en cualquier instancia o recurso, la obtencion de patentes de invencion, modelos de utilidad, disenos industriales, registro de marcas, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, deposito de nombres comerciales y ensenas, registros sanitarios, asi como sus traslados, prorrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio, 2 elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3 intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporacion, funcionario, publico o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policia, tales como acciones, derivadas del nombre o ensena comerciales, oposicion al registro de marcas, acciones de caducidad y nulidad, acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtencion o explotacion de licencias, acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnizacion de perjuicios, reclamos y observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtencion de variedades vegetales

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesion, recibir toda clase de documentos y valores cuando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demas facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos valido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio

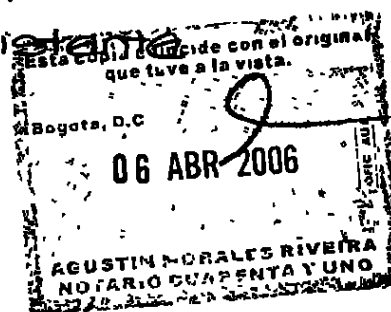
Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, asi como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales

Firmado en

New Brunswick, Nueva Jersey,
el 28 de Abril de 2005.
Alza Corporation

Paul A. Coletti
FIRMA

Secretario Asistente



CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El abajo firmante Notario Público certifica que el día 28 de Abril de 2005 compareció (cieron) ante mí Paul A. Coletti, quien (s) me consta que es (son) la (s) persona (s) que firma (n) el instrumento que antecede en su calidad de *asistente* ~~Secretario~~ de la compañía Alza Corporation, sociedad existente, debidamente constituida y que ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de California, domiciliada en Mountain View, California. Certifico, además, que dicha persona está facultada para firmar el documento que antecede en nombre de la citada sociedad, y que los objetivos y finalidades para los que se otorga el mencionado instrumento están comprendidos dentro de los objetivos o actividades de la mencionada sociedad

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATION

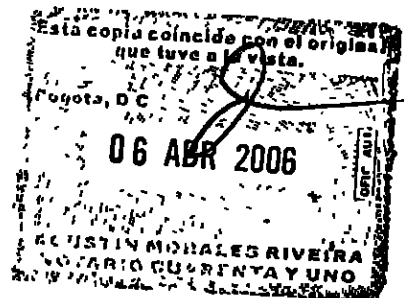
The undersigned Notary Public certifies that on April 28, 2005 before me personally appeared Paul A. Coletti, who signed the forgoing instrument as Assistant Secretary of Alza Corporation, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of California, whose home office is located in Mountain View, California. I further certify that said individual is duly authorized to sign the forgoing instrument in the name of said corporation and that the purposes for which said instrument is granted are within the scope of the objects or activities of said corporation.

**CHRISTINA A. CLICKNER
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES MAR. 2, 2010**

Christina A. Clickner

Notary Public

**Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille**



4

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA No. A226807** de 17 de mayo de 2005 expedida en Estados Unidos de América, el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad Alza Corporation, domiciliada en Mountain View, Estado de California, Estados Unidos de América a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe firmada por Paul A. Coletti, Secretario Asistente, en New Brunswick, New Jersey, el 28 de abril de 2005.

Sello y firma: Christina A. Clickner, Notario Público. Mi comisión termina el 2 de marzo de 2010.

Certificación notarial con su correspondiente traducción al español, razón por la cual no se hace traducción del mismo texto.

Sello y firma: Christina A. Clickner, Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión termina el 2 de marzo de 2010.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
2. Este documento público ha sido firmado por **Christina A. Clickner**.
3. Actuando en su calidad de **Notario Público de Nueva Jersey**
4. Lleva el sello/estampilla de **Christina A. Clickner, Notario**

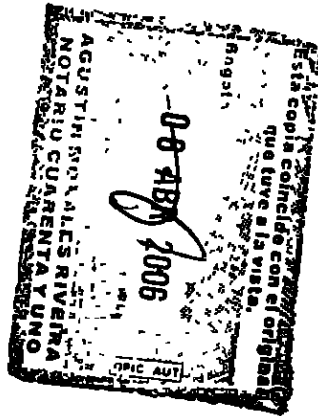
CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El día 17 de mayo 2005
7. Por John E. McCormac, Tesorero de Nueva Jersey
8. NO. A226807
9. Sello/Estampilla

(fdo) firma ilegible
Sello oficial

10. Firma

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista.
Hoy, D.C.
06 APR 2006
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0369 Min. Justicia 1995



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

37659

Jimena Escobar
COPIA FIRMA APROBADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN 13 P 2:27

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl: A61K 9/22	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ALZA CORPORATION	
(30) Pnondad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/506,544	32) Fecha 26/09/03	(33) País US
Estadinense	60/527,434	05/12/03	US
		(72) Inventor(es) MODI, Nishit, B. // GUPTA, Suneel, K. // DAVAR, Nipun // SEROFF, Sonya, M.	
		(74) Agente. JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional.		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha Fecha (dd/mm/aa) 07/04/05	
Fecha de presentación de la solicitud Fecha 24/09/04		N° publicación WO 2005/030180 A1	
No de solicitud PCT/US2004/031394			
(54) Título FORMAS DE DOSIFICACION OSMOTICAS PARA EL SUMINISTRO CONTROLADO DE ALPRAZOLAM.			

Reivindicación(es)

1 - Una forma de dosificación, que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para proveer un régimen de disolución, en donde entre 25% y 60% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso

11 - Una forma de dosificación, que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para proveer un perfil de liberación *in vitro*, en donde (i) menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso, (ii) entre 25% y 65% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso, y (iii) más de 85% de la dosis es liberada 24 horas después de la exposición a un ambiente acuoso

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una forma de dosificación para el suministro de alprazolam; la forma de dosificación de liberación sostenida provee mediante dosificación de una vez al día, una concentración de alprazolam en plasma de estado estable terapéuticamente efectiva, en donde la concentración máxima alcanzada en plasma se logra más de aproximadamente 14 horas después de la administración; la liberación lenta sostenida reduce efectos secundarios tales como sedación y potencial de abuso

10

15

20

MG

P06/441F

FORMAS DE DOSIFICACION OSMOTICAS PARA EL SUMINISTRO
CONTROLADO DE ALPRAZOLAM

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a una forma de dosificación para el suministro de alprazolam. El alprazolam es liberado de la forma de dosificación en una forma que permite dosificación una vez al día. La invención se refiere también a métodos para tratar condiciones sensibles a alprazolam.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El alprazolam se prescribe para el manejo de trastornos de ansiedad generalizados, para el tratamiento de trastorno de pánico, y para alivio a corto plazo de síntomas asociados con la ansiedad. El fármaco puede administrarse en una forma de dosificación convencional, tal como una tableta de liberación inmediata de descarga de la dosis sin control de régimen, o mediante una cápsula de descarga de la dosis. Cuando se administra en una plataforma convencional múltiple, se recomiendan dosis repetitivas a lo largo del día (Evans, R. L. *Psychiatric Annals*, suplemento para la publicación de octubre de 1993, 8-13 (1993)). El alprazolam se administra también sobre una base de dos veces al día, con un sistema de perlas de liberación controlada

15

20

identificado por el nombre comercial Xanax XR® (Evans, R. L. *Id*) A pesar del reclamo en la etiqueta, cuando se administra en el sistema de perlas de liberación controlada de Xanax XR®, la práctica clínica sugiere que se necesita una dosificación de dos veces al día, consistente con el etiquetado de la dosis de dos veces al día en Europa

El alprazolam, cuando se administra a partir del sistema de perlas de liberación controlada de Xanax XR®, da una concentración máxima inicial de alprazolam en sangre aproximadamente 10 horas después de la dosificación, con una concentración descendiente en sangre posteriormente, requiriendo una segunda dosis para mantener los niveles terapéuticos en sangre (Evans, R. L. *Id.*). Este máximo y mínimo ocurren dos veces durante un período de 24 horas, debido al régimen de dosificación de dos veces al día. Los fenómenos de máximo y mínimo producidos por las formas de dosificación conocidas es un inconveniente, ya que dicho perfil de suministro resulta en una concentración máxima que es mayor que la terapéuticamente necesaria, y una concentración mínima que es menor que la necesaria para proveer un beneficio terapéutico. Además, el patrón de suministro de máximo y mínimo provisto por las formas de dosificación conocidas, resulta en efectos no deseables, tal como sedación por la medicación excesiva a la concentración máxima, y beneficio terapéutico reducido conforme la concentración disminuye abajo de niveles eficaces al mínimo.

Dichos máximos y mínimos son particularmente no deseables para el alprazolam, que demuestra una curva excesiva de respuesta a la dosis

para dosis crecientes de alprazolam respecto a medidas que indican sedación, deterioro de la memoria y potencial de abuso. El resultado de sedación y deterioro motor deteriorado en el anciano, es un asunto particular con el alprazolam

5 Se conocen en la técnica formas de dosificación para la liberación controlada de agentes farmacéuticos. Por ejemplo, dispositivos en los cuales una composición de fármaco se suministra como una lechada, suspensión o solución desde un orificio de salida pequeño por la acción de una capa expandible, se describen en las patentes de E U.A. Nos. 5,633,011; 10 5,190,765; 5,252,338, 5,620,705; 4,931,285; 5,006,346; 5,024,842; y 5,160,743. Dispositivos típicos incluyen una capa de empuje expandible y una capa de fármaco rodeada por una membrana semipermeable. En ciertos casos, la capa de fármaco se provee con un sub-recubrimiento que retrasa la liberación de la composición de fármaco hacia el ambiente de uso, o que 15 forma un recubrimiento unido en conjunto con la membrana semipermeable. Dispositivos en los cuales una composición de fármaco se suministra en un estado seco desde un gran orificio de salida por la acción de una capa expandible, se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 4,892,778, 4,915,949 y 4,940,465.

20 Continúa habiendo la necesidad de una forma de dosificación efectiva que provea una liberación controlada de alprazolam durante un período suficiente que permita una dosificación de una vez al día para proveer

terapia efectiva y una reducción en efectos secundarios no deseables asociados con la dosificación de alprazolam.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

En un aspecto, la presente invención provee una forma de dosificación para el suministro de alprazolam. La forma de dosificación de la presente invención se diseña de preferencia para ser una forma de dosificación de una vez al día, y para proveer manejo continuo de trastornos del sistema nervioso central a través del suministro de cantidades terapéuticamente efectivas de alprazolam durante 24 horas

En un aspecto, la invención incluye una forma de dosificación que comprende una dosis de alprazolam, la forma de dosificación teniendo un régimen de disolución en donde entre 25% y 60% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso. En una modalidad, la forma de dosificación provee un régimen de disolución en donde entre 35% y 55% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

En otra modalidad, la dosificación es efectiva para proveer un régimen de disolución en donde menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

En otra modalidad, la forma de dosificación es efectiva para proveer un régimen de disolución en donde entre 30% y 80% de la dosis es

liberada 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso. En una modalidad alternativa, la forma de dosificación provee un régimen de disolución en donde entre 40% y 70% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

- 5 En una modalidad, la forma de dosificación es una forma de dosificación osmótica. Dicha forma de dosificación osmótica, en una modalidad, comprende (i) una capa de empuje; (ii) capa de fármaco que comprende alprazolam; (iii) una pared semipermeable provista alrededor de la capa de empuje y la capa de fármaco; y (iv) una salida. En forma alternativa,
- 10 la forma de dosificación osmótica comprende (i) una pared semipermeable provista alrededor de una formulación osmótica que comprende una formulación de alprazolam, un osmoagente y un osmopolímero; y (ii) una salida

- La forma de dosificación, en una modalidad, provee una dosis
- 15 diaria total entre 0.25-25 mg. En otra modalidad, la forma de dosificación provee una dosis diaria total entre 0.5 y 6 mg.

- En otro aspecto, la invención provee una forma de dosificación que comprende una dosis de alprazolam, en donde la forma de dosificación es efectiva para proveer un perfil de liberación *in vitro*, en donde (i) menos de
- 20 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso; (ii) entre 25% y 65% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso; y (iii) más de 85% de las dosis es liberada 24 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

En otro aspecto, se provee una forma de dosificación para el suministro de alprazolam, en donde la forma de dosificación está configurada para liberar por lo menos aproximadamente 10%, más preferiblemente 15%, de la dosis 16 horas, más preferiblemente 14 horas, después de la exposición a un ambiente acuoso.

En otro aspecto, la invención provee una forma de dosificación para el suministro de alprazolam, la forma de dosificación comprendiendo una dosis de alprazolam, y estando configurada para liberar por lo menos aproximadamente 25% de la dosis 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso. En forma alternativa, la forma de dosificación está diseñada para liberar por lo menos aproximadamente 30% de la dosis 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

En otro aspecto, la invención incluye una forma de dosificación que comprende alprazolam, en donde la forma de dosificación provee una cantidad acumulativa de fármaco liberado *in vivo* entre 25% y 60% a 10 horas, en forma alternativa 12 horas, después del suministro oral

En una modalidad, la forma de dosificación provee un perfil de liberación *in vivo*, en donde entre 35% y 55% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso, es decir, después de la ingestión oral. En otra modalidad, la forma de dosificación es efectiva para proveer un perfil de liberación, en donde menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso. En otra modalidad, la forma de dosificación es efectiva para proveer una cantidad

acumulativa de fármaco liberado *in vivo* entre 30% y 80% de la dosis total, 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso. En una modalidad alternativa, la forma de dosificación provee un perfil de liberación en donde entre 40% y 70% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

En otro aspecto, la invención provee una forma de dosificación que comprende alprazolam, en donde la forma de dosificación provee una concentración máxima alcanzada de alprazolam en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) más de aproximadamente 14 horas después de la administración. En una modalidad, la $C_{m\acute{a}x}$ ocurre más de 16 horas después de la administración.

En otro aspecto, la invención provee una forma de dosificación que comprende alprazolam, en donde la forma de dosificación provee un área bajo la curva normalizada a la dosis (normalizada a una dosis de 1 mg) menor de aproximadamente 110 ng·hr/mL·mg. En una modalidad, el área bajo la curva normalizada a la dosis, es mayor de 70 ng·hr/mL·mg, y menor de aproximadamente 110 ng·hr/mL·mg.

En otros aspectos, la invención contempla métodos de administración de alprazolam a un sujeto humano, administrando la forma de dosificación descrita anteriormente.

La invención contempla también un método para tratar una condición sensible a alprazolam, administrando una forma de dosificación efectiva que provee un área bajo la curva normalizada a la dosis menor de aproximadamente 110 ng·hr/mL·mg.

La invención contempla también un método para reducir efectos secundarios asociados con el suministro oral de alprazolam cuando se administra a partir de una formulación de dosificación de liberación inmediata. En una modalidad, la sedación causada por el alprazolam es reducida por cuando menos dos veces respecto a la forma de dosificación de liberación inmediata, cuando la sedación se mide usando una prueba convencional, tal como se describe más adelante.

Estos y otros objetivos y características de la invención, se apreciarán más plenamente cuando se lea la siguiente descripción detalla de la invención en conjunto con los dibujos acompañantes.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras se exponen para ilustrar varias modalidades de la invención. Figuras que incluyen representaciones de una o más formas de dosificación se proveen para propósitos ilustrativos, no están dibujadas necesariamente a escala, y no significa que limiten el alcance de la presente invención.

Las figuras 1A-1B muestran la cantidad promedio de fármaco liberado por hora, en mg/hr (figura 1A), y la cantidad acumulativa normalizada de fármaco liberado como un por ciento de la cantidad total de fármaco (figura 1B), como una función de tiempo, en horas, para un ejemplo de forma de dosificación,

las figuras 2A-2C muestran los regímenes de disolución *in vitro* en un medio de liberación que simula fluido gástrico artificial (AGF, figura 2A, figura 2C cuadrados) y fluido intestinal artificial (AIF, figura 2B, figura 2C triángulos) de alprazolam, a partir de una forma de dosificación que
5 comprende 2 mg de alprazolam;

las figuras 3A-3C son gráficas que muestran la cantidad de alprazolam liberado *in vitro* (reportada como por ciento de la dosis total liberada en cada punto de tiempo) a partir de formas de dosificación que comprenden 0.5 mg (diamantes) ó 2 mg (cuadrados) de alprazolam, como una
10 función de tiempo, en horas, con la cantidad liberada en cada tiempo más y menos 15% (figura 3A), 12% (figura 3B) y 10% (figura 3C) mostrada en líneas punteadas;

las figuras 4A-4B son ilustraciones esquemáticas de ejemplos de formas de dosificación para el suministro de alprazolam, la figura 4A
15 mostrando una forma de dosificación en vista recortada, y la figura 4B mostrando una forma de dosificación de bicapa en vista en sección transversal;

las figuras 5A-5C muestran perfiles de liberación de alprazolam como una función de tiempo a partir de una forma de dosificación preparada
20 sin cloruro de sodio (figura 5A; cuadrados figura 5C), y con cloruro de sodio a 20% (figura 5B, triángulos figura 5C) en la capa de fármaco de la forma de dosificación;

las figuras 6A-6C muestran perfiles del régimen de disolución de alprazolam como una función de tiempo a partir de formas de dosificación preparadas con cloruro de sodio a 20% (figura 6A; cuadrados figura 6C) y con cloruro de sodio a 30% (figura 6B, triángulos figura 6C) en la capa de fármaco

5 de la forma de dosificación;

la figura 7 es una gráfica de concentración de alprazolam en plasma, en ng/mL, como una función de tiempo después de una dosis individual de una forma de dosificación de liberación lenta a dosificaciones de 1 mg (diamantes), 2x1 mg (cuadrados) y 3x1 mg (triángulos), y después de

10 una dosis individual de controles comparativos de (i) liberación controlada rápida (2x1 mg, símbolos x) y (ii) liberación inmediata (2 mg; símbolos *);

la figura 8 es una gráfica de barras que muestra el valor monetario, en dólares, atribuido por sujetos de prueba que reciben una dosis adicional de fármaco de cada una de las formulaciones de prueba en los

15 tratamientos A-F que corresponden, respectivamente, a placebo (tratamiento A), forma de dosificación de liberación lenta a dosificaciones de 1 mg (tratamiento B), 2x1 mg (tratamiento C) y 3x1 mg (tratamiento D), liberación controlada rápida (2x1 mg, tratamiento E) y liberación inmediata (2 mg, tratamiento F);

20 la figura 9 es una evaluación del potencial para deterioro psicomotor que resulta de cada forma de dosificación usando una evaluación de determinación de la posición manual de por ciento de tiempo medio sobre el camino como una función de tiempo, en horas, después de la

administración de un placebo (diamantes), formas de dosificación de liberación lenta (1 mg, cuadrados; 2x1 mg, triángulos; 3x1 mg, círculos), forma de dosificación de liberación inmediata (triángulos invertidos, control comparativo) o forma de dosificación de liberación rápida (símbolos *, 2x1 mg, control comparativo);

las figuras 10A-10C son gráficas de una evaluación del potencial de sedación usando la escala de benzodiazepina de la Tufts University (figura 10A), evaluación mental – sedación de Cole/ARCI (figura 10B) y evaluación motora - sedación de Cole/ARCI (figura 10C) en sujetos después de los tratamientos A-F que corresponden, respectivamente, a placebo (tratamiento A, diamantes), forma de dosificación de liberación lenta a dosificaciones de 1 mg (tratamiento B, cuadrados), 2x1 mg (tratamiento C, triángulos) y 3x1 mg (tratamiento D, círculos), liberación controlada rápida (2x1 mg, tratamiento E, símbolos *) y liberación inmediata (2 mg, tratamiento F, triángulos invertidos),

las figuras 11A-11B son gráficas de concentración de alprazolam en plasma, en ng/mL, como una función de tiempo, en horas, en el día 1 (figura 11A) y en el día 6 (figura 11B) de un tratamiento *in vivo* por 6 días con una forma de dosificación de alprazolam de liberación inmediata (tableta de 1mg) tomada oralmente cada 8 horas por el período de prueba de 6 días (diamantes, tratamiento 1), o con formas de dosificación de alprazolam de liberación lenta de 3x1 mg tomadas oralmente una vez al día por el período de 6 días (cuadrados, tratamiento 2), y

las figuras 12A-12C muestran los resultados de evaluaciones cognitivas computarizadas de Cognitive Drug Research's (CDR) después de la administración de alprazolam a partir de una forma de dosificación de liberación inmediata (tratamiento 1, 1 mg tomado oralmente cada 8 horas por el período de prueba de 6 días, cuadrados), a partir de una forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta (tratamiento 2, forma de dosificación de 3x1 mg, tomada oralmente una vez al día por 6 días; triángulos), y con una forma de dosificación de alprazolam placebo de liberación lenta (tratamiento 3; círculos), para una prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST) (figura 12A), una prueba de determinación de la posición (distancia promedio del objetivo, figura 12B), y una agudeza auto-valorada (figura 12C) en los días 1, 4 y 6 de la prueba.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

i. Definiciones

Por "forma de dosificación", se entiende una composición o dispositivo farmacéutico que comprende un agente farmacéutico activo, tal como alprazolam, la composición o el dispositivo conteniendo opcionalmente ingredientes inactivos, es decir, excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes tensioactivos, desintegradores, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes

20

osmóticos, colorantes, plastificadores, recubrimientos, y similares, que se usan para fabricar y suministrar agentes farmacéuticos activos.

Por "agente activo", "fármaco" o "compuesto", se entiende un agente, fármaco o compuesto que tiene las características del alprazolam.

5 La referencia a "alprazolam", incluye la forma de base libre del fármaco y sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables" o "sales farmacéuticamente aceptables", significan aquellas sales en las cuales el anión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad farmacológica de la sal y, como tales, son los equivalentes farmacológicos de las bases del compuesto alprazolam. Ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables que son útiles para los propósitos de formación de sales incluyen, pero no están limitados a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, cítrico, acético, benzoico, mandélico, fosfórico, nítrico, mícico, isetiónico, palmítico, y otros.

15 Por "liberación sostenida", se entiende liberación continua predeterminada de agente activo al ambiente durante un período prolongado.

Las expresiones "salida", "orificio de salida", "orificio de suministro" u "orificio de suministro de fármaco", y otras expresiones similares, como pueden usarse en la presente, incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste de un pasaje, una abertura, un orificio y un agujero. La expresión incluye también un orificio que se forma o que puede formarse de una sustancia o polímero que se erosiona, se disuelve o se lixivía de la pared exterior, para formar de esta manera un orificio de salida

Un "régimen de disolución", se refiere a la cantidad de fármaco liberado *in vitro* desde una forma de dosificación por unidad de tiempo en un medio de liberación. Se llevaron a cabo regímenes de disolución *in vitro* en los estudios descritos en la presente, en formas de dosificación colocadas en soportes de muestras de serpentín metálico unidas a un catalogador de baño tipo VII de la USP en un baño de agua a temperatura constante a 37°C. Se inyectaron alícuotas de las soluciones del régimen de liberación en un sistema cromatográfico, para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante cada intervalo de realización de pruebas.

Los términos "prueba de régimen de liberación *in vitro*" o "prueba de disolución *in vitro*", se refieren a una prueba estandarizada para la determinación de la cantidad de fármaco liberado de una forma de dosificación por unidad de tiempo. Por ejemplo, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación controlada oralmente administrable, la prueba del régimen de liberación puede llevarse a cabo usando un aparato de liberación de intervalo tipo 7 de la USP. Se entiende que reactivos de calidad equivalente pueden sustituirse en dicha prueba, de acuerdo con procedimientos generalmente aceptados.

Un "régimen de liberación" o "régimen de suministro" de fármaco, se refiere a la cantidad de fármaco liberado *in vivo* desde una forma de dosificación o suministrado por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos de fármaco liberado por hora (mg/hr) *in vivo*

Para claridad y conveniencia en la presente, se usa la convención de designar el tiempo de la administración de fármaco como cero horas ($t = 0$ horas), y horas después de la administración en unidades de tiempo adecuadas, por ejemplo, $t = 30$ minutos, o $t = 2$ horas, etc.

5 Como se usa en la presente, a menos que se especifique de otra manera, un régimen de liberación de fármaco obtenido en un tiempo especificado "después de la administración", se refiere al régimen de liberación obtenido en el tiempo especificado después del suministro *in vivo* de la forma de dosificación. El tiempo en el cual un porcentaje especificado
10 del fármaco dentro de una forma de dosificación ha sido liberado, puede ser referido como el valor " T_x ", en donde "x" es el por ciento de fármaco que ha sido liberado. Por ejemplo, mediciones de referencia usadas comúnmente para evaluar la liberación de fármaco de formas de dosificación, son el tiempo al cual 70% de fármaco dentro de la forma de dosificación ha sido liberado, y
15 el tiempo al cual 90% del fármaco dentro de la forma de dosificación ha sido liberado. Estas mediciones son referidas como el " T_{70} " y el " T_{90} " para la forma de dosificación.

Una "forma de dosificación de liberación inmediata" se refiere a una forma de dosificación que libera fármaco sustancialmente por completo
20 dentro de un período corto después de la administración, es decir, en general dentro de unos cuantos minutos a aproximadamente 1 hora

Por "forma de dosificación de liberación sostenida" o "forma de dosificación de liberación controlada", se entiende una forma de dosificación

que libera fármaco sustancialmente en forma continua por varias horas, típicamente por un período de por lo menos aproximadamente 10 a 20 horas, y de preferencia 15 a 18 horas.

El término "régimen de liberación uniforme", indica un régimen de liberación por hora promedio que varía positivamente o negativamente por no más de aproximadamente 30%, de preferencia no más de aproximadamente 25%, y más preferiblemente no más de 10%, del régimen de liberación por hora promedio anterior o subsiguiente, determinado mediante cualquier prueba de régimen de liberación adecuada. Por ejemplo, en donde la forma de dosificación es una cápsula o tableta de liberación controlada oralmente administrable, el desempeño del régimen de liberación de la forma de dosificación puede evaluarse usando un aparato de liberación de intervalo tipo 7 de la USP, en donde la liberación acumulativa está entre aproximadamente 25% y aproximadamente 75%.

Por "período prolongado", se entiende un período continuo de por lo menos aproximadamente 4 horas, de preferencia 6 a 8 horas o más y, más preferiblemente, 10 horas o más. Por ejemplo, los ejemplos de la forma de dosificación osmótica descritos en la presente, comienzan en general liberando alprazolam a un régimen de liberación uniforme dentro de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas después de la administración y el régimen de liberación uniforme, como se definió anteriormente, continúa por un período prolongado de aproximadamente 25% o hasta que por lo menos aproximadamente 75% y de preferencia por lo menos

aproximadamente 85% del fármaco sea liberado de la forma de dosificación. La liberación de alprazolam continúa después por varias horas más, aunque el régimen de liberación es generalmente retardado un poco del régimen de liberación uniforme.

5 Por "C" se entiende la concentración de fármaco en el plasma de un sujeto, expresada en general como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro. Por conveniencia, esta concentración puede ser referida como "concentración de fármaco en plasma" o "concentración en plasma" en la presente, que se pretende incluya la
10 concentración de fármaco medida en cualquier tejido o fluido corporal adecuado. La concentración de fármaco en plasma en cualquier tiempo después de la administración del fármaco es referida como C_{tiempo} , como en C_{9h} o C_{24h} , etc. El término $C_{\text{máx}}$ se refiere a la concentración máxima alcanzada de fármaco en plasma después de la administración de una dosis
15 de fármaco, y se monitorea típicamente después de la administración de una primera dosis y/o un régimen de dosificación de estado no estable no continuo. " $T_{\text{máx}}$ " se refiere al tiempo al cual se logra la concentración máxima alcanzada de fármaco en plasma.

 Por "estado estable", se entiende un patrón de concentración en
20 plasma contra el tiempo después de la administración continua de una dosis constante, en donde los máximos de concentración en plasma y los mínimos de concentración en plasma son esencialmente idénticos dentro de cada intervalo de dosificación.

Los expertos en la técnica aprecian que las concentraciones de fármaco en plasma obtenidas en sujetos individuales variarán, debido a la variabilidad entre los pacientes en los muchos parámetros que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Por esta razón, a menos que se indique de otra manera, los valores medios obtenidos de los grupos de sujetos se usan en la presente con el propósito de comparar datos de concentración de fármaco en plasma, y para analizar relaciones entre pruebas del régimen de liberación de la forma de dosificación *in vitro* y concentraciones de fármaco en plasma *in vivo*.

10

II. Composiciones de la forma de dosificación y perfil de liberación *in vitro*

En un primer aspecto, la presente invención provee una forma de dosificación que comprende una dosis deseada de alprazolam, en donde la forma de dosificación provee un perfil específico de liberación de alprazolam que se discutirá y se ilustrará a continuación. En general, la forma de dosificación suministra alprazolam durante un período extendido tal, que es posible la administración del fármaco una vez al día. La forma de dosificación suministra también al alprazolam en una forma que resulta en relativamente menos efectos secundarios, y/o efectos secundarios reducidos, como se ilustrará en los datos presentados a continuación.

A. Regímenes de disolución de ejemplos de formas de dosificación

Se preparó un ejemplo de forma de dosificación que contiene 2 mg de alprazolam, como se describe en el ejemplo 1. En resumen, la forma de dosificación comprendía una capa de fármaco y una capa de empuje, rodeadas por una membrana semipermeable. La liberación de fármaco se provee mediante una salida que penetra la membrana semipermeable en la capa de fármaco. La liberación *in vitro* de alprazolam de las formas de dosificación, se determinó como se describe en el ejemplo 1 y como se muestra en las figuras 1A-1B.

La figura 1A muestra la cantidad promedio de fármaco liberado por hora, en mg/hr, como una función de tiempo. La figura 1B presenta los datos como cantidad acumulativa normalizada de fármaco liberado como un porcentaje de la cantidad de fármaco total como una función de tiempo, en horas. 4 horas después de la exposición al ambiente acuoso *in vitro*, se liberaron aproximadamente 0.08 mg o aproximadamente 4% de la dosis. 10 horas después de la exposición al ambiente acuoso *in vitro*, se liberó aproximadamente 40% de la dosis total de la forma de dosificación, y a 12 horas después se liberó aproximadamente 50% de la dosis total. 16 horas después de la exposición al ambiente acuoso, se liberó menos de 70% de la dosis total, dejando 30% de la dosis para suministro en el marco de tiempo entre 16 a 24 horas. 90% de la dosis total se liberó 20-6 horas después de la exposición al medio de liberación acuoso, y el régimen de liberación promedio

fue de 0.102 mg/hr, calculado usando el método iterativo descrito en el ejemplo 1.

En otro estudio, se prepararon formas de dosificación que comprendían 2 mg de alprazolam como se describe en el ejemplo 2. Se determinó la liberación de alprazolam de las formas de dosificación en el medio que simulaba fluido gástrico artificial (AGF, pH 1.2) y en fluido intestinal artificial (AFI, pH 6.8), y los resultados se muestran en las figuras 2A-2C.

Las figuras 2A-2B muestran el régimen de liberación promedio en mg/hr de alprazolam de las formas de dosificación en fluido gástrico artificial (figura 2A) y en fluido intestinal artificial (figura 2B). La liberación de alprazolam no fue afectada por el pH del medio de liberación, en donde las formas de dosificación liberaron 90% de la dosis total (T_{90}) a 19.5 horas en fluido gástrico artificial (figura 2A) y a 19.1 horas en fluido intestinal artificial (figura 2B). El régimen de liberación promedio en cada fluido fue de 0.106 mg/hr y 0.104 mg/hr (calculado usando el método iterativo descrito en el ejemplo 1), respectivamente.

La figura 2C muestra el porcentaje de la dosis total de alprazolam (2 mg) liberada durante un período de 24 horas. La presentación de los datos en este formato muestra también que la liberación de alprazolam no fue afectada por el pH del medio de liberación, en donde las formas de dosificación tenían perfiles de liberación casi idénticos si se colocaban en fluido gástrico artificial (cuadrados) o en fluido intestinal artificial (triángulos). 2 horas después de la exposición al medio de liberación acuoso, menos de

10%, y más específicamente sólo aproximadamente 1% de la dosis de fármaco total, fue liberado. 4 horas después de la exposición al medio de liberación acuoso, se liberó menos de 10%, y más específicamente aproximadamente 8%, de la dosis de fármaco total. Aproximadamente 35% de la dosis de fármaco se liberó después de 10 horas de exposición al medio acuoso, y aproximadamente 45% se liberó después de 12 horas de exposición al medio acuoso

Se prepararon formas de dosificación adicionales que comprendían 0.5 mg de alprazolam y 2 mg de alprazolam, como se describe en el ejemplo 3. Se determinó la liberación del fármaco, y los resultados se presentan en las figuras 3A-3C. La figura 3A muestra la cantidad de fármaco liberado *in vitro* (reportada como por ciento de la dosis total liberada en cada punto de tiempo) de las formas de dosificación de 0.5 mg (diamantes) y 2 mg (cuadrados). Las líneas punteadas en dicha figura corresponden a la cantidad de alprazolam liberado en cada tiempo (promediada para las formas de dosificación de 0.5 mg y 2 mg) más y menos 15%. 2 horas después de la exposición al medio de liberación acuoso, se liberó aproximadamente 2% de la dosis de fármaco total. 10 horas después de la exposición al medio de liberación acuoso, se liberó aproximadamente 42-46% de la dosis de fármaco total. 12 horas después de la exposición al medio de liberación acuoso, se liberó entre aproximadamente 52-57% de la dosis de fármaco total. Más generalmente, una forma de dosificación efectiva que provee un perfil de liberación *in vitro*, en donde más de aproximadamente 25% de la dosis total y

menos de aproximadamente 60% de la dosis de fármaco total, es decir, entre 25-60%, es liberada según la lectura del punto de tiempo de 10 horas en una prueba de régimen de liberación *in vitro*, promediada para por lo menos aproximadamente 5 formas de dosificación, la prueba de liberación llevada a

5 cabo de acuerdo con el protocolo para un aparato tipo VII de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). En otra modalidad general, se contempla una forma de dosificación efectiva que provee un perfil de liberación *in vitro*, en donde más de aproximadamente 30% de la dosis total, y menos de ,

10 es liberada 10 horas después del inicio de una prueba del régimen de liberación *in vitro*.

En otra modalidad general, se contempla una forma de dosificación efectiva que provee un perfil de disolución, en donde más de aproximadamente 35% de la dosis total, y menos de aproximadamente 55%

15 de la dosis de fármaco total, es decir, entre 35-55%, es liberada en la lectura del punto de tiempo de 10 horas en una prueba del régimen de liberación *in vitro*. Esta modalidad se muestra en la figura 3B, en donde los datos de liberación para las formas de dosificación de 0.5 y 2 mg se muestran con líneas punteadas que representan más y menos 12% de la cantidad

20 promediada de fármaco liberado en cada punto de tiempo para las dos formas de dosificación. Se contemplan en la presente formas de dosificación capaces de proveer un perfil de liberación limitado por las líneas punteadas en la figura 3B. Más específicamente, se provee una forma de dosificación que libera más

de 35% y menos de 55% de la dosis de fármaco total 10 horas después del contacto con un medio acuoso. Más preferiblemente, se provee una forma de dosificación que libera más de 40% y menos de 50% de la dosis de fármaco total 10 horas después del contacto con un medio acuoso.

5 La figura 3C muestra otra modalidad en donde se muestra la cantidad acumulativa de alprazolam liberado como una función de tiempo para las formas de dosificación de 0.5 y 2 mg, en donde las líneas punteadas representan más y menos 10% de la cantidad promediada de fármaco liberado en cada punto de tiempo. Se contemplan en la presente formas de
10 dosificación capaces de proveer un régimen de disolución limitado por las líneas punteadas en la figura 3C. Más específicamente, se provee una forma de dosificación que libera por lo menos aproximadamente 40% y menos de 50% de la dosis de fármaco total 10 horas después del contacto con un medio acuoso. Más preferiblemente, se provee una forma de dosificación que libera
15 por lo menos aproximadamente 40% y menos de 46% de la dosis de fármaco total 10 horas después del contacto con un medio acuoso.

Los datos de las figuras 1-3 ilustran que la forma de dosificación es efectiva para proveer el perfil de liberación deseado esencialmente en forma independiente del ambiente externo. El perfil de disolución de la forma
20 de dosificación fue sustancialmente constante sin importar el medio de liberación, como es evidente de los datos de las figuras 1-3, en donde el pH del medio de liberación externo se hizo variar. De esta manera, la forma de dosificación provee un perfil de liberación *in vivo* esencialmente igual al perfil

del régimen de disolución. Por consiguiente, en otro aspecto, se contempla una forma de dosificación que provee un perfil de liberación en donde entre 25-60% de la dosis total es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso, por ejemplo, después de la ingestión oral de la forma de dosificación. En una modalidad, la forma de dosificación libera alprazolam a un régimen suficiente para lograr entre 35-55% de la dosis 10 horas después del suministro. En forma alternativa, la forma de dosificación libera entre 30-80% de la dosis 12 horas después del suministro oral.

10 **B. Ejemplos de formas de dosificación**

La forma de dosificación de la presente invención puede configurarse y formularse de acuerdo a cualquier diseño que suministre una dosis deseada de alprazolam de acuerdo a los perfiles de liberación ejemplificados en las figuras 1 a 3. Típicamente, la forma de dosificación es oralmente administrable, y está dimensionada y configurada como una cápsula o tableta convencional. Pueden fabricarse formas de dosificación oralmente administrables de acuerdo a uno de varios procedimientos distintos. Por ejemplo, la forma de dosificación puede fabricarse como un sistema de difusión, tal como un dispositivo de depósito o dispositivo de matriz, un sistema de disolución, tales como sistemas de disolución encapsulados (incluyendo, por ejemplo, "píldoras temporales diminutas", y perlas) y sistemas de disolución de matriz, o sistemas de combinación de difusión/disolución y sistemas de resina de intercambio iónico, como se describe en *Remington's*

Pharmaceutical Sciences, 1990 ed., pp. 1682-1685. En una modalidad preferida, la forma de dosificación es una forma de dosificación oralmente administrable y osmóticamente dirigida, como se describirá ahora.

Las formas de dosificación osmóticas, en general, usan presión
5 osmótica que genera una fuerza directriz para incluir fluido en un compartimiento formado, por lo menos en parte, por una pared semipermeable que permite difusión libre de fluido pero no fármaco o agentes osmóticos, si están presentes. Una ventaja para los sistemas osmóticos, es que su operación es independiente del pH, como se ilustró anteriormente con
10 respecto a las figuras 2A-2C, y continúa de esta manera al régimen osmóticamente determinado a lo largo de un período extendido, incluso conforme la forma de dosificación transita el tracto gastrointestinal y encuentra microambientes diferentes que tienen valores de pH significativamente diferentes. Una revisión de dichas formas de dosificación se encuentra en
15 Santus y Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", *Journal of Controlled Release*, 35: 1-21 (1995). Formas de dosificación osmóticas se describen también en detalle en las siguientes patentes de E.U.A., cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente como referencia: Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,995,631, 4,008,719; 4,111,202;
20 4,160,020; 4,327,725; 4,519,801; 4,578,075; 4,681,583, 5,019,397; y 5,156,850

En resumen, una forma de dosificación osmótica 10 puede ser de la configuración mostrada en la figura 4A. La forma de dosificación 10,

mostrada en una vista recortada, es referida también como una bomba osmótica elemental, y comprende una pared semipermeable 12 que rodea y encierra un compartimiento interno 14. El compartimiento interno contiene una capa de componente individual referida en la presente como una capa de fármaco 16, que comprende al alprazolam 18 en una mezcla con excipientes seleccionados. Los excipientes están adaptados para proveer un gradiente de actividad osmótica para atraer fluido desde un ambiente externo a través de la pared 12, y para formar una formulación de alprazolam suministrable tras la inclusión de fluido. Los excipientes pueden incluir un agente de suspensión adecuado, referido también en la presente como vehículo de fármaco 20, un aglutinante 22, un lubricante 24, y un agente osmóticamente activo referido como un osmoagente 26. Se proveen a continuación ejemplos de materiales para cada uno de estos componentes.

La pared semipermeable 12 de la forma de dosificación osmótica es permeable al paso de un fluido externo, tal como agua y fluidos biológicos, pero es sustancialmente impermeable al paso de componentes en el compartimiento interno. Los materiales útiles para formar la pared son esencialmente no erosionables, y son sustancialmente insolubles en fluidos biológicos durante la vida de la forma de dosificación. Polímeros representativos que forman la pared semipermeable incluyen homopolímeros y copolímeros tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa. Pueden mezclarse agentes reguladores de flujo con el material que forma la pared para modular la permeabilidad de la pared a

fluidos. Por ejemplo, los agentes que producen un incremento notable en permeabilidad a fluidos tales como agua, son con frecuencia esencialmente hidrofílicos, mientras que los que producen una disminución notable de permeabilidad al agua, son esencialmente hidrofóbicos. Ejemplos de agentes reguladores de flujo, incluyen alcoholes polihídricos, polialquilenglicoles, polialquilendioles, poliésteres de alquilenglicoles, y similares.

En operación, el gradiente osmótico a través de la pared debido a la presencia de agentes osmóticamente activos, hace que el fluido gástrico sea incluido a través de la pared, hinchamiento de la capa de fármaco, y formación de una formulación de alprazolam suministrable (por ejemplo, una solución, suspensión, lechada u otra composición fluida) dentro del compartimiento interno. La formulación de alprazolam suministrable es liberada a través de una salida conforme el fluido continúa entrando al compartimiento interno. Aún cuando la formulación de fármaco sea liberada de la forma de dosificación, el fluido continúa siendo extraído en el compartimiento interno, dirigiendo de esta manera la liberación continua. De esta forma, el alprazolam es liberado en una forma sostenida y continua durante un período extendido.

La figura 4B muestra una ilustración esquemática de otro ejemplo de forma de dosificación osmótica. La forma de dosificación 30, mostrada en sección transversal, tiene una pared semipermeable 32 que define un compartimiento interno 34. El compartimiento interno 34 contiene un núcleo comprimido de dos capas que tiene una capa de fármaco 36 y una

capa de empuje 38. Como se describirá a continuación, la capa de empuje 38 es una composición de desplazamiento que está posicionada dentro de la forma de dosificación, de modo que conforme la capa de empuje se expande durante el uso, los materiales que forman la capa de fármaco son expulsados de la forma de dosificación mediante uno o más orificios de salida, tales como las salidas 40, 42. La capa de empuje puede estar posicionada en disposición estratificada de contacto con la capa de fármaco, como se ilustra en la figura 4B, o puede tener una o más capas intermedias que separan la capa de empuje y la capa de fármaco.

10 La capa de fármaco 36 comprende alprazolam en una mezcla con excipientes seleccionados, tales como los que se discutieron anteriormente con relación a la figura 4A. En las formas de dosificación preparadas para los estudios discutidos con respecto a las figuras 1 a 3, la capa de fármaco comprendía alprazolam, un óxido de poli(etileno) como
15 vehículo, cloruro de sodio como un osmoagente, hidroxipropilmetilcelulosa como un aglutinante, y estearato de magnesio como un lubricante (véase los ejemplos 1-2). En una modalidad, se contempla una forma de dosificación que tiene una capa de fármaco que excluye formulaciones que consisten de dos grados de viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra modalidad, se
20 contempla una forma de dosificación que tiene una capa de fármaco que incluye hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad o peso molecular singular.

La capa de empuje 38 comprende componentes osmóticamente activos, tales como uno o más polímeros que incluyen un fluido acuoso o biológico y que se hincha, referido en la presente como un osmopolímero. Los osmopolímeros son polímeros hidrofílicos hinchables que interactúan con agua y fluidos biológicos acuosos, y se hinchan o expanden a un alto grado, exhibiendo típicamente un incremento en volumen de 2 a 50 veces. El osmopolímero puede ser no entrelazado o entrelazado, y en una modalidad preferida, el osmopolímero es por lo menos ligeramente entrelazado para crear una red de polímero que es demasiado grande y enmarañada para salir fácilmente de la forma de dosificación durante el uso. Ejemplos de polímeros que pueden usarse como osmopolímeros se proveen en las referencias citadas anteriormente, que describen formas de dosificación osmóticas en detalle. Un osmopolímero típico es un óxido de poli(alquileo), tal como óxido de poli(etileno), y una poli(carboximetilcelulosa) alcalina, en donde el álcali es sodio, potasio o litio. Otros excipientes tales como un aglutinante, un lubricante, un antioxidante y un colorante, pueden incluirse también en la capa de empuje. En uso, conforme el fluido es incluido a través de la pared semipermeable, los osmopolímeros se hinchan y empujan contra la capa de fármaco para causar la liberación del fármaco desde la forma de dosificación mediante los orificios de salida.

La capa de empuje puede incluir también un componente referido como un aglutinante, el cual es típicamente un polímero de celulosa o vinilo, tal como poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona),

poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona, y similares. La capa de empuje puede incluir también un lubricante, tal como estearato de sodio o estearato de magnesio, y un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Antioxidantes representativos incluyen, pero no están limitados a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 t-butil-4-hidroxianisol e hidroxitolueno butilado.

Un osmoagente puede incorporarse también en la capa de fármaco y/o la capa de empuje de la forma de dosificación osmótica. La presencia del osmoagente establece un gradiente de actividad osmótica a través de la pared semipermeable. Ejemplos de osmoagentes incluyen sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, etc., y azúcares tales como rafinosa, sacarosa, glucosa, lactosa y carbohidratos.

Se llevó a cabo un estudio en apoyo de la invención, en donde el contenido de osmoagente en la capa de fármaco se hizo variar de 0% a 20% a 30%. Se prepararon formas de dosificación que tenían cuatro composiciones como se describe en el ejemplo 4. Dos de las formas de dosificación contenían cloruro de sodio a 20%, difiriendo sólo en el espesor de la membrana semipermeable (véase los ejemplos 4A, 4B). La liberación del alprazolam de las formas de dosificación se determinó *in vitro*, y los resultados se muestran en las figuras 5A-5C y 6A-6C.

Las figuras 5A-5B muestran el régimen de liberación *in vitro* en mg/hr de alprazolam para las formas de dosificación preparadas como se describe en el ejemplo 4A: específicamente, formas de dosificación sin cloruro

de sodio en la capa de fármaco (figura 5A) y con cloruro de sodio a 20% en la capa de fármaco (figura 5B). Los datos de liberación se presentan en la figura 5C, como cantidad acumulativa de liberación de fármaco normalizada a la dosis de fármaco total (es decir, por ciento de fármaco liberado) para la forma de dosificación sin cloruro de sodio en capa de fármaco (cuadrados) y con cloruro de sodio a 20% en la capa de fármaco (triángulos). Ambas formulaciones proveyeron un perfil de liberación, en donde 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso, menos de 60% de la dosis total y más de aproximadamente 25% de la dosis total, fue liberada. Más específicamente, en el intervalo de tiempo que empieza cuando las formas de dosificación se pusieron en contacto con un ambiente acuoso a 10 horas después de dicho contacto, es decir, en el punto de tiempo de 10 horas, las formas de dosificación liberaron aproximadamente 45-48% de la carga de fármaco. En el punto de tiempo de 12 horas, 55-85% de la dosis de fármaco total fue liberada en el medio acuoso. Una comparación de las figuras 5A y 5B sugiere que la presencia de un osmoagente en la capa de fármaco resulta en una forma de dosificación con un régimen de liberación más uniforme, como se evidencia por la pequeña fluctuación en la cantidad de fármaco liberada por hora en el intervalo entre 4 a 16 horas.

Las figuras 6A-6C muestran los perfiles de liberación de formas de dosificación osmóticas preparadas como se describe en el ejemplo 4B, en donde la capa de fármaco se formuló para incluir cloruro de sodio a 20% (figura 6A; figura 6C, cuadrados) o cloruro de sodio a 30% (figura 6B; figura

6C, triángulos). La forma de dosificación con cloruro de sodio a 20%, proveyó un régimen de liberación uniforme, en particular entre el intervalo de 4 a 20 horas después de la exposición a un medio acuoso. Ambas formas de dosificación fueron efectivas para proveer un perfil de liberación en donde,

5 como se observa en la figura 6C, después de la exposición a un ambiente acuoso por aproximadamente 10 horas, menos de 60% de la dosis total y más de aproximadamente 25% de la dosis total. Más específicamente, y con relación específica a los datos para las formas de dosificación de las figuras 6A-6C, en el punto de tiempo de 10 horas, las formas de dosificación liberaron

10 aproximadamente 30-35% de la carga de fármaco. En el punto de tiempo de 12 horas, 39-42% de la dosis total de fármaco fue liberada en el medio acuoso. La liberación lenta sostenida de alprazolam a partir de las formas de dosificación ofrece beneficios clínicos considerables, como se discutirá a continuación.

15 Con relación de nuevo a la figura 4B, la forma de dosificación puede incluir opcionalmente una sobrecubierta 44 para la codificación del color de las formas de dosificación de acuerdo a la dosis. Mientras que la forma de dosificación puede incluir una sobrecubierta para la codificación del color, la sobrecubierta opcional, en una modalidad, no contiene alprazolam.

20 De esta manera, en una modalidad, se provee una forma de dosificación oralmente administrable configurada para suministrar una dosis terapéuticamente efectiva de alprazolam de acuerdo a los perfiles de liberación ilustrados anteriormente, sin la necesidad de una sobrecubierta de

fármaco opcional. En esta modalidad, la forma de dosificación excluye una sobrecubierta que contenga alprazolam. Sin una sobrecubierta que contiene fármaco, la forma de dosificación no provee una liberación inmediata de fármaco tras la administración en virtud de una cantidad de fármaco contenida

5 sobre la superficie externa de la forma de dosificación.

La preparación de formas de dosificación osmóticas se describe apropiadamente en la técnica (véase, por ejemplo, las patentes de E.U.A. Nos. 3,845,770, 3,916,899; 3,995,631; 4,008,719, 4,111,202; 4,160,020; 4,327,725; 4,519,801; 4,578,075; 4,681,583; 5,019,397; y 5,156,850), y se

10 ilustra en los ejemplos 1 a 3 provistos en la presente.

De lo anterior en estudios de liberación *in vitro*, es evidente que la invención provee una forma de dosificación con un perfil de liberación que permite dosificación de alprazolam una vez al día. Los perfiles de liberación mostrados en las figuras 1-3 y 5-6 proveen una forma de dosificación en

15 donde, (i) menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso; (ii) entre 25% y 60% de la dosis es liberada después de la exposición a un ambiente acuoso por un tiempo de aproximadamente 10 horas; y (iii) más de 85% de la dosis es liberada después de la exposición a un ambiente acuoso por un tiempo de

20 aproximadamente 24 horas. Se pretende que la forma de dosificación provea una concentración en plasma terapéuticamente efectiva por un período prolongado, y de esta manera provea que por lo menos aproximadamente 10%, más preferiblemente 15%, y aún más preferiblemente 20% de la dosis

total de alprazolam, sea liberada en el ambiente externo de uso en tiempos más largos de 16 horas después del suministro, por ejemplo, después de la exposición de la forma de dosificación a un ambiente acuoso. En forma alternativa, la forma de dosificación provee la liberación de por lo menos

5 aproximadamente 15%, más preferiblemente 20%, de la dosis total de alprazolam 14 horas después de la exposición de la forma de dosificación a un ambiente acuoso. En forma alternativa, la forma de dosificación provee la liberación de por lo menos aproximadamente 25%, más preferiblemente 30%, de la dosis total de alprazolam 12 horas después de la exposición de la forma

10 de dosificación a un ambiente acuoso

En otra modalidad, la forma de dosificación está configurada para liberar alprazolam a un régimen que varía entre 2% de la dosis total de alprazolam por hora, a aproximadamente 7% de la dosis total de alprazolam por hora durante el período entre 2 y 20 horas, de preferencia 2 y 16 horas,

15 aún más preferiblemente 2 y 12 horas, después de la exposición a un ambiente acuoso.

III. Caracterización *in vivo* de las formas de dosificación de alprazolam

20 Se llevó a cabo un estudio *in vivo* para evaluar la farmacodinámica de alprazolam suministrado de las formas de dosificación descritas en la presente, respecto a una forma de dosificación de liberación inmediata y a otra forma de dosificación de liberación controlada que tienen un

perfil de liberación diferente del provisto por la presente forma de dosificación. Se prepararon dos formas de dosificación osmóticas, referidas en la presente como una forma de dosificación de liberación lenta y una forma de dosificación de liberación rápida. La composición específica de las formas de dosificación de liberación lenta y rápida se provee en el ejemplo 5A, y en resumen, las formas de dosificación contenían 1 mg de alprazolam y diferían sólo en el espesor de la pared semipermeable. En pruebas de liberación *in vitro*, la forma de dosificación de liberación lenta tuvo un T₉₀ de 20 horas, y la forma de dosificación de liberación rápida tuvo un T₉₀ de 10 horas.

Como se describe en el ejemplo 5B, se enroló a adultos con una historia de abuso de sedantes o tranquilizantes para un estudio de doble ciego de una sola dosis. Cada sujeto enrolado (n = 24) recibió cinco o seis tratamientos, identificados como tratamientos A-F:

Tratamiento A	Placebo (forma de dosificación de liberación lenta ¹ sin alprazolam)
Tratamiento B	Alprazolam de liberación lenta ¹ ; 1 mg
Tratamiento C	Alprazolam de liberación lenta ¹ ; 2x1 mg
Tratamiento D	Alprazolam de liberación lenta ¹ ; 3x1 mg
Tratamiento E	Control comparativo: alprazolam de liberación rápida ² ; 2x1 mg
Tratamiento F	Control comparativo: alprazolam de liberación inmediata ³ ; 2 mg

¹Composición de la forma de dosificación de liberación lenta provista en el ejemplo 5A.

²Composición de la forma de dosificación de liberación rápida provista en el ejemplo 5A

³Alprazolam de liberación inmediata disponible bajo el nombre comercial XANAX®.

5

Los tratamientos estuvieron separados por un período de fracaso, de no menos de 4 días y no más de 21 días.

Se colectaron muestras de plasma predosis y a intervalos definidos, por 30 horas después de la dosificación. La figura 7 muestra la
10 concentración de alprazolam, en ng/mL, durante el período de estudio de 30 horas para la forma de dosificación de liberación lenta a dosificaciones de 1 mg (diamantes), 2x1 mg (cuadrados) y 3x1 mg (triángulos), y para los controles comparativos (i) liberación controlada rápida (símbolos x) y (ii) liberación inmediata (símbolos *).

15 Hubo un incremento proporcional de la dosis en la concentración de alprazolam en plasma, sobre la escala de dosis de 1 a 3 mg. La concentración máxima que resulta de la forma de dosificación de liberación lenta de 3 mg (triángulos), fue menor que la concentración máxima en plasma que resulta de la forma de dosificación convencional de liberación inmediata
20 de 2 mg (símbolos *). Con relación al cuadro 1, se notaron concentraciones máximas a aproximadamente 21 a 23 horas para el sistema de liberación lenta, 15 horas para el sistema de liberación rápida, y dentro de aproximadamente 2 horas para la formulación de liberación inmediata. Los

resultados farmacocinéticos para los tratamientos B-F, se resumen en el cuadro 1.

CUADRO 1

5 **Parámetros farmacocinéticos después de tratamientos con una sola dosis de alprazolam**

10

Parámetro	Tratamiento B (liberación lenta, 1x1 mg)	Tratamiento C (liberación lenta, 2x1 mg)	Tratamiento D (liberación lenta, 3x1 mg)	Tratamiento E (liberación rápida, 2x1 mg)	Tratamiento F (liberación inmediata, 2 mg)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	6.90±1.6	13.3±5.1	18.5±4.1	15.9±3.0	28.9±5.6
$T_{m\acute{a}x}$ (hr)	22.8±3.9	21.4±5.1	23.3±1.5	14.9±4.7	2.29±1.7
$C_{m\acute{a}x}/D$	6.9	6.7	6.2	8.0	14.5
$C_{m\acute{a}x}/T_{m\acute{a}x}$	0.303	0.621	0.794	1.07	12.6
$C_{m\acute{a}x}/T_{m\acute{a}x} \cdot D$	0.303	0.311	0.298	0.535	6.3
AUC (ng*hr/mL)	88.6	167.8	240.9	-	-
AUC D (ng*hr/mL*mg)	88.6	83.9	80.3	-	-

15

Con base en los datos del cuadro 1 y la figura 7, la forma de dosificación de liberación lenta descrita en la presente provee una concentración máxima alcanzada en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) más de 13 horas después de la administración de la forma de dosificación a un sujeto, más preferiblemente más de 14 horas, y aún más preferiblemente más de 16 horas, y todavía más preferiblemente más de 20 horas después de la administración. La forma de dosificación descrita en la presente provee también una relación normalizada a la dosis de concentración máxima alcanzada de alprazolam en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) a tiempo para alcanzar la

20

concentración máxima alcanzada de alprazolam en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) menor de 0.5

La forma de dosificación descrita en la presente puede caracterizarse también por un régimen de liberación que resulta en una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor de dos veces la concentración en plasma a 24 horas (C_{24}), y ocurre más de aproximadamente 13 horas o 16 horas después de la administración. En modalidades preferidas, la forma de dosificación de la presente invención se caracteriza por una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor de dos veces la concentración en plasma a 24 horas (C_{24}), y ocurre más de 18 horas después de la administración. En modalidades particularmente preferidas, la forma de dosificación de la presente invención se caracteriza por una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor de dos veces la concentración en plasma a 24 horas (C_{24}), y ocurre más de 20 horas, de preferencia más de 22 horas, después de la administración.

Como muestra la figura 7, las concentraciones en plasma provistas por la forma de dosificación variarán con la dosis de alprazolam incluida en la forma de dosificación. Se contemplan formas de dosificación que proveen una dosis de alprazolam entre 0.25-25 mg, más preferiblemente 0.5-20 mg. Dichas formas de dosificación se caracterizan por concentraciones en plasma normalizadas a la dosis que varían de 1 ng/mL*mg a 8 ng/mL*mg, siendo más típicas las concentraciones en plasma normalizadas a la dosis que varían de 4 ng/mL*mg a 6 ng/mL*mg. Conforme la dosis de alprazolam aumenta, la forma de dosificación se caracteriza de preferencia por una $C_{m\acute{a}x}$

que aumenta en menos de 10 ng/mL por mg de incremento en la dosis de alprazolam contenida en la forma de dosificación, siendo aún más preferido un incremento en $C_{\text{máx}}$ menor de 8 ng/mL por mg.

El área bajo la curva (AUC) ajustada a la dosis para las formas
5 de dosificación descritas en la presente, varió de aproximadamente 80-87 ng·hr/mL·mg. En una modalidad, la invención provee una forma de dosificación en donde el AUC es menor de 110 ng·hr/mL·mg, más preferiblemente menor de 100 ng·hr/mL·mg. Típicamente, el AUC está entre aproximadamente 70-110 ng·hr/mL·mg, más preferiblemente entre 75-100
10 ng·hr/mL·mg.

La forma de dosificación puede caracterizarse además o en forma alternativa por la liberación controlada de alprazolam a un régimen que provee un cociente de $(C_{\text{máx}}/T_{\text{máx}})/D$, en donde "D" equivale a la dosis de alprazolam. De preferencia, el cociente de $(C_{\text{máx}}/T_{\text{máx}})/D$ provisto por dicha
15 modalidad es de 1.0 o menos, siendo particularmente preferidas las formas de dosificación que proveen un cociente de $(C_{\text{máx}}/T_{\text{máx}})/D$ que es de 0.5 o menos.

Con relación continua al estudio *in vivo* descrito en el ejemplo 5, se evaluaron los efectos farmacodinámicos de los regímenes de tratamiento (tratamientos A-F, véase el cuadro anterior y el ejemplo 5) usando varias
20 evaluaciones del potencial para riesgo de abuso. En una evaluación, se les pidió a los sujetos de prueba que atribuyeran un valor monetario a recibir una dosis adicional del fármaco. El valor monetario provee una clasificación de la probabilidad de que se abuse de la formulación de fármaco. La figura 8

muestra los resultados de esta evaluación, en donde se muestra el valor en dólares atribuido por los sujetos de prueba en cada grupo de tratamiento. Como puede verse, los sujetos dieron el valor monetario más alto a la formulación control de liberación inmediata (tratamiento F). La diferencia entre esta formulación y el placebo (tratamiento A), fue estadísticamente significativa. Sin embargo, no hubo diferencia estadística en el valor monetario entre el placebo (tratamiento A) y las formas de dosificación de liberación lenta descritas en la presente (tratamientos B, C, D; dosificaciones de 1 mg, 2x1 mg y 3x1 mg, respectivamente).

10 Un cuestionario sobre los efectos del fármaco fue completado por los sujetos de prueba para evaluar sus puntos de vista subjetivos sobre la concentración de la formulación de la dosificación en cada grupo de tratamiento, su preferencia por la forma de dosificación, y si la tomarían de nuevo. Los resultados se tabulan en el cuadro 2, en donde los datos

15 recabados en los tratamientos B-F se reportan como una diferencia del tratamiento A.

50
51

CUADRO 2

Resumen del cuestionario sobre los efectos del fármaco (los datos reportados son una estimación de la diferencia (valor p))

5

	Tratamiento B- Tratamiento A	Tratamiento C- Tratamiento A	Tratamiento D- Tratamiento A	Tratamiento E- Tratamiento A	Tratamiento F- Tratamiento A
Concentración	-0.49 (0.913)	-0.75 (0.864)	13.15 (0.003)	11.67 (0.007)	27.92 (<0.001)
Preferencia	-2.69 (0.425)	-4.16 (0.208)	8.04 (0.017)	-1.66 (0.610)	10.16 (0.002)
Tomar de nuevo	-0.23 (0.557)	-10.45 (0.003)	2.54 (0.478)	-1.97 (0.570)	12.64 (<0.001)

Tratamiento A = placebo; tratamiento B = 1 mg, liberación lenta,

10 tratamiento C = 2x1 mg, liberación lenta, tratamiento D = 3x1 mg, liberación lenta; tratamiento E = 2x1 mg, liberación rápida; tratamiento F = 2 mg, liberación inmediata.

Los valores negativos en el cuadro 2 para diferencias de

15 tratamiento comparadas con el placebo (tratamiento A), indican que el tratamiento con una forma de dosificación que contiene alprazolam (tratamiento B-tratamiento A), no tuvo un mayor efecto que el placebo. En todos los casos, los sujetos consideraron que la forma de dosificación de liberación inmediata (tratamiento F) tenía una mayor concentración que el

20 placebo, y que les gustó el efecto provisto por la forma de dosificación de liberación inmediata, por lo que la tomarían de nuevo. En contraste, no hubo diferencia en la concentración y preferencia entre las formas de dosificación de liberación lenta de 1 mg y 2 mg (tratamientos B, C, respectivamente) y el

placebo. De hecho, los sujetos indicaron que evitarían el sistema de liberación lenta de 2 mg (tratamiento C). Una comparación de los tratamientos usando una forma de dosificación que proveyó una dosis de 2 mg, tratamiento C (forma de dosificación de liberación lenta), tratamiento E (forma de dosificación de liberación rápida) y tratamiento F (forma de dosificación de liberación inmediata), muestra que los pacientes encontraron que la forma de dosificación de liberación inmediata tenía una concentración más alta respecto al placebo, y que les gustó más el efecto provisto por la forma de dosificación de liberación inmediata y la tomarían de nuevo. Los pacientes consideraron que una dosis de 2 mg suministrada por la forma de dosificación de liberación rápida, era menos fuerte que la forma de dosificación de liberación inmediata, sin deseo particular de tomarla de nuevo respecto al placebo. Una dosis de 2 mg provista por la forma de dosificación de liberación lenta, fue considerada como no diferente en concentración que el placebo, sin preferencia o deseo particular de tomarla de nuevo. Los datos indican también que la dosis de 1 mg de la forma de dosificación de liberación lenta (tratamiento B) y la dosis de 2 mg de la forma de dosificación de liberación lenta (tratamiento C), proveyeron un sistema que es menos probable que resulte en abuso por el paciente, ya que los usuarios consideraron que estas formas de dosificación están menos concentradas, prefiriéndolas menos y siendo menos probable que las tomaran de nuevo.

Se evaluó el potencial para deterioro psicomotor que resulta de cada forma de dosificación, usando una prueba estandarizada de

determinación de la posición manual en donde los sujetos, en un simulador de cómputo, intentaron mantener un régimen constante y posición lateral estable de un vehículo entre líneas delineadas. Durante la prueba, la computadora capturó cuánto tiempo se alejó el sujeto de la posición lateral, es decir, el tiempo fuera del camino, y qué tan lejos del camino iba el vehículo. Los resultados de desempeño se reportan como un por ciento del valor sobre el camino, y se muestran en la figura 9. En sujetos tratados con un placebo (tratamiento A, diamantes), se observó un por ciento medio sobre el camino de alrededor de 85%. En los sujetos dosificados con alprazolam a partir de las formas de dosificación de liberación lenta (tratamiento B, 1 mg, cuadrados; tratamiento C, 2x1 mg, triángulos, tratamiento D, 3x1 mg, círculos), se observó que los sujetos eran capaces de mantener el vehículo en la posición lateral deseada a mayor porcentaje del tiempo, que los tratados con la forma de dosificación de alprazolam de liberación inmediata (tratamiento F, 2 mg, triángulos invertidos). La dosis más alta de alprazolam (3x1 mg, tratamiento D) suministrada a los sujetos a partir de la forma de dosificación de liberación lenta, dio resultados similares a los observados en los pacientes tratados con la forma de dosificación de liberación rápida (tratamiento E, símbolos *) de dosis menor (2 mg). Los valores de esta prueba de determinación de la posición se dan en el cuadro 3A en el ejemplo 5B.

El cuadro 3B del ejemplo 5B muestra los resultados de una segunda prueba para evaluación psicomotora, una prueba de sustitución de símbolos por dígitos, en donde después de la dosificación se les da a los

sujetos una prueba que incluye la sustitución de símbolos/figuras simples por dígitos. En la prueba, se presenta una serie de dígitos aleatorizados, y el sujeto dibuja un símbolo debajo de cada dígito indicado por un código presentado con cada dígito. Se mide el número de símbolos correctos sustituidos por dígitos durante un período de dos minutos. Los datos de los cuadros 3A-3B muestran que el alprazolam (dosis de 2 mg) administrado a partir de una forma de dosificación de liberación inmediata, resultó en un deterioro consistente en función psicomotora. En contraste, pocas observaciones de deterioro psicomotor se observaron cuando el alprazolam se administró a partir de la forma de dosificación de liberación lenta, con sólo un deterioro menor con la dosis de 2 mg en la prueba de determinación de la posición.

Para evaluar el potencial para sedación, se llevó a cabo un complemento adicional de la prueba, como se describe en el ejemplo 5B. Los resultados de tres de las pruebas se presentan en las figuras 10A-10C, y el cuadro 4 resume los datos de las seis pruebas realizadas. La figura 10A muestra los resultados de una evaluación del potencial de sedación usando la escala de benzodiazepina de la Tufts University. La figura 10B muestra los resultados de la evaluación mental – sedación de Cole/ARCI, y la figura 10C corresponde a los resultados obtenidos usando la prueba de evaluación motora – sedación de Cole/ARCI. Se evaluó a los sujetos como una función del tiempo después de la dosificación de acuerdo a uno de los tratamientos A-F que corresponden, respectivamente, a placebo (tratamiento A, diamantes),

forma de dosificación de liberación lenta a dosificaciones de 1 mg (tratamiento B, cuadrados), 2x1 mg (tratamiento C, triángulos) y 3x1 mg (tratamiento D, símbolos x), forma de dosificación de liberación controlada rápida (2x1 mg, tratamiento E, símbolos *) y forma de dosificación de liberación inmediata (2 mg, tratamiento F, círculos). Los datos muestran que los sujetos fueron menos sedados con la formulación de la dosificación de liberación lenta, en particular a dosificaciones a 1 a 2 mg en el intervalo de 1 a 8 horas después del suministro, que con la forma de dosificación de liberación inmediata y la forma de dosificación de liberación rápida.

10 Por consiguiente, la invención provee un método para reducir los efectos secundarios asociados con el suministro oral de alprazolam, administrando una dosis de alprazolam en una forma de dosificación que provee una $C_{\text{máx}}$ más de 14 horas después de la administración, más preferiblemente más de 16 horas después de la administración. Las figuras 15 10A-10C ilustran que dicha forma de dosificación provee una reducción en sedación, de preferencia una reducción de por lo menos aproximadamente 2 veces, más preferiblemente por lo menos 3 veces, medida mediante una evaluación de la TUBS o una prueba de evaluación mental – sedación de Cole/ARCI 2 horas después de la administración, respecto a la misma dosis 20 de alprazolam administrada en una forma de dosificación de liberación inmediata.

El cuadro 5 resume los eventos adversos reportados en el estudio *in vivo*. Se registraron los eventos adversos de somnolencia, mareo o

56

un modo de andar anormal después del tratamiento con alprazolam de los tratamientos A-F.

CUADRO 5

5 Por ciento de eventos adversos después de tratamientos con una sola dosis de alprazolam

	Evento adverso	Tratamiento A (placebo) N = 18	Tratamiento B (liberación lenta, 1x1 mg) N = 17	Tratamiento C (liberación lenta, 2x1 mg) N = 17	Tratamiento D (liberación lenta, 3x1 mg) N = 17	Tratamiento E (liberación rápida, 2x1 mg) N = 18	Tratamiento F (liberación inmediata, 2 mg) N = 16
10	Somnolencia	11.1% (2) ¹	5.9% (1)	11.8% (2)	5.9% (1)	22.2% (4)	31.3% (5)
	Mareo	0	0	0	0	5.6% (1)	25% (4)
	Modo de andar anormal	0	0	0	0	0	25% (4)

¹El valor entre paréntesis, es el número real de sujetos que reportan el efecto adverso.

15 La incidencia más alta de efectos secundarios se observó con la forma de dosificación de liberación inmediata (tratamiento F). Los efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso incluyeron somnolencia, mareo o modo de andar anormal. Estos resultados indican que la incidencia de efectos secundarios parece aumentar conforme el régimen de liberación de alprazolam aumenta. Los efectos secundarios también fueron significativos en el primer día de terapia con la formulación de liberación inmediata. Aunque dichos efectos secundarios pueden abatirse conforme continúa el tratamiento con una forma de dosificación de liberación inmediata, la alta incidencia de

20

efectos secundarios tempranamente en un programa de tratamiento deteriora con frecuencia la capacidad de un paciente para desempeñarse normalmente. Los efectos secundarios fueron muchos menos con las formulaciones de liberación controlada lenta (tratamientos B, C, D), y la reducción de efectos secundarios le permite a los pacientes continuar más fácilmente sus actividades normales.

Se llevó a cabo un segundo estudio *in vivo*, en donde se trató a los sujetos con un régimen de dosificación múltiple de formas de dosificación de alprazolam. Como se describe en el ejemplo 6, 36 sujetos sanos recibieron secuencialmente tres regímenes de tratamiento, identificados como tratamiento 1, 2 y 3, con un período de fracaso entre los regímenes. Todos los regímenes de tratamiento fueron por 6 días. El tratamiento 1 correspondió a una tableta de 1 mg de alprazolam de liberación inmediata suministrada oralmente cada 8 horas por el período de prueba de 6 días. El tratamiento 2 correspondió a 3x1 mg de alprazolam de liberación lenta administrado oralmente una vez al día por el período de prueba de 6 días. El tratamiento 3 incluyó administración oral de 3 formas de dosificación de liberación lenta de placebo una vez al día por el período de prueba de 6 días. Durante el período de tratamiento, se extrajeron muestras de sangre para análisis, y se hicieron varias evaluaciones cognoscitivas

Las figuras 11A-11B muestran las concentraciones de alprazolam en plasma en el día 1 (figura 11A) y el día 6 (figura 11B) para los sujetos que reciben el tratamiento 1 (forma de dosificación de alprazolam de

liberación inmediata, diamantes) y el tratamiento 2 (forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta, cuadrados). En el día 1, la concentración de fármaco en plasma que resulta de la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta (cuadrados), fue significativamente más uniforme que la provista por la forma de dosificación de liberación inmediata (diamantes). La $C_{m\acute{a}x}$ para la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta ocurrió a aproximadamente 22 horas después de la dosificación, en contraste con la primer $C_{m\acute{a}x}$ a 4 horas y una segunda $C_{m\acute{a}x}$ a 10 horas para la forma de dosificación de liberación inmediata.

En el día 6 (figura 11B), la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta proveyó menos fluctuación en la concentración en plasma respecto a la formulación de liberación inmediata. De esta manera, la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta puede caracterizarse además o en forma alternativa por proveer un régimen de liberación de estado estable que resulta en una fluctuación en la concentración en plasma de 1.0 o menos. La fluctuación en la concentración en plasma es un valor que carece de unidades, y se determina calculando la relación del valor numérico de la diferencia entre una $C_{m\acute{a}x}$ de estado estable ($C_{m\acute{a}x, \text{ estado estable, ng/mL}}$) y una concentración mínima de fármaco en plasma de estado estable ($C_{min, \text{ estado estable, ng/mL}}$) al valor numérico de una concentración promedio de fármaco en plasma de estado estable ($C_{promedio, \text{ estado estable, ng/mL}}$), el promedio obtenido sobre el período relevante para el cual se determinan la $C_{m\acute{a}x, \text{ estado estable}}$ y la $C_{min, \text{ estado estable}}$. De esta manera, la fluctuación en la concentración en plasma

es una relación igual a $(C_{\text{máx, estado estable}} - C_{\text{mín, estado estable}})/C_{\text{promedio, estado estable}}$

La diferencia en los valores de las relaciones derivadas, caracteriza la reducción en la magnitud de las concentraciones máximas de alprazolam en plasma después de la administración continua (por ejemplo, por lo menos

5 aproximadamente 3 días) de las formas de dosificación de alprazolam, en comparación con las concentraciones máximas de alprazolam en plasma después de la administración de formas de dosificación de alprazolam convencionales de liberación inmediata. Se prefiere una forma de dosificación configurada para proveer un régimen de liberación que resulte en una

10 fluctuación en la concentración de alprazolam en plasma que sea de 1.0 o menos, siendo más preferidas las formas de dosificación que proveen una fluctuación en la concentración en plasma de 0.5 o menos.

Se reportaron y se tabularon los eventos adversos que resultan de los tratamientos. Los datos se resumen en los cuadros 6A-6B:

15

20

59
60

CUADRO 6A

**Por ciento de sujetos que reportan eventos adversos después del uso
crónico de alprazolam con más de 5% de incidencia**

5		Tratamiento 1 ¹ (forma de dosificación de liberación inmediata) (n = 36)	Tratamiento 2 ¹ (forma de dosificación de liberación lenta) (n = 34)	Tratamiento 3 ¹ (placebo) (n = 34)
	Sujetos que reportan por lo menos un efecto adverso	83.3% (n = 30)	67.6% (n = 23)	47.1% (n = 16)
10	Cuerpo como un todo	16.7% (n = 6)	14.7% (n = 5)	23.5% (n = 8)
	Sistema cardiovascular	13.9% (n = 5)	8.8% (n = 3)	5.9% (n = 2)
	Sistema digestivo	19.4% (n = 7)	17.6% (n = 6)	8.8% (n = 3)
	Sistema nervioso	77.8% (n = 28)	61.8% (n = 21)	23.5% (n = 8)
	Sistema respiratorio	11.1% (n = 4)	2.9% (n = 1)	2.9% (n = 1)
	Piel	5.6% (n = 2)	0.0	0.0
15	Sentidos especiales	5.6% (n = 2)	0.0	0.0
	Sistema urogenital	0.0	5.9% (n = 2)	2.9% (n = 1)

¹Tratamiento 1 – alprazolam de liberación inmediata (XANAX®), 1 mg
cada 3 horas, tratamiento 2 – forma de dosificación de liberación lenta
(ejemplo 5A), 3 mg una vez al día; tratamiento 3 – placebo.

60
61

CUADRO 6B

Por ciento de eventos adversos sobre el sistema nervioso después del uso crónico de alprazolam con más de 5% de incidencia

5		Tratamiento 1 ¹ (forma de dosificación de liberación inmediata) (n = 36)	Tratamiento 2 ¹ (forma de dosificación de liberación lenta) (n = 34)	Tratamiento 3 ¹ (placebo) (n = 34)
	Insomnio	47.2% (n = 17)	41.2% (n = 14)	8.8% (n = 3)
	Somnolencia	36.1% (n = 13)	14.7% (n = 5)	2.6% (n = 1)
	Mareo	36.1% (n = 13)	11.8% (n = 4)	2.9% (n = 1)
	Sueños anormales	30.6% (n = 11)	8.8% (n = 3)	2.9% (n = 1)
10	Depresión	5.6% (n = 2)	8.8% (n = 3)	0.0
	Riesgo emocional	5.6% (n = 2)	2.9% (n = 1)	2.9% (n = 1)
	Trastorno del habla	5.6% (n = 2)	0.0	0.0

¹Tratamiento 1 – alprazolam de liberación inmediata (XANAX®), 1 mg cada 3 horas; tratamiento 2 – forma de dosificación de liberación lenta (ejemplo 5A), 3 mg una vez al día; tratamiento 3 – placebo.

El cuadro 6A muestra el por ciento de sujetos que reportan eventos adversos después del tratamiento con alprazolam, con más de una incidencia de 5%. El número de sujetos que reportan por lo menos un evento adverso, fue menor para sujetos tratados con la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta (23/24), en comparación con los tratados con la forma de dosificación de alprazolam de liberación inmediata (30/36). La mayoría reportó eventos adversos que incluyen el sistema nervioso, y el

cuadro 6B provee una inspección de los eventos adversos sobre el sistema nervioso. Una menor incidencia de somnolencia y mareo se observó cuando el alprazolam se administró a partir de la forma de dosificación de liberación lenta. De esta manera, es más probable que los pacientes que toman esta
5 forma de dosificación sean capaces de desempeñarse normalmente mientras inician la terapia.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención provee un método para reducir la ocurrencia de eventos adversos, y más específicamente, eventos adversos sobre el sistema nervioso, administrando
10 una dosis de alprazolam en una forma de dosificación que provee una $C_{máx}$ más de 14 horas después de la administración, más preferiblemente más de 16 horas después de la administración

Durante cada etapa del período de tratamiento de 6 días, se aplicó a los pacientes una selección de tareas del sistema de evaluación
15 cognoscitiva computarizado de Cognitive Drug Research's (CDR), como se describe en el ejemplo 6B. Las pruebas se aplicaron en los días 1, 4 y 6. Los resultados de tres de las pruebas se muestran en las figuras 12A-12C. La figura 12A muestra los datos para una evaluación con la prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST) para los tres tratamientos. Se observa una
20 diferencia significativa en el día 1, en donde los sujetos tratados con la forma de dosificación de liberación inmediata (cuadrados) tuvieron una calificación menor que la de los tratados con la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta (triángulos).

La figura 12B muestra los resultados para una evaluación de determinación de la posición de distancia promedio del objetivo. La diferencia en las formas de dosificación es evidente en el día 1, en donde los sujetos tratados con la forma de dosificación de liberación inmediata (cuadrados) tuvieron una calificación menor que la de los tratados con la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta (triángulos).

La figura 12C muestra los resultados para una evaluación de agudeza auto-valorada hecha en los días 1, 4 y 6 de tratamiento. La diferencia en las formas de dosificación es evidente en los días 1, 4 y 6, en donde los sujetos tratados con la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta (triángulos) se evaluaron por sí mismos como más alertas, que los pacientes tratados con la forma de dosificación de liberación inmediata (cuadrados).

Se aplicaron también varias pruebas de la función cognoscitiva para determinar si un menor régimen de suministro de fármaco, provisto por la formulación de liberación lenta, se traducía en menos deterioro cognoscitivo. Los hallazgos sugirieron tiempos de reacción más rápidos; mayor precisión en las tareas concluidas; mayor precisión en la determinación de la posición de un objetivo; y mayor agudeza con la formulación de liberación lenta, respecto a la formulación de liberación inmediata.

En resumen, los resultados de este estudio *in vivo* de dosis múltiples de días múltiples, muestran que el grado de deterioros cognoscitivos causado por el alprazolam, difirió de acuerdo a la forma de dosificación. Los deterioros percibidos fueron mayores con el alprazolam administrado como

63
64

una formulación de liberación inmediata que cuando se administró con la forma de dosificación de alprazolam de liberación lenta. La diferencia fue más obvia y se detectó rápidamente en el primer día de la dosificación; sin embargo, para muchas medidas, esta ventaja provista por el régimen de suministro más lento se observó aún en el día 6, como se evidencia por medidas de atención, memoria y agudeza auto-valorada.

Los datos de este estudio *in vivo*, ilustran que una forma de dosificación que provee una menor fluctuación en la concentración de fármaco en plasma, resulta en una reducción significativa en efectos secundarios. El inicio relativamente más lento y las concentraciones de alprazolam en plasma de estado estable relativamente reducidas que proveen las formas de dosificación de conformidad con la invención, redujeron la sedación, el potencial de abuso y el deterioro cognoscitivo. La reducción de dichos efectos secundarios puede resultar en tolerancia incrementada por el paciente, así como eficacia mejorada. Se mostró además que el inicio relativamente más lento y las concentraciones de alprazolam en plasma de estado estable relativamente reducidas que proveen las formas de dosificación de la presente invención, redujeron también la preferencia por el fármaco que, a su vez, reduce el potencial de diversión y el abuso del alprazolam.

De lo anterior, puede apreciarse que la forma de dosificación descrita en la presente es adecuada para su uso en el tratamiento de condiciones sensibles al alprazolam. Las condiciones sensibles al alprazolam incluyen, pero no están limitadas a, trastorno de ansiedad generalizado,

trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad debido a condición médica general, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de ansiedad de separación, trastorno de adaptación con ansiedad, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de adaptación con ansiedad y humor deprimido mixtos, trastorno de ansiedad social, ataques de ansiedad, ataques de pánico y trastorno disfórico premenstrual. Además, otros estados y condiciones de enfermedad que pueden manifestarse o no en asociación con el sistema nervioso central, pero que pueden ser sensibles al tratamiento con alprazolam, pueden tratarse también con las formas de dosificación y los métodos de la invención. En una modalidad, se provee un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, en donde la forma de dosificación de alprazolam se administra para el tratamiento de uno o más de los siguientes trastornos de ansiedad: trastornos del humor, trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico, trastorno bipolar, fobias sociales, trastornos del abuso de sustancias, trastornos del sueño, trastornos de estrés y/o trastornos de conducta.

En terapia convencional para pacientes con ansiedad, el tratamiento con alprazolam a partir de una tableta de liberación inmediata se inicia típicamente con una dosis de 0.25 a 0.5 mg tres veces al día, con incrementos de dosis a intervalos de 3 a 4 días a una dosis máxima de 4.0 mg por día administrados en dosis divididas. Pueden usarse mayores dosis (hasta 10 mg al día) en trastornos de pánico. La terapia con las formas de dosificación de liberación lenta descritas en la presente se provee en

dosificaciones unitarias entre 0.25-25 mg, las cuales se suministran una vez al día.

EJEMPLOS

5

Ejemplos de formas de dosificación, y métodos de fabricación de formas de dosificación osmóticas de la presente invención, se describen en general en los ejemplos siguientes. Todos los porcentajes son en por ciento en peso, a menos que se indique de otra manera. Los siguientes ejemplos son
10 ilustrativos de la presente invención, y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de la forma de dosificación de alprazolam

15

Se fabricó una forma de dosificación con una dosis de 2 mg de alprazolam, de la manera siguiente. Se preparó una solución de aglutinante de poli(vinilpirrolidona) (Povidone® K29-32, peso molecular de 40 kDa) disuelta en agua. Se añadieron óxido de poli(etileno) (Polyox® N-80, peso molecular de
20 200 kDa), cloruro de sodio (tamizado con un tamiz malla 20) y poli(vinilpirrolidona) (Povidone® K29-32, peso molecular de 40 kDa), a la cuenca de una granuladora de lecho fluido Freund. Se unió la cuenca a la granuladora, y se inició el procedimiento de granulación para efectuar la

granulación Los componentes indicados como polvos secos se suspendieron al aire y se mezclaron. Entonces, se pulverizó la solución de aglutinante desde las boquillas sobre el polvo. Las condiciones de granulación se monitorearon durante el procedimiento, de la manera siguiente. régimen de pulverización
5 total de la solución de 50 mL/min, una temperatura de descarga de 21-26°C, y flujo de aire de 200-900 cfm.

Mientras se pulverizaba la solución de aglutinante, las mangas para filtrar se agitaron por 10 segundos después de cada ciclo de pulverización de 30 segundos, para despegar cualquier depósito de polvo
10 posible. Se pausó el procedimiento de granulación. Se añadió entonces la cantidad deseada de alprazolam en la cuenca de la granuladora. Se continuó entonces el procedimiento de granulación usando las mismas condiciones de procesamiento. Al final de la pulverización de la solución, se continuó el procedimiento con el secado de las partículas granuladas recubiertas. La
15 máquina se apagó, y los gránulos recubiertos se removieron de la granuladora. Los gránulos recubiertos se hicieron pasar a través de un tamiz malla 7. Después, la granulación secada y tamizada se transfirió a un contenedor adecuado y se mezcló con hidroxitolueno butilado por 10 minutos. Por último, la granulación se lubricó con estearato de magnesio mediante
20 mezclado por 1 minuto.

Después, se preparó una composición de empuje preparando primero una solución de aglutinante a partir de hidroxipropilmetilcelulosa (peso molecular de 11.2 kDa) disuelta en agua. Se dimensionaron cloruro de sodio y

óxido férrico usando un Quadro Comil con un tamiz malla 21. Los materiales tamizados, óxido de poli(etileno) farmacéuticamente aceptable (Polyox® 303, peso molecular de 7,000 kDa) e hidroxipropilmetilcelulosa (peso molecular de 11.2 kDa), se añadieron a la cuenca de una granuladora de lecho fluido Glatt

5 La cuenca se unió a la granuladora, y se inició el procedimiento de granulación para que se efectuara la granulación. Los polvos secos se suspendieron al aire y se mezclaron. Entonces, se pulverizó la solución de aglutinante desde 3 boquillas sobre el polvo. Las condiciones de granulación se monitorearon durante el procedimiento, de la manera siguiente: régimen de
10 pulverización de la solución total de 700 g/minuto; temperatura de entrada, 45°C; y flujo de aire del procedimiento de 500-4000 m³/hr.

Mientras se pulverizaba la solución de aglutinante, las mangas para filtrar se agitaron por 10 segundos cada 90 segundos para despegar cualquier depósito de polvo posible. Al final de la pulverización de la solución,
15 se continuó el procedimiento con el secado de las partículas granuladas recubiertas. La máquina se apagó, y los gránulos recubiertos se removieron de la granuladora. Los gránulos recubiertos se clasificaron según su tamaño usando un molino de aire fluido con un tamiz malla 7. La granulación se transfirió a un volteador Tote, se mezcló con hidroxitolueno butilado, y se
20 lubricó con estearato de magnesio.

Después, la composición de fármaco y la composición de empuje se comprimieron en tabletas de bicapa en la prensa tableteadora Manesty BB4. Primero, la composición de fármaco se añadió a la cavidad del dado y se

pre-comprimió con una fuerza de 34.05 Kg. Entonces, se añadió la composición de empuje, y las capas se prensaron bajo una carga de 454 Kg en disposiciones estratificadas cóncavas redondas estándar de 0 714 cm de diámetro.

- 5 Las disposiciones de bicapa se recubrieron con una pared semipermeable de acetato de celulosa (contenido de acetilo de 39.8%, Eastman Chemical Co. CA398-10) y polietilenglicol (viscosidad-peso molecular promedio de 3350 kDa). La composición formadora de la pared se disolvió en un co-solvente de acetona: agua (95:5 en p:p), para preparar una
- 10 solución de sólidos a 5%. La composición formadora de la pared se pulverizó sobre y alrededor de las disposiciones de bicapa en un Vector HiCoater de 60.96 cm.

- Después, se perforó un pasaje de salida a través de la pared semipermeable para conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema
- 15 de dosificación. El solvente residual se removió mediante secado por un tiempo especificado a una temperatura y humedad relativa (por ejemplo, 72 horas a 45°C y 45% de humedad) específicas. Se secaron entonces las formas de dosificación osmóticas.

- Las formas de dosificación preparadas mediante este método,
- 20 comprendían una capa de fármaco de 220 mg que contenía un promedio de alprazolam de 10%. La formulación en la capa de fármaco comprendía:

64
70

Componente	% en peso
Alprazolam	1
Oxido de polietileno (200 kDa)	73.5
NaCl	20
Hidroxipropilmetilcelulosa	5
Estearato de magnesio	0.5

5

La capa de empuje era de 120 mg, y contenía:

Componente	% en peso
Oxido de polietileno (7000 kDa)	63.6
NaCl	30.0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 5 cps)	5.0
Oxido de hierro	1.0
Estearato de magnesio	0.25
Hidroxitolueno butilado	0.08

10

Los sistemas tuvieron una relación de fármaco/capa de empuje de 1.83/1.0.

15

La membrana semipermeable que contenía 33.2 mg de acetato de celulosa (Eastman Chemical Co. CA398-10)/polietilenglicol (PEG 3350) a una relación en peso de 97/3, se mezcló en un solvente de 95/5 de acetona/agua para el recubrimiento de las formas de dosificación. Los sistemas se secaron por 2 días a 50°C y 50% de humedad relativa, y entonces a 50°C y humedad relativa ambiente por 4 horas. Se perforó un sólo pasaje de salida que tenía un diámetro de 635 micras sobre el lado del fármaco.

20

Los regímenes de disolución *in vitro* de 5 formas de dosificación se determinaron colocando una forma de dosificación en soportes de muestras de serpentín metálico unidos a un catalogador de baño tipo VII de la USP en un baño de agua a temperatura constante a 37°C. Se inyectaron 5 alícuotas del medio de liberación en un sistema cromatográfico para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas en un medio que simulaba fluido gástrico artificial (AGF) durante cada intervalo de realización de pruebas. Se pusieron a prueba 5 formas de dosificación en un medio de liberación a 37°C. Los regímenes de disolución se muestran en las figuras 1A-10 1B.

Se determinó un régimen de liberación promedio usando un cálculo iterativo para determinar la porción del perfil de liberación que era de orden cero, en donde los valores incluidos en el cálculo del régimen de liberación promedio estaban dentro de $\pm 15\%$ del régimen de liberación medio. 15 Se vuelve a calcular un régimen de liberación promedio para cada punto de datos, y entonces ese punto se comprueba para verificar que esté dentro de $\pm 15\%$ del régimen de liberación promedio calculado otra vez. Esta iteración se repite hasta que se determine el régimen de liberación promedio

EJEMPLO 2

Comparación del desempeño de la forma de dosificación de alprazolam en AIF y AGF

5 Se prepararon formas de dosificación que comprendían 2 mg de alprazolam como se describe en el ejemplo 1 que tuvieran las siguientes especificaciones:

 La capa de fármaco de 210 mg de peso contenía un promedio de 5% de alprazolam. La formulación en la capa de fármaco comprendía:

10

Componente	% en peso
Alprazolam	1.0
Oxido de polietileno (200 kDa)	73.5
NaCl	20.0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5.0
Estearato de magnesio	0.5

15 La capa de empuje tuvo un peso total de 140 mg, y comprendía:

Componente	% en peso
Oxido de polietileno (7000 kDa)	63.6
NaCl	30.0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5.0
Oxido de hierro	1.0
Estearato de magnesio	0.25
Hidroxitolueno butilado	0.08

20 La composición de fármaco y la composición de empuje se comprimieron en tabletas de bicapa como se describe en el ejemplo 1, para proveer sistemas con una relación de fármaco/capa de empuje de 1.5/1.0.

Para formar la membrana semipermeable, se aplicó una cantidad suficiente de acetato de celulosa (Eastman Chemical Co. CA398-10) en una mezcla de solvente de acetona/metanol (90/10), para dar como resultado un recubrimiento de acetato de celulosa de 41.8 mg.

- 5 Las formas de dosificación se secaron por 2 días a 50°C y 50% de humedad relativa, y entonces a 50°C y humedad relativa ambiente por 15 horas. Se perforó un sólo orificio de salida que tenía un diámetro de 635 micras en cada forma de dosificación.

- 10 Los regímenes de disolución *in vitro* de las formas de dosificación se determinaron colocando una forma de dosificación en los soportes de muestras de serpentín metálico unidos a un catalogador de baño tipo VII de la USP en un baño de agua a temperatura constante a 37°C. Como medio de liberación, se usaron fluidos que simulaban fluido gástrico artificial (AGF, pH 1.2) y fluido intestinal artificial (AIF, pH 6.8). Ambos medios de liberación artificiales no contenían enzimas. Se inyectaron alícuotas de los 15 medios de liberación en un sistema cromatográfico, para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante cada intervalo de realización de pruebas. Los resultados se muestran en las figuras 2A-2C.

EJEMPLO 3

Prueba de disolución *in vitro* para formas de dosificación osmóticas que tienen 0.5 mg y 2 mg de alprazolam

5 Se prepararon formas de dosificación que comprendían 0.5 mg y 2 mg de alprazolam como se describe en el ejemplo 1, que tuvieran las siguientes especificaciones:

La capa de fármaco tuvo un peso total de 91 mg, y comprendía:

10	Componente	% en peso para la forma de dosificación de 0.5 mg	% en peso para la forma de dosificación de 2.0 mg
	Alprazolam	0.6	2.2
	Oxido de polietileno (200 kDa)	90.03	88.53
	Polivinilpirrolidona (Povidone® K29-32)	4.0	4.0
	NaCl	5.0	5.0
	Estearato de magnesio	0.25	0.25
15	Oxido de hierro (verde)	0.10	0
	Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02

La capa de empuje tuvo un peso total de 75 mg, y comprendía:

74
75

	Componente	% en peso para la forma de dosificación de 0.5 mg	% en peso para la forma de dosificación de 2.0 mg
5	Oxido de polietileno (7000 kDa)	64.3	64.3
	NaCl	30.0	30.0
	Polivinilpirrolidona (Povidone® K29-32)	5.0	5.0
	Oxido férrico (rojo)	0.40	0.40
	Estearato de magnesio	0.25	0.25
	Hidroxitolueno butilado	0.05	0.05

La composición de fármaco y la composición de empuje se comprimieron en tabletas de bicapa, como se describe en el ejemplo 1.

La pared semipermeable de la forma de dosificación, era una mezcla de 99% en peso de acetato de celulosa (Eastman Chemical Co. CA398-10) y 1% en peso de polietilenglicol (3350 Da). La mezcla se aplicó para obtener aproximadamente 28 mg del acetato de celulosa/polietilenglicol sobre la forma de dosificación.

Las formas de dosificación se secaron como se describió anteriormente, y se hicieron dos orificios de salida de 0.634 mm de diámetro en cada forma de dosificación. El diámetro de cada forma de dosificación fue de 0.714 cm.

Los regímenes de disolución *in vitro* de las formas de dosificación, se determinaron colocando una forma de dosificación en los soportes de muestras de serpentín metálico unidos a un catalogador de baño tipo VII de la USP en un baño de agua a temperatura constante a 37°C. Se

75
76

inyectaron alícuotas de los medios de liberación (agua) en un sistema cromatográfico, para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante cada intervalo de realización de pruebas. Los resultados se muestran en las figuras 3A-3C.

5

EJEMPLO 4

Formas de dosificación con contenido variable de osmoagente en la capa de fármaco

10

A. Formas de dosificación osmóticas sin osmoagente y con NaCl a 20% como un osmoagente

Se prepararon formas de dosificación sin osmoagente en la capa de fármaco, o con un osmoagente en la capa de fármaco como se describe en el ejemplo 1, que tuviera las siguientes especificaciones:

15

La capa de fármaco tuvo un peso total de 210 mg, y comprendía.

20

Componente	% en peso para la forma de dosificación sin osmoagente	% en peso para la forma de dosificación con osmoagente
Alprazolam	1 0	1.0
Oxido de polietileno (200 kDa)	93.5	73.5
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 5 cps)	5.0	5.0
NaCl	0	20 0
Estearato de magnesio	0.50	0.50

La capa de empuje tuvo un peso total de 140 mg, y comprendía:

Componente		% en peso para la forma de dosificación sin osmoagente	% en peso para la forma de dosificación con osmoagente
5	Oxido de polietileno (7000 kDa)	63.67	63.67
	NaCl	30.0	30.0
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 5 cps)	5.0	5.0
	Oxido férrico (rojo)	1.0	1.0
	Estearato de magnesio	0.25	0.25
	Hidroxitolueno butilado	0.08	0.08

La composición de fármaco y la composición de empuje se comprimieron en tabletas de bicapa, como se describe en el ejemplo 1.

Para formar la pared semipermeable de las formas de dosificación, se aplicó una cantidad total de 45 mg de acetato de celulosa (Eastman Chemical Co. CA398-10) a las formas de dosificación que no tuvieran osmoagente, y se aplicó una cantidad total de 46 mg a las formas de dosificación que tuvieran cloruro de sodio a 20% como osmoagente

Las formas de dosificación se secaron como se describió anteriormente, y se hizo un sólo orificio de salida de 0.559 mm de diámetro en cada forma de dosificación. El diámetro de cada forma de dosificación fue de 0.952 cm.

Los sistemas se pusieron a prueba para liberación de fármaco en un catalogador de baño tipo VII de la USP. Se inyectaron alícuotas de los medios de liberación en un sistema cromatográfico, para cuantificar las

27
70

cantidades de fármaco liberadas durante cada intervalo de realización de pruebas. Los resultados se muestran en las figuras 5A-5C.

B. Formas de dosificación osmóticas con NaCl a 20% o NaCl a

5 30% como un osmoagente

Se prepararon formas de dosificación como se describe en el ejemplo 1, que tuvieran las siguientes especificaciones:

La capa de fármaco tuvo un peso total de 210 mg, y comprendía.

10

Componente	% en peso para la forma de dosificación sin osmoagente	% en peso para la forma de dosificación con osmoagente
Alprazolam	1.0	1.0
Oxido de polietileno (200 kDa)	73.5	63.5
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 5 cps)	5.0	5.0
NaCl	20.0	30.0
Estearato de magnesio	0.50	0.50

15

La capa de empuje tuvo un peso total de 140 mg, y comprendía:

20

Componente	% en peso para la forma de dosificación sin osmoagente	% en peso para la forma de dosificación con osmoagente
Oxido de polietileno (7000 kDa)	63.67	63.67
NaCl	30.0	30.0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 5 cps)	5.0	5.0
Oxido férrico (rojo)	1.0	1.0
Estearato de magnesio	0.25	0.25
Hidroxitolueno butilado	0.08	0.08

La composición de fármaco y la composición de empuje se comprimieron en tabletas de bicapa, como se describe en el ejemplo 1.

Para formar la pared semipermeable de las formas de dosificación, se aplicó una cantidad total de 42 mg de acetato de celulosa (Eastman Chemical Co. CA398-10) a las formas de dosificación que tuvieran 5 cloruro de sodio a 20% como osmoagente, y se aplicó una cantidad total de 41 mg a las formas de dosificación que tuvieran cloruro de sodio a 30% como osmoagente.

Las formas de dosificación se secaron como se describió 10 anteriormente, y se hizo un sólo orificio de salida de 0.559 mm de diámetro en cada forma de dosificación. El diámetro de cada forma de dosificación fue de 0.952 cm.

Los sistemas se pusieron a prueba para liberación de fármaco en un catalogador de baño tipo VII de la USP. Se inyectaron alícuotas de los 15 medios de liberación en un sistema cromatográfico, para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante cada intervalo de realización de pruebas. Los resultados se muestran en las figuras 6A-6C.

77
80

EJEMPLO 5

Evaluación *in vivo* de formas de dosificación de alprazolam

A. Composiciones de la forma de dosificación

5 Se prepararon dos formas de dosificación referidas como forma de dosificación de liberación lenta y forma de dosificación de liberación rápida, ambas teniendo 1.0 mg de alprazolam como se describe en el ejemplo 1, que tuvieran las siguientes especificaciones:

La capa de fármaco tuvo un peso total de 91 mg, y comprendía:

10

Componente	% en peso para el sistema de liberación lenta	% en peso para el sistema de liberación rápida
Alprazolam	1.10	1.10
Oxido de polietileno (200 kDa)	74.63	74.63
Polivinilpirrolidona (Polyox® K29-32)	4.0	4.0
NaCl	20.0	20.0
15 Estearato de magnesio	0.25	0.25
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02

La capa de empuje tuvo un peso total de 61 mg, y comprendía:

20

Componente	% en peso para el sistema de liberación lenta	% en peso para el sistema de liberación rápida
Oxido de polietileno (7000 kDa)	63.6	63.6
NaCl	30.0	30.0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910, 5 cps)	5.0	5.0
Oxido férrico (rojo)	0.40	0.40
Acido esteárico	0.95	0.95
Hidroxitolueno butilado	0.05	0.05

La composición de fármaco y la composición de empuje se comprimieron en tabletas de bicapa, como se describe en el ejemplo 1.

Las formas de dosificación de liberación lenta y rápida, diferían sólo en el espesor de la pared semipermeable. Para ambas formulaciones, la
5 pared comprendía una mezcla de 99% en peso de acetato de celulosa (Eastman Chemical Co CA398-10) y 1% en peso de polietilenglicol (3350 Da). Se aplicó un total de 26 mg de la mezcla en acetona a las formas de dosificación de liberación lenta. Se aplicó un total de 16 mg de la mezcla en acetona a las formas de dosificación de liberación rápida.

10 Las formas de dosificación se secaron como se describió anteriormente, y se hizo un sólo orificio de salida de 0.65 mm de diámetro en cada forma de dosificación. El diámetro de cada forma de dosificación fue de 0.714 cm.

En pruebas de disolución *in vitro*, la forma de dosificación de
15 liberación lenta tuvo un T_{90} de 20 horas, y la forma de dosificación de liberación rápida tuvo un T_{90} de 10 horas

B Estudio *in vivo*

Se enroló a 24 adultos (18 a 55 años) para un estudio de
20 intersección de bloque incompleto, aleatorizado, de 5 períodos, 6 tratamientos, de doble ciego, controlado por placebo, de una sola dosis y de un sólo centro. Los sujetos adultos tuvieron una historia de uso de fármacos sedantes o tranquilizantes. Los sujetos (i) eran usuarios experimentados de

dos o más depresores del sistema nervioso central (SNC), tales como benzodiazepinas, barbituratos, sedantes no de benzodiazepina e hipnóticos, incluyendo *Cannabis* y alcohol (menos de 60 g/día) en el año anterior, con por lo menos uno en forma de tableta o cápsula, y (ii) tuvieron una respuesta

5 positiva a una prueba de selección con secobarbital

Cada sujeto recibió 5 o 6 tratamientos, identificados como tratamientos A-F:

10

Tratamiento A	Placebo (forma de dosificación de liberación lenta ¹ sin alprazolam)
Tratamiento B	Alprazolam de liberación lenta ¹ , 1 mg
Tratamiento C	Alprazolam de liberación lenta ¹ ; 2x1 mg
Tratamiento D	Alprazolam de liberación lenta ¹ ; 3x1 mg
Tratamiento E	Alprazolam de liberación rápida ² ; 2x1 mg
Tratamiento F	Alprazolam de liberación inmediata ³ ; 2 mg

15

¹Composición de la forma de dosificación de liberación lenta provista anteriormente en la parte A.

²Composición de la forma de dosificación de liberación rápida provista anteriormente en la parte A.

20

³Alprazolam de liberación inmediata disponible bajo el nombre comercial XANAX®.

Los tratamientos estuvieron separados por un período de fracaso de no menos de 4 días y no más de 21 días.

Se colectaron muestras de plasma a 0 (predosis), 0.5, 1, 2, 5, 8, 13, 21, 24 y 30 horas después de dosificación oral, para la medición de las concentraciones de alprazolam. Los resultados farmacocinéticos se muestran en el cuadro 1 y en la figura 7.

5 Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de los regímenes de tratamiento, usando varias evaluaciones del potencial para riesgo de abuso, incluyendo.

(1) Puntuación del potencial de abuso del Cole/Addiction Research Center Inventory (ARCI);

10 (2) Escala de euforia – estimulación de Cole/ARCI;

(3) Escala de potencial de abuso – estimulación de Cole/ARCI;

(4) Valor monetario del fármaco;

(5) Cuestionario sobre los efectos del fármaco (DEQ).

15 Los resultados para (4) y (5) se muestran en la figura 8 y en el cuadro 2, respectivamente.

Para evaluar el potencial para deterioro psicomotor, se llevaron a cabo otras pruebas que incluían:

(6) Prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST); y

20 (7) Prueba de determinación de la posición manual (% sobre el camino).

Los resultados se muestran en la figura 9 y en los cuadros 3A-3B.

83
84

CUADRO 3A

Resumen de evaluaciones psicomotoras: prueba de determinación de la posición manual (los datos reportados son el valor p (estimación de diferencia))

5		Tratamiento B- Tratamiento A	Tratamiento C- Tratamiento A	Tratamiento D- Tratamiento A	Tratamiento E- Tratamiento A	Tratamiento F- Tratamiento A
	Distancia máxima media (mm)	0.103 (9.11)	0.002 (17.01)	<0.001 (24.62)	<0.001 (22.78)	<0.001 (50.93)
	Por ciento medio sobre el camino	0.010 (-3.67)	0.023 (-3.20)	<0.001 (-5.45)	<0.001 (-4.92)	<0.001 (-14.11)
10	Distancia de RMS media (mm)	0.065 (3.59)	0.040 (3.91)	<0.001 (7.28)	<0.001 (6.23)	<0.001 (19.39)

¹Tratamiento A = placebo, tratamiento B = 1 mg, liberación lenta; tratamiento C = 2x1 mg, liberación lenta; tratamiento D = 3x1 mg, liberación lenta; tratamiento E = 2x1 mg, liberación rápida; tratamiento F = 2 mg, liberación inmediata.

64
85

CUADRO 3B

**Resumen de evaluaciones psicomotoras: prueba de sustitución de
símbolos por dígitos (los datos reportados son el valor p (estimación de
diferencia))**

5		Tratamiento B- Tratamiento A	Tratamiento C- Tratamiento A	Tratamiento D- Tratamiento A	Tratamiento E- Tratamiento A	Tratamiento F- Tratamiento A
	Símbolos completados	0 612 (-0.23)	0 800 (-0 11)	0 147 (-0 65)	0 063 (-0.81)	<0.001 (-3 33)
	Símbolos correctos	0.458 (0.37)	0 182 (0 65)	0 937 (0 04)	0 889 (-0.07)	<0.001 (-2 76)
10	Tiempo medio al inicio (correcto, mseg)	0.262 (-32.20)	0.259 (-31 86)	0.899 (3 65)	0 755 (-8.65)	<0.001 (122.10)
	Tiempo medio al final (correcto, mseg)	0 589 (72.25)	0 692 (51.94)	0.406 (111 11)	0 359 (118.05)	<0 001 (1141.57)

¹Tratamiento A = placebo; tratamiento B = 1 mg, liberación lenta;
tratamiento C = 2x1 mg, liberación lenta; tratamiento D = 3x1 mg, liberación
lenta; tratamiento E = 2x1 mg, liberación rápida, tratamiento F = 2 mg,
liberación inmediata.

Para evaluar el potencial para sedación, se llevó a cabo un
complemento adicional de pruebas que incluía:

- (8) Escala de benzodiazepina de la Tufts University (TUBS);
- (9) Escala del grupo de pentobarbital, cloropromazina y alcohol
(PCAG) del Addiction Research Center Inventory (ARCI),
- (10) Puntuación de sedación mental de Bond y Lader;

45
86

- (11) Puntuación de sedación física de Bond y Lader;
- (12) Evaluación mental – sedación de Cole/ARCI; y
- (13) Evaluación motora – sedación de Cole/ARCI.

Los resultados se muestran en el cuadro 4 y en las figuras 10A-

5 10C.

CUADRO 4

Resumen de parámetros farmacodinámicos que evalúan la sedación (los datos reportados son el valor p (estimación de diferencia))

10

Prueba	Tratamiento B ¹ – tratamiento A	Tratamiento C–tratamiento A	Tratamiento D–tratamiento A	Tratamiento E–tratamiento A	Tratamiento F– tratamiento A
Escala de benzodiazepina de la Tufts University (TUBS)					
Media del ítem de sedación	0 385 (2 83)	0 808 (0 78)	0 010 (8 38)	0 023 (7 15)	<0 001 (19 79)
Cole/ARCI					
Sedación-motor	0 088 (1 00)	0 766 (0 17)	<0 001 (2 38)	0 002 (1 72)	<0 001 (3 78)
Sedación-mental	0 265 (1 05)	0 336 (0 89)	0 001 (3 28)	0 034 (1 94)	<0 001 (6 19)
PCAG ²	0 052 (1 97)	0 333 (0 96)	<0 001 (3 62)	0 028 (2 17)	<0 001 (5 96)
Bond y Lader					
Sedación mental	0 021 (-9 22)	0 708 (1 48)	0 450 (3 02)	0 980 (0 10)	0 206 (4 85)
Sedación física	0 152 (-5 66)	0 625 (-1 89)	0 335 (-3 80)	0 217 (-4 70)	0 992 (0 04)

15

¹Tratamiento A = placebo; tratamiento B = 1 mg, liberación lenta, tratamiento C = 2x1 mg, liberación lenta; tratamiento D = 3x1 mg, liberación lenta; tratamiento E = 2x1 mg, liberación rápida; tratamiento F = 2 mg, liberación inmediata.

²PCAG = grupo de pentobarbital, cloropromacina y alcohol; los valores de escala reportados son valores p (estimaciones de diferencia en contraste).

86
87

EJEMPLO 6

Estudio *in vivo* de dosificación múltiple

A. Composiciones de la forma de dosificación

5 Se prepararon formas de dosificación que comprendían 1 mg de alprazolam, identificadas como formas de dosificación de alprazolam de liberación lenta, como se describe en el ejemplo 5A. Las formas de dosificación de placebo eran de composición idéntica, salvo que no contenían alprazolam.

10

B. Estudio *in vivo*

 Se enroló a 36 adultos para un estudio de intersección de dosis múltiples, controlado por placebo y aleatorizado. Cada sujeto recibió tres tratamientos, tratamiento 1, tratamiento 2, tratamiento 3, con un periodo de
15 fracaso mínimo de 7 días entre los tratamientos. Los tratamientos fueron:

20

Tratamiento 1 (control comparativo)	Alprazolam de liberación inmediata, tableta de 1 mg oralmente cada 8 horas por 6 días
Tratamiento 2	Alprazolam de liberación lenta ¹ ; 3x1 mg oralmente una vez al día por 6 días
Tratamiento 3 (placebo)	Placebo, alprazolam de liberación lenta ¹ ; 3 sistemas oralmente 1 vez al día por 6 días

¹Alprazolam de liberación inmediata disponible bajo el nombre comercial XANAX®.

²Composición de la forma de dosificación de liberación lenta provista anteriormente en el ejemplo 5A.

Se colectaron muestras de plasma a 0 (predosis) horas y a
5 intervalos regulares durante el periodo de prueba de 6 días, para la medición de las concentraciones de alprazolam. Las concentraciones en plasma en el día 1 y en el día 6 se muestran en las figuras 11A-11B, respectivamente.

Se aplicó una selección de tareas del sistema de evaluación cognoscitiva computarizado de Cognitive Drug Research's (CDR), siendo
10 presentadas formas paralelas de las pruebas en cada sesión de realización de pruebas. En los días 1 y 4, ocurrió la realización de pruebas de CDR a 0 (predosis), 1, 2, 4, 8, 9, 12, 22 y 24 horas post-dosis. En el día 6, ocurrió la realización de pruebas de CDR a 0 (predosis), 1, 2, 4, 8, 9, 12, 22, 24, 36 y 48 horas post-dosis. Las pruebas se realizaron en el siguiente orden: recordación
15 de palabra inmediata; tiempo de reacción simple; vigilancia de dígitos; tiempo de reacción de elección; determinación de la posición; prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST); y recordación de palabra retardada. Los resultados para la DSST se muestran en la figura 12A, y para la determinación de la posición en la figura 12B.

20 Además, se aplicó a los sujetos la prueba de VAS de humor y agudeza de Bond-Lader (Bond y Lader, 1974). Estas pruebas se aplicaron en los días 1, 4 y 6. Los resultados para la prueba de agudeza auto-valorada, se muestran en la figura 12C.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una forma de dosificación, que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para proveer un régimen de disolución, en donde entre 25% y 60% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

 2.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
10 1, caracterizada además porque es efectiva para proveer un régimen de disolución en donde entre 35% y 55% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

 3 - La forma de dosificación de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada además porque provee un régimen de
15 disolución en donde menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

 4.- Una forma de dosificación que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para proveer un régimen de disolución en donde entre 30% y 80% de la dosis es liberada 12
20 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

 5.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque es efectiva para proveer un régimen de

81
90

disolución en donde entre 40% y 70% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

6.- La forma de dosificación de conformidad con las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizada además porque es efectiva para proveer
5 un régimen de disolución en donde menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

7.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada además porque la forma de dosificación es una forma de dosificación osmótica.

10 8.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque comprende (i) una capa de empuje; (ii) capa de fármaco que comprende alprazolam; (iii) una pared semipermeable provista alrededor de la capa de empuje y la capa de fármaco; y (iv) una salida.

15 9 - La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque comprende (i) una pared semipermeable provista alrededor de una formulación osmótica que comprende una formulación de alprazolam, un osmoagente y un osmopolímero; y (ii) una salida.

20 10.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la forma de dosificación provee una dosis diaria total entre 0.25 y 25 mg o entre 0.5 y 6 mg.

11.- Una forma de dosificación, que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para proveer un perfil de liberación *in vitro*, en donde (i) menos de 20% de la dosis es liberada 2 horas después de la exposición a un ambiente acuoso; (ii) entre 25% y 65% de la dosis es liberada 10 horas después de la exposición a un ambiente acuoso, y (iii) más de 85% de la dosis es liberada 24 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

12.- Una forma de dosificación para el suministro de alprazolam, que comprende una dosis de alprazolam, la forma de dosificación estando configurada para liberar por lo menos aproximadamente 10% de la dosis 16 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

13.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 15% de la dosis es liberada 16 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

14.- Una forma de dosificación para el suministro de alprazolam, que comprende una dosis de alprazolam, la forma de dosificación estando configurada para liberar por lo menos aproximadamente 15% de la dosis 14 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

15.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 20% de la dosis es liberada 14 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

16 - Una forma de dosificación para el suministro de alprazolam, que comprende una dosis de alprazolam, la forma de dosificación estando configurada para liberar por lo menos aproximadamente 25% de la dosis 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso

5 17.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque por lo menos aproximadamente 30% de la dosis es liberada 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

10 18.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada además porque la forma de dosificación es una forma de dosificación osmótica.

15 19.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque comprende (i) una capa de empuje; (ii) capa de fármaco que comprende alprazolam, (iii) una pared semipermeable provista alrededor de la capa de empuje y la capa de fármaco; y (iv) una salida.

20 20.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque comprende (i) una pared semipermeable provista alrededor de una formulación osmótica que comprende una formulación de alprazolam, un osmoagente y un osmopolímero; y (ii) una salida.

21.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la forma de dosificación provee una dosis diaria total entre 0.25 y 25 mg.

22.- Una forma de dosificación para el suministro de alprazolam, que comprende una formulación de fármaco que incluye una dosis deseada de alprazolam, en donde la forma de dosificación está configurada para liberar alprazolam a un régimen que varía entre 2% de la dosis total de alprazolam por hora a 7% de la dosis total de alprazolam por hora durante el período entre 2 y 20 horas después de la exposición a un ambiente acuoso

23.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque la forma de dosificación está configurada para liberar alprazolam a un régimen que varía entre 2% de la dosis total de alprazolam por hora a 7% de la dosis de alprazolam por hora durante el período entre 2 y 16 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

24.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque la forma de dosificación está configurada para liberar alprazolam a un régimen que varía entre 2% de la dosis total de alprazolam por hora a 7% de la dosis de alprazolam por hora durante el período entre 2 y 12 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

25 - Una forma de dosificación que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para liberar *in vivo* entre 25% y 60% de la dosis 10 horas después del suministro oral.

5 26.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque es efectiva para liberar *in vivo* entre 35% y 55% de la dosis 10 horas después del suministro oral.

27.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 25 ó 26, caracterizada además porque es efectiva para liberar menos de 20% de la dosis 2 horas después del suministro oral.

10 28.- Una forma de dosificación que comprende una dosis de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para liberar entre 30% y 80% de la dosis 12 horas después del suministro oral.

15 29.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque es efectiva para liberar entre 40% y 70% de la dosis 10 horas después del suministro oral.

30.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 28 ó 29, caracterizada además porque es efectiva para liberar menos de 20% de la dosis 2 horas después del suministro oral

20 31.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, caracterizada además porque la forma de dosificación es una forma de dosificación osmótica.

32.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque comprende (i) una capa de

empuje; (ii) capa de fármaco que comprende alprazolam; (iii) una pared semipermeable provista alrededor de la capa de empuje y la capa de fármaco; y (iv) una salida.

33 - La forma de dosificación de conformidad con la
5 reivindicación 31, caracterizada además porque comprende (i) una pared semipermeable provista alrededor de una formulación osmótica que comprende una formulación de alprazolam, un osmoagente y un osmopolímero; y (ii) una salida.

34.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 25 a 33, caracterizada además porque la forma de dosificación provee una dosis diaria total entre 0.25 y 25 mg

35.- Una forma de dosificación que comprende alprazolam, en donde la forma de dosificación provee una concentración máxima alcanzada de alprazolam en plasma ($C_{\text{máx}}$) más de 14 horas después de la
15 administración.

36.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada además porque la $C_{\text{máx}}$ ocurre más de 16 horas después de la administración.

37 - Una forma de dosificación que comprende una dosis
20 deseada de alprazolam, dicha forma de dosificación siendo efectiva para proveer una relación normalizada a la dosis de concentración máxima alcanzada de alprazolam en plasma ($C_{\text{máx}}$) al tiempo para alcanzar

concentración máxima alcanzada de alprazolam en plasma ($T_{\text{máx}}$) menor de 0.5.

38.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, caracterizada además porque la forma de dosificación provee una dosis diaria total entre 0.25 y 25 mg.

39.- Una forma de dosificación que comprende alprazolam, dicha forma de dosificación proveyendo un área bajo la curva normalizada a la dosis menor de aproximadamente 110 ng·hr/mL·mg.

40.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada además porque dicha área bajo la curva normalizada a la dosis es mayor de 70 ng·hr/mL·mg

41.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, caracterizada además porque dicha forma de dosificación es una forma de dosificación osmótica.

42.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada además porque comprende (i) una capa de empuje; (ii) capa de fármaco que comprende alprazolam; (iii) una pared semipermeable provista alrededor de la capa de empuje y la capa de fármaco; y (iv) una salida.

43.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada además porque comprende (i) una pared semipermeable provista alrededor de una formulación osmótica que

96
96
97

comprende una formulación de alprazolam, un osmoagente y un osmopolímero; y (ii) una salida

44.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la administración de alprazolam
5 a un sujeto humano.

45.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, para su uso en el tratamiento de una condición sensible a alprazolam.

46.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 44 ó 45, para su uso en el tratamiento de un trastorno de ansiedad.

47.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada además porque dicho trastorno de ansiedad se selecciona del grupo que consiste de trastornos del humor, trastorno de
15 ansiedad general, trastorno de pánico, trastorno bipolar, fobias sociales, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño, trastornos de estrés y trastornos de conducta.

48.- La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, para su uso en la preparación de un medicamento
20 para el tratamiento de un trastorno de ansiedad.

97

98

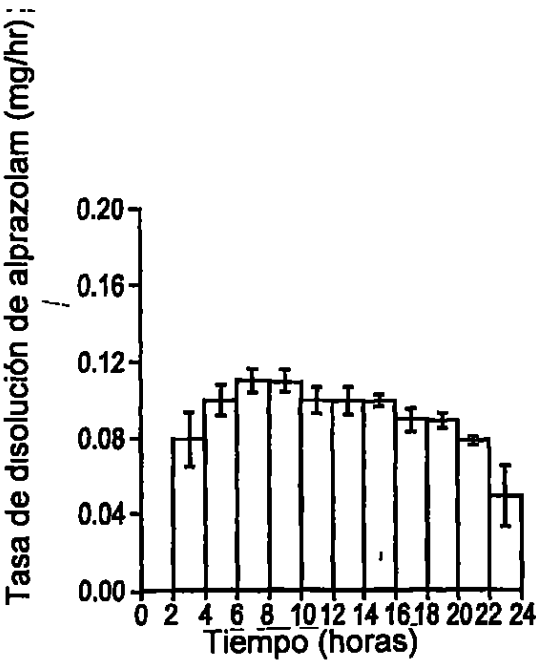


Fig. 1A

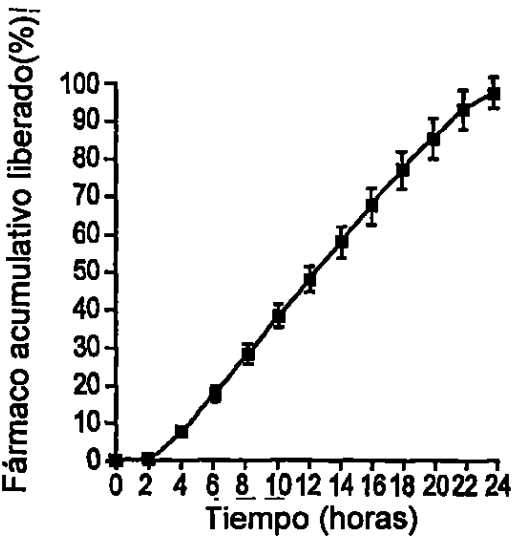


Fig. 1B

98

99

2/18

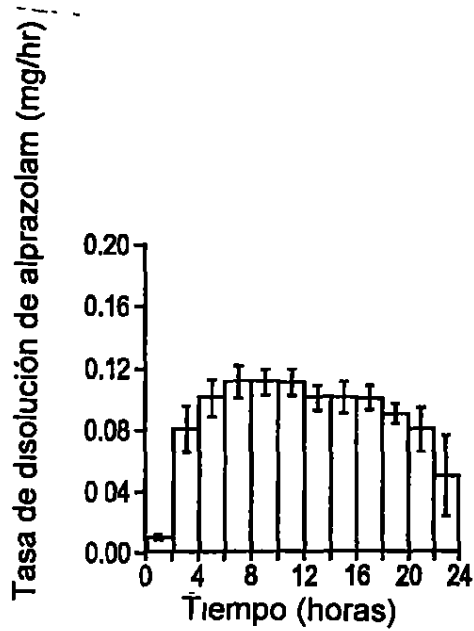


Fig. 2A

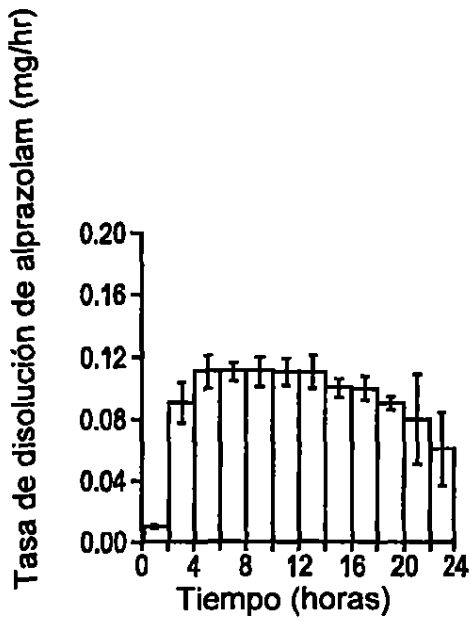


Fig. 2B

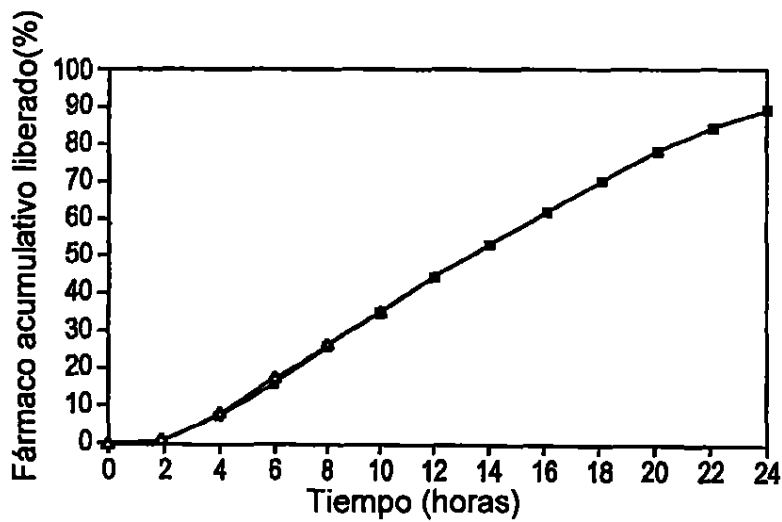


Fig. 2C

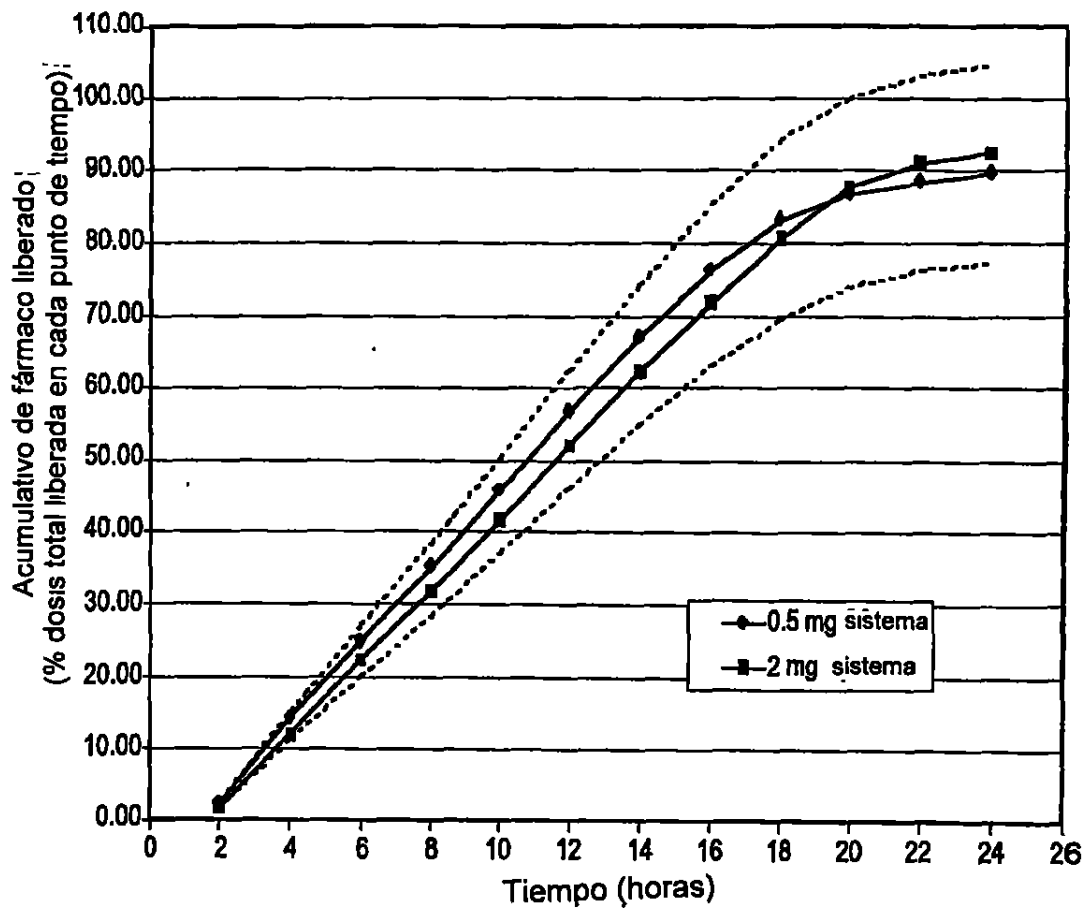


Fig. 3A

100

4/18

101

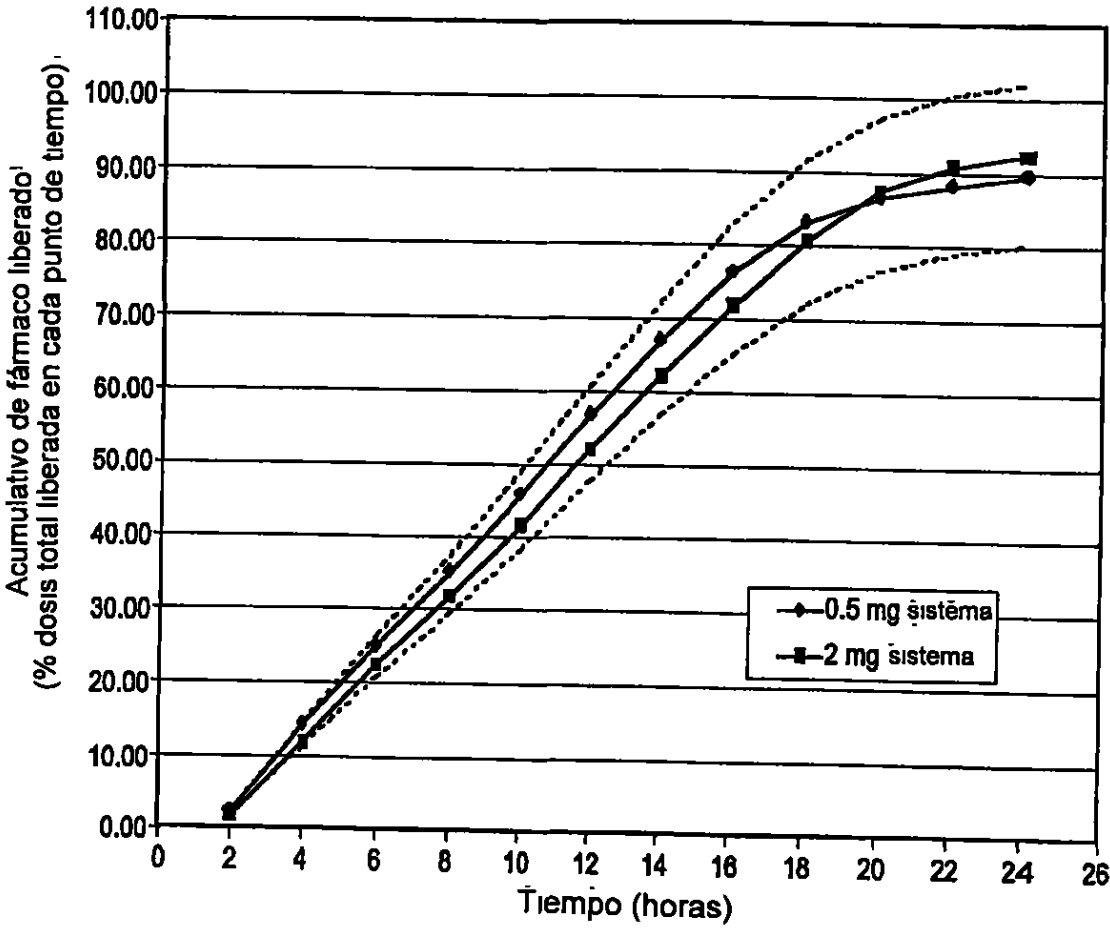
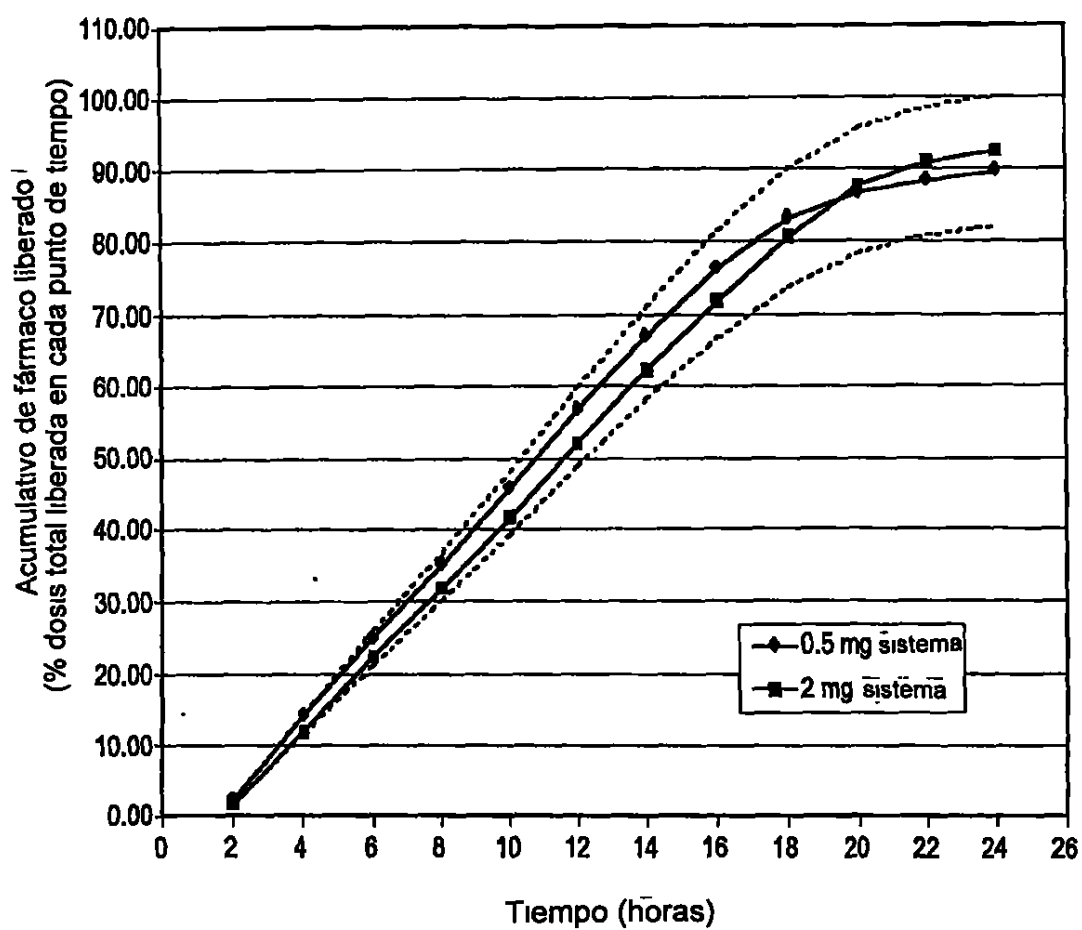


Fig. 3B

**Fig. 3C**

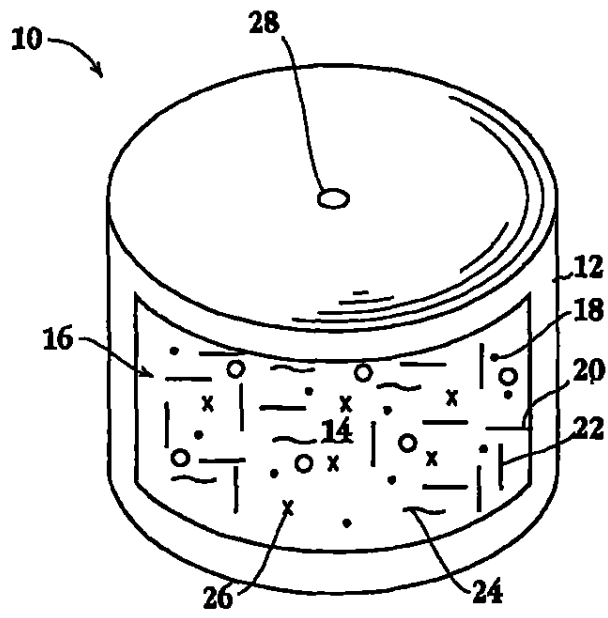


Fig. 4A

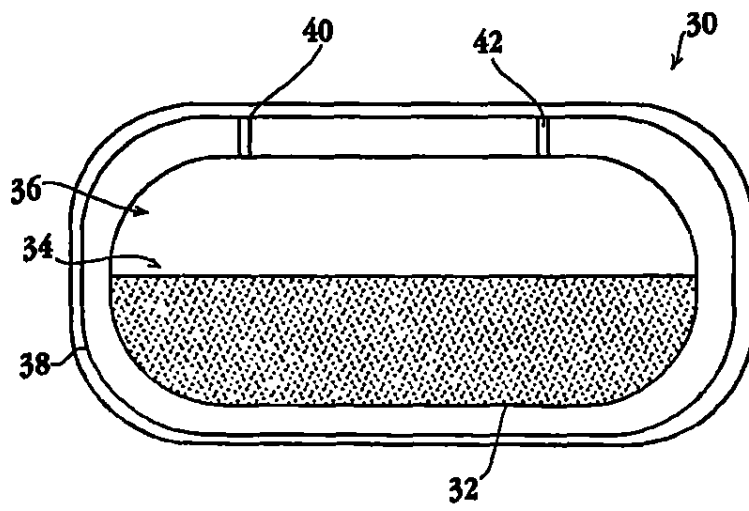


Fig. 4B

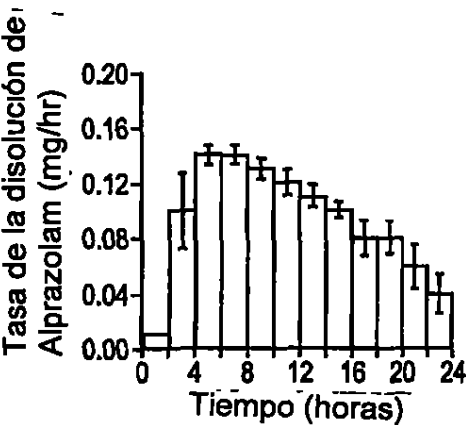


Fig. 5A

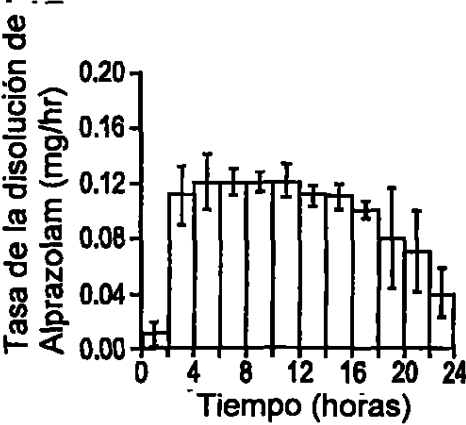


Fig. 5B

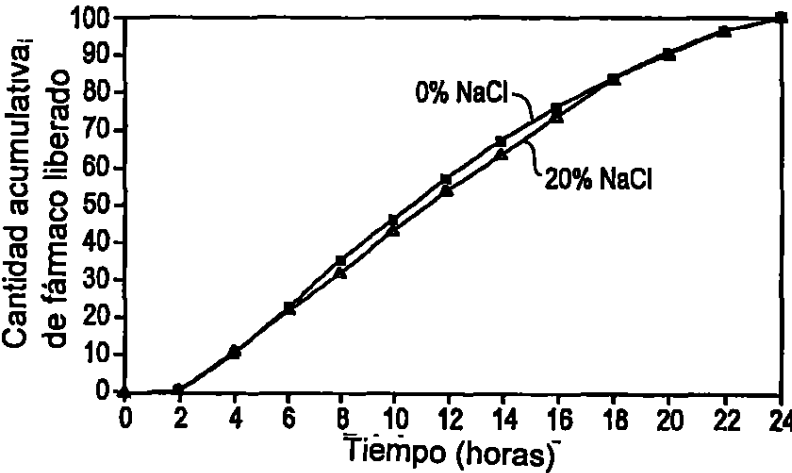


Fig. 5C

104

105

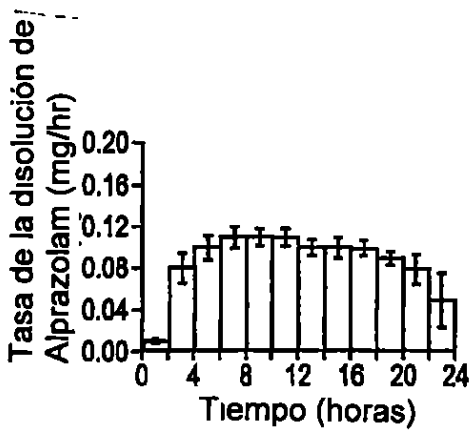


Fig. 6A

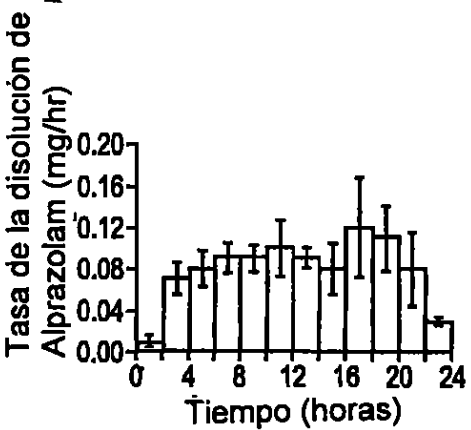


Fig. 6B

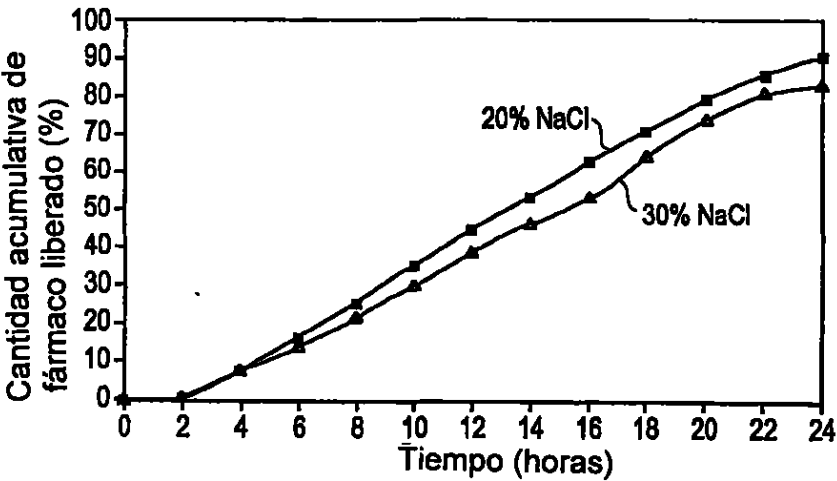


Fig. 6C

105

106

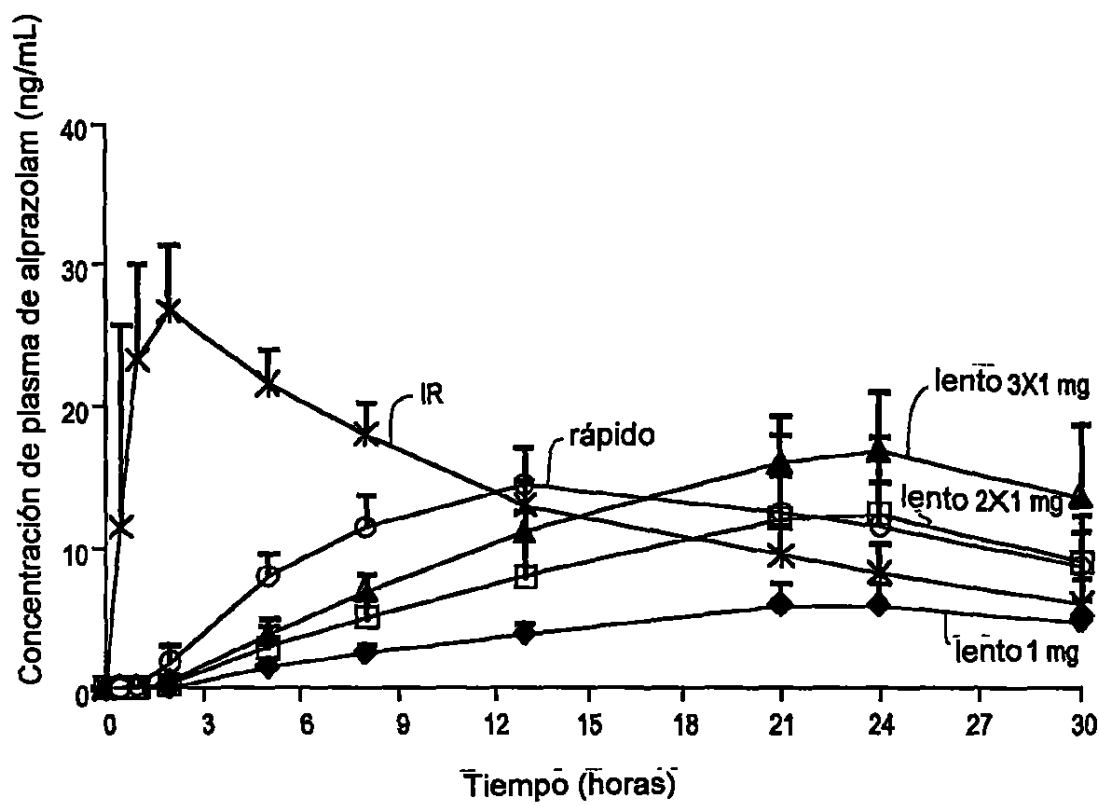


Fig. 7

106

10/18

107

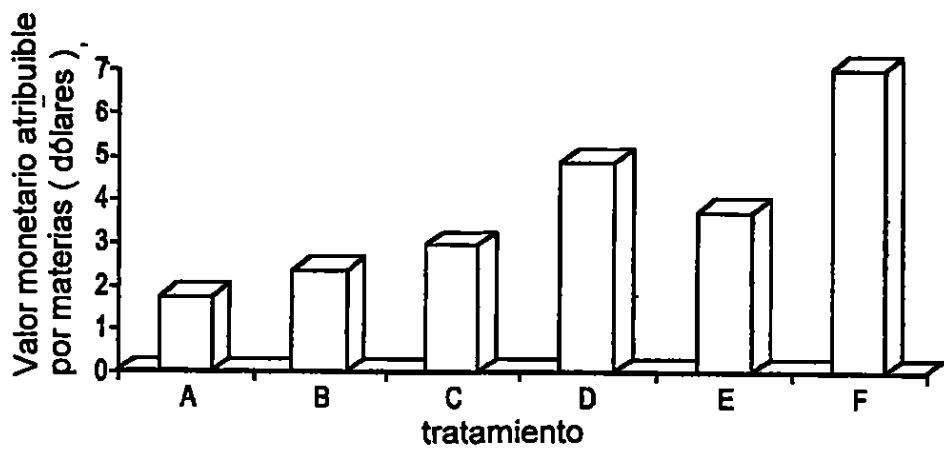


Fig. 8

11/18

108

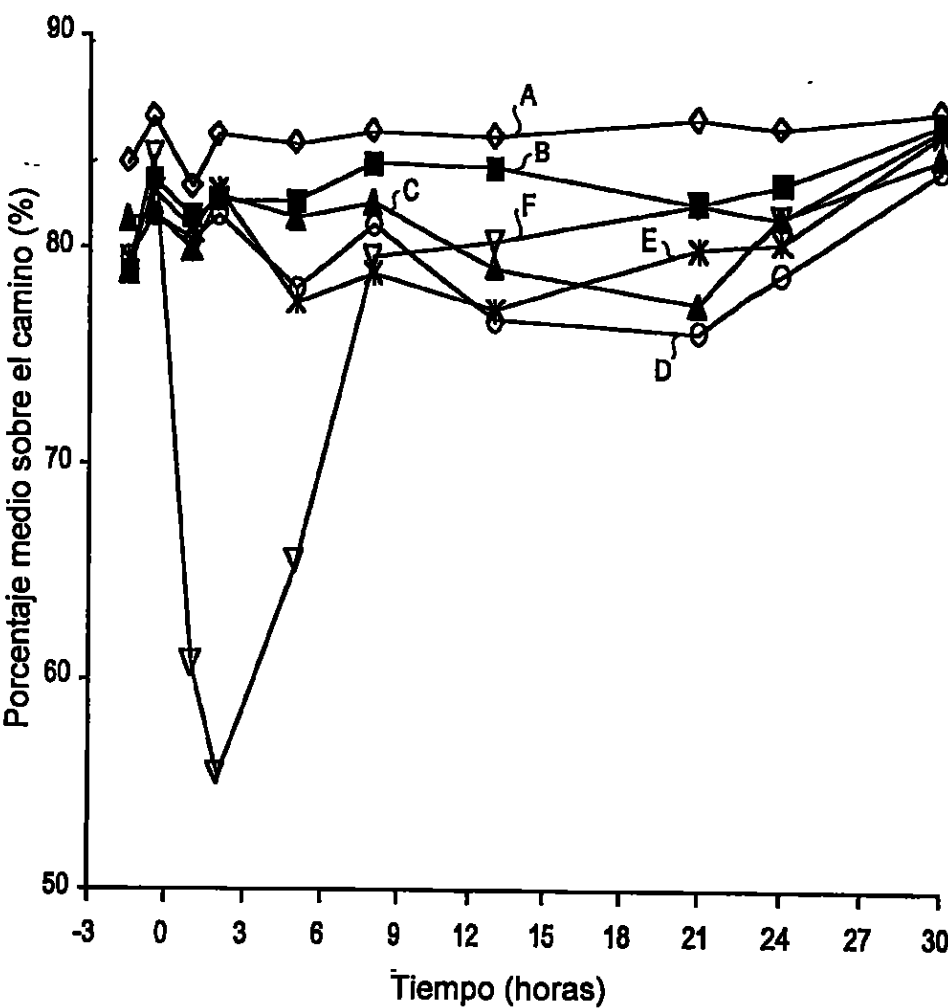


Fig. 9

108

12/18

109

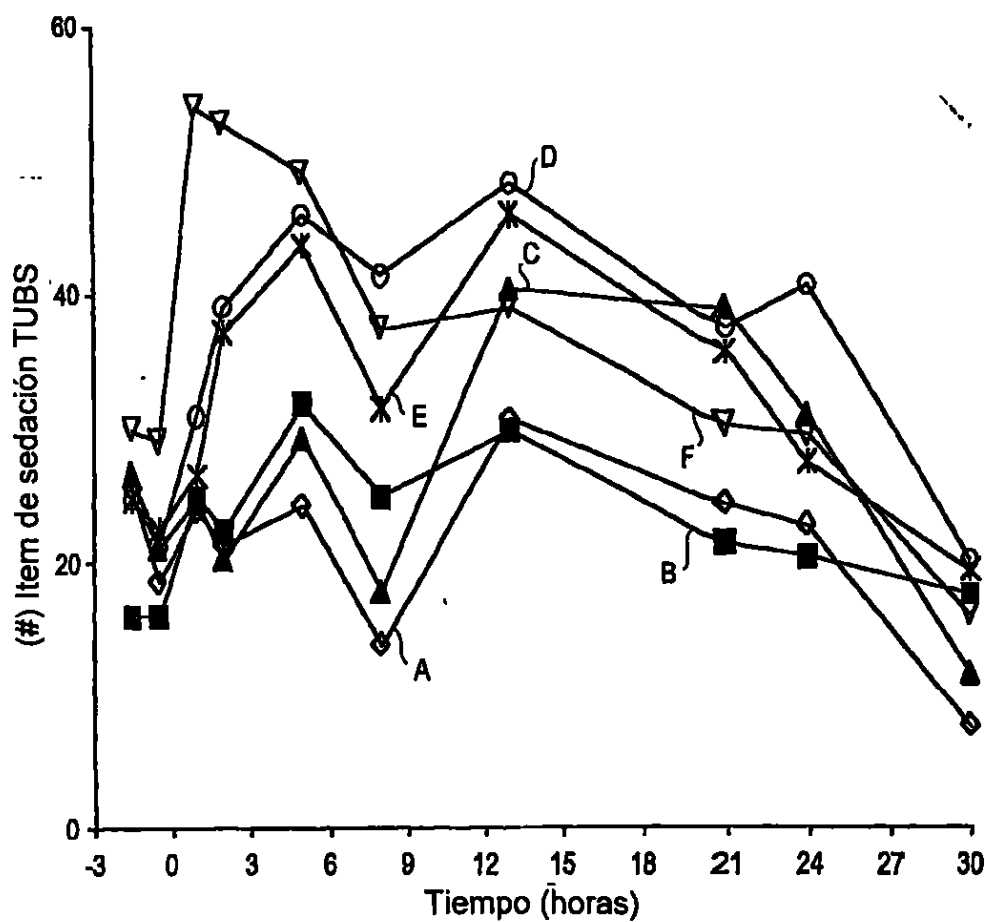


Fig. 10A

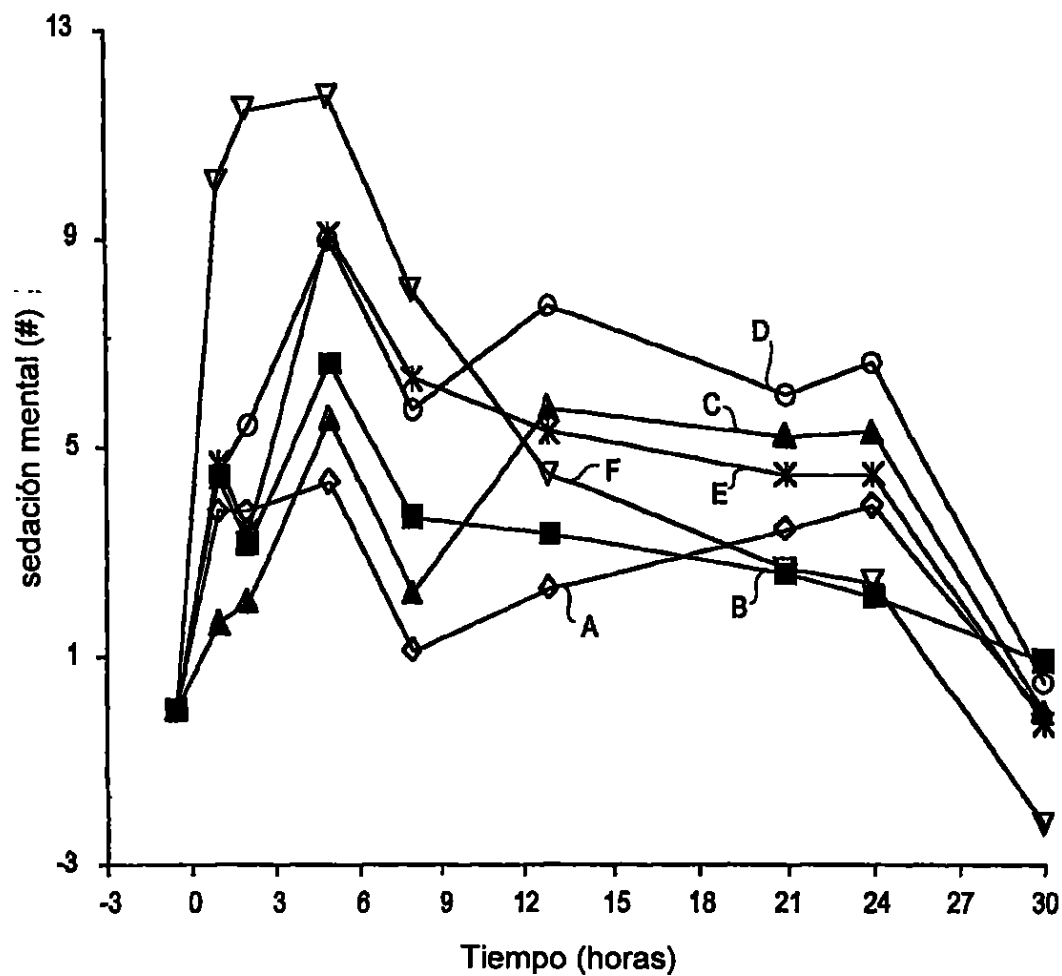


Fig. 10B

HO

111

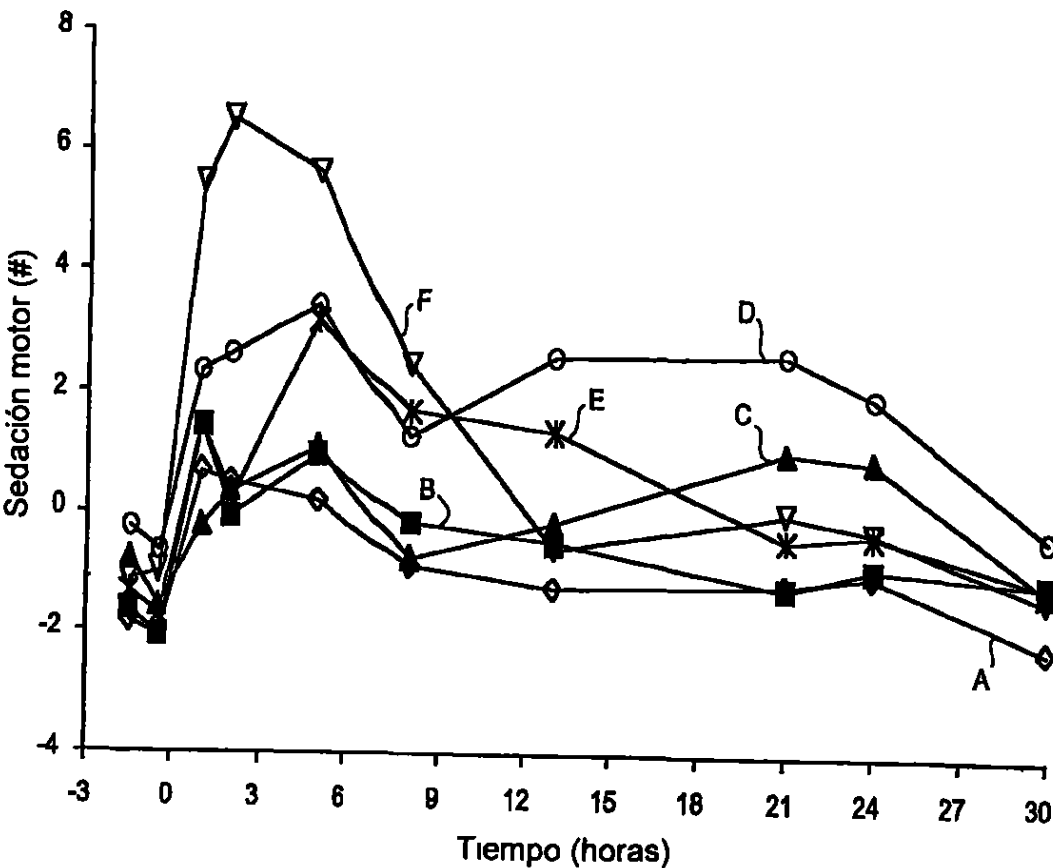


Fig. 10C

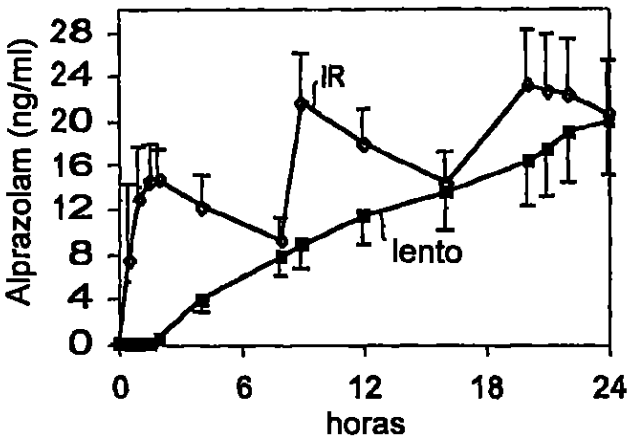


Fig. 11A

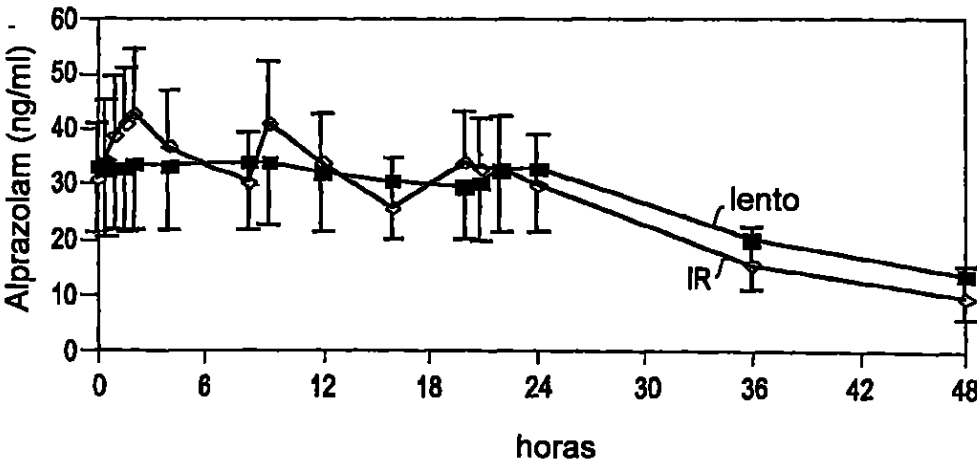


Fig. 11B

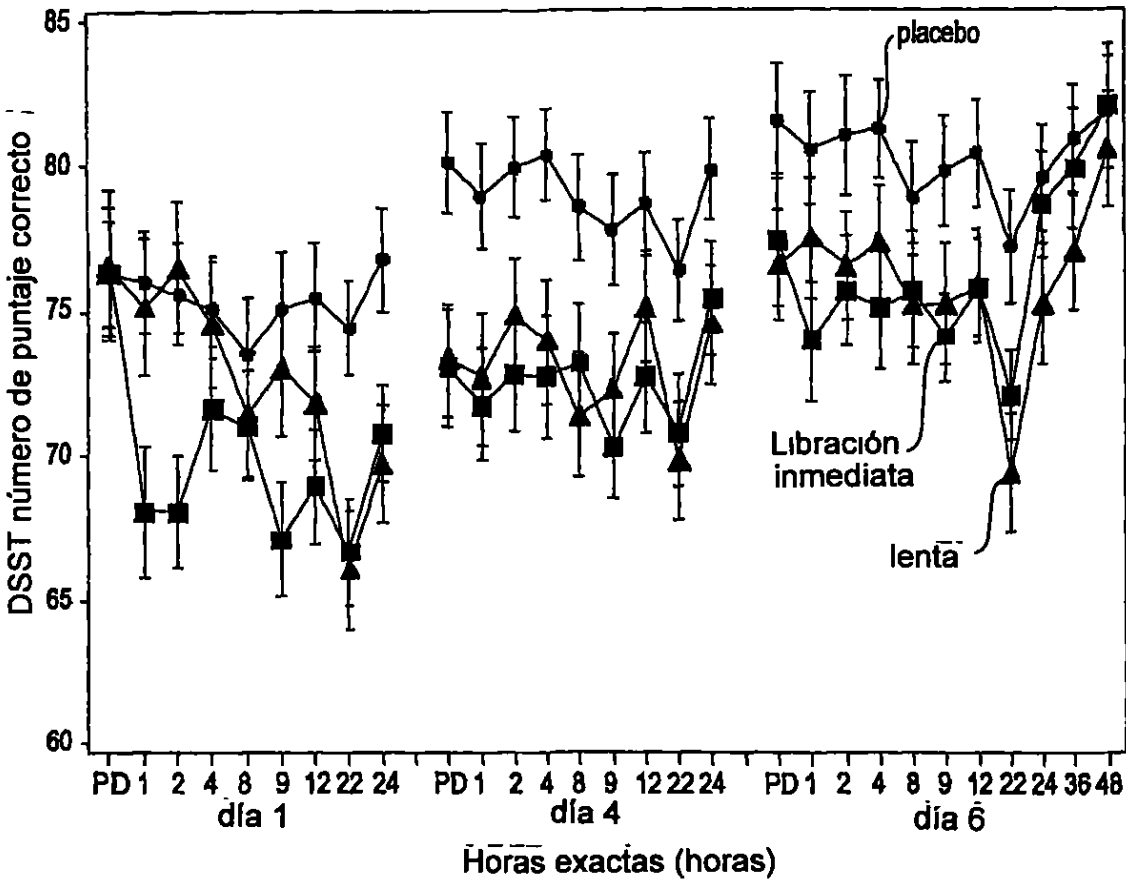


Fig. 12A

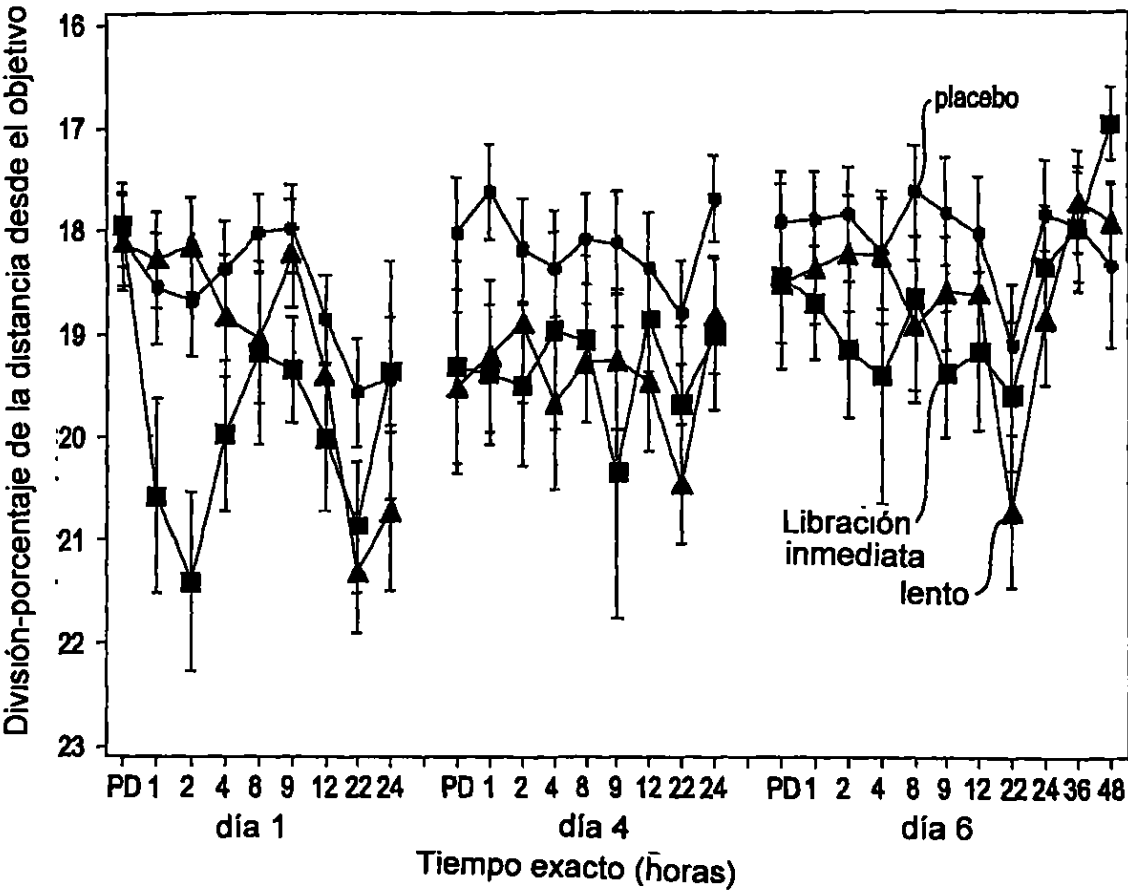


Fig. 12B

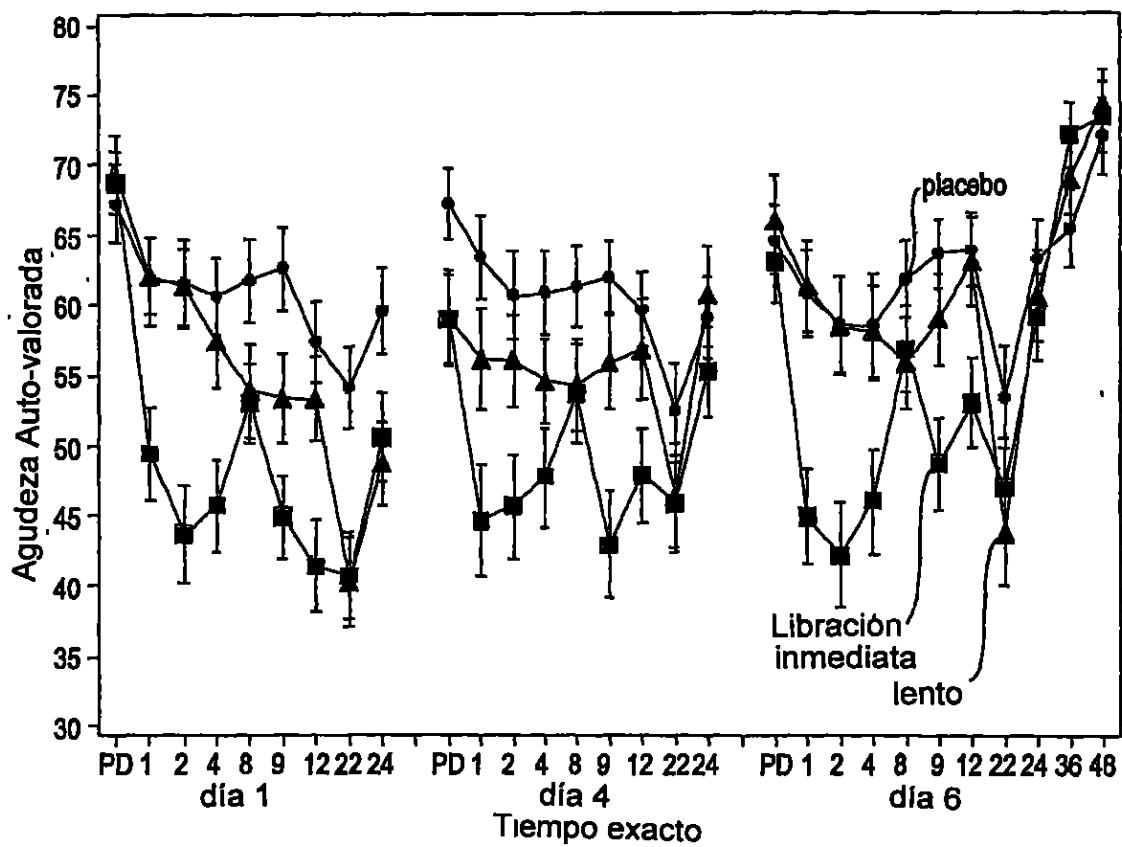


Fig. 12C

**PCT
REQUEST**

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) ALZ5061PCT

45
116

Box No. I TITLE OF INVENTION
METHODS AND DOSAGE FORMS FOR CONTROLLED DELIVERY OF ALPRAZOLAM

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ALZA CORPORATION
1900 Charleston Road
Mountain View, California 94043
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplemental Box for the purposes of:

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MODI, Nishit B.
587 Torland Court
Sunnyvale, California 94087
US

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box for the purposes of:

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Mohr, Judy M. and Abraham, David; Berman, Steven P.; Capozzuto, Louis J.; Colby, Andrea L.; Coletti, Paul A.; Goodwin, Matthew S.; Herman, Frederick L.; Nwaneri, Angela; Palo, Ralph R.; Plantz, Bernard P.; Shirtz, Joseph P.; Stark, Michael; Warfield, Mark R.; Yip, Philip.
Customer No 27777
Alza Corporation
c/o Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza, WH3221
New Brunswick, New Jersey 08933
United States of America

Telephone No.
(650) 564-5000

Facsimile No.
(650) 564-2195

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)
GUPTA, Suneel K. 1331 Elsona Drive Sunnyvale, California 94087 US	Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
---	---

This person is applicant for the purposes of	☐ all designated States	☐ all designated States except the United States of America	☒ the United States of America only	☐ the States indicated in the Supplemental Box
--	--	--	---	---

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)
DAVAR, Nipun 34575 Melissa Terrace Fremont, California 94555 US	Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality IN	State (that is, country) of residence US
---	---

This person is applicant for the purposes of	☐ all designated States	☐ all designated States except the United States of America	☒ the United States of America only	☐ the States indicated in the Supplemental Box
--	--	--	---	---

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)
SEROFF, Sonya M. 5526 Blossom Dale Drive San Jose, California 95129 US	Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
---	---

This person is applicant for the purposes of	☐ all designated States	☐ all designated States except the United States of America	☒ the United States of America only	☐ the States indicated in the Supplemental Box
--	--	--	---	---

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)
	Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
---	---------------------------------------

This person is applicant for the purposes of	☐ all designated States	☐ all designated States except the United States of America	☐ the United States of America only	☐ the States indicated in the Supplemental Box
--	--	--	--	---

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application, country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 26 September 2003 (26/09/2003)	60/506,544	US		
item (2) 05 December 2003 (05/12/2003)	60/527,434	US		
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ All items ☒ item (1) ☒ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, or one member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)): ..

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (date/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)

Number of
declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)	Number of items
(a) in paper form, the following number of sheets	1 ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) 04	2 ☐ original separate power of attorney	.
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) 46	3 ☐ original general power of attorney	.
claims 05	4 ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any	1
abstract 01	5 ☐ statement explaining lack of signature	.
drawings 18	6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	.
Sub-total number of sheets 74	7 ☐ translation of intl. Application into (language):	.
sequence listing 00	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	.
tables related thereto 00	9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	.
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) 00	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	.
Total number of sheets 74	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	.
(b) only in computer readable form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	.
(i) ☐ sequence listing	10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	.
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	.
(c) also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	.
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	.
(ii) ☐ tables related thereto	11 ☒ other (specify): transmittal letter with express mail certificate 1	1
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under item 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	return receipt postcard 1 check 1	1

Figure of the drawings which
should accompany the abstract:Language of filing of the
international application. English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Judy M. Mohr

Judy M. Mohr

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings ☐ received. ☐ not received.
3. Corrected date of the actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
5. International Searching Authority (if two or more are competent) ISA /	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/030180 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/22,
9/24, 9/36, 9/44, 31/5517

(21) International Application Number:
PCT/US2004/031394

(22) International Filing Date:
24 September 2004 (24.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/506,544 26 September 2003 (26.09.2003) US
60/527,434 5 December 2003 (05.12.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ALZA
CORPORATION [US/US]; 1900 Charleston Road,
Mountain View, CA 94043 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MODI, Nishit, B.
[US/US]; 587 Torland Court, Sunnyvale, CA 94087 (US).
GUPTA, Suneel, K. [US/US], 1331 Elsona Drive, Sun-
nyvale, CA 94087 (US). DAVAR, Nipun [IN/US], 34575
Melissa Terrace, Fremont, CA 94555 (US) SEROFF,
Sonya, M. [US/US]; 5526 Blossom Dale Drive, San Jose,
CA 95129 (US).

(74) Agents: MOHR, Judy, M. et al., Alza Corporation,
c/o Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza
WH3221, New Brunswick, NJ 08933 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: OSMOTIC DOSAGE FORMS FOR CONTROLLED DELIVERY OF ALPRAZOLAM

(57) Abstract: A dosage form for delivery of alprazolam is described. The sustained release dosage form provides via once-a-day dosing a therapeutically effective average steady-state plasma alprazolam concentration, where the maximum attained plasma concentration is achieved more than about 14 hours after administration. The slow, sustained release reduces side effects such as sedation and abuse potential.

WO 2005/030180 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/031394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/22 A61K9/24 A61K9/36 A61K9/44 A61K31/5517

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EP0-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 01/51040 A1 (LABORATORIOS PHOENIX U.S.A., INC; FAOUR, JOAQUINA; VERGEZ, JUAN, A; OS) 19 July 2001 (2001-07-19) page 8, line 8 - line 10 examples	1-48
X	US 2002/051807 A1 (FAOUR JOAQUINA ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) examples	1-48
A	US 5 718 700 A (EDGREN ET AL) 17 February 1998 (1998-02-17) the whole document	1-48

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2005

Date of mailing of the international search report

04/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 6818 Patentkanal 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3918

Authorized officer

Giménez Miralles, J

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 11.2

Claims Nos.: 1-48

Present independent claims 1, 4, 11, 12, 14, 16, 22, 25, 28, 35, 37 and 39 relate to the same subject-matter and differ only in the way chosen to define that subject-matter. Therefore, the claims as a whole lack conciseness and clarity, because an undue burden is placed on the reader to ascertain the subject-matter for which protection is sought (Art. 6 PCT).

Present independent claims 1, 4, 11, 12, 14, 16, 22, 25, 28, 35, 37 and 39 relate to an extremely large number of possible dosage forms of alprazolam, defined by reference to desirable characteristics or properties of the dosage forms, expressed in terms of parameters related to the in vitro and in vivo release profiles of the active agent (dissolution rate in aqueous environment, release rate in vivo after oral delivery) and to the pharmacokinetic parameters of the composition (Tmax, Cmax, AUC).

First, this is considered as an attempt to define the subject-matter of the invention by reference to the result(s) to be achieved, instead of defining it in terms of the technical features (in the present case, galenic form and composition) necessary for achieving that/those result(s). This results in lack of clarity of the claims (Art. 6 PCT).

Second, the use of the aforementioned parameters related to the release rates and to the pharmacokinetics of the composition is considered to lead to a lack of clarity, because it is not always possible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art (Art. 6 PCT).

Third, the claims cover all possible dosage forms having the desirable characteristics or properties mentioned above, whereas the application provides support within the meaning of Art. 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Art. 5 PCT for only a very limited number of such dosage forms, namely osmotic dosage forms, as defined in claims 7-9, having a particular composition in respect of the osmopolymer (polyethylene oxide, as disclosed in the description and the examples). Other alternatives are not sufficiently disclosed in the application. Therefore, the area covered by the claims is broader than justified by the extent of the disclosure of the invention. In the present case, the claims so lack support and/or the application so lacks disclosure such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to independent claims 1, 4, 11, 12, 14, 16, 22, 25, 28, 35, 37 and 39, taken in combination with claims 7-9, within the meaning of the description and the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/031394

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-48
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/031394

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0151040	A1	19-07-2001	AU 2775801 A CA 2396214 A1 US 2002051807 A1	24-07-2001 19-07-2001 02-05-2002
US 2002051807	A1	02-05-2002	AU 2775801 A CA 2396214 A1 WO 0151040 A1	24-07-2001 19-07-2001 19-07-2001
US 5718700	A	17-02-1998	NONE	

124
 125



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

127
126

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ☒		()	()
-Descripción de la invención. ☒		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes. ☒		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ☒		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Abril 21 de 2006.