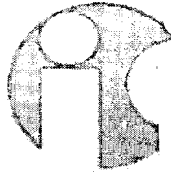




No. 10-127261- -00009-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60



No. 13-109406- -00000-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

Industria y

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION
DIVISIONAL EXP: 10-127.261**

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN FÁRMACOS
LEVEMENTE BÁSICOS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN
CONTROLADA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/22

71. SOLICITANTE: APTALIS PHARMATECH, INC.

DOMICILIO: Ohio, Estados Unidos de América.

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 10-127261- -00009-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60



No. 13-109406- -00000-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

**DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN**

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

APTALIS PHARMATECH, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	845 Center Drive, Vandalia,	Ohio 45377-3129,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA **C.C. 41.654.882** **20824 CSJ**
Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clarkemodet@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

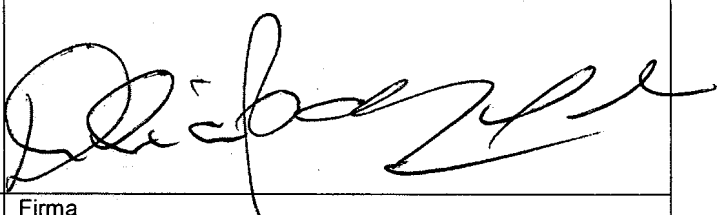
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

P-3736

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente _____ _____ De: _____ A: _____	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No.	Fecha
----------------------------	-------

6. Anexos
☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

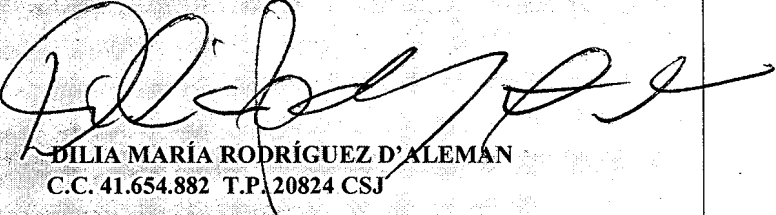
7. Firma	
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Nombre y apellidos	 Firma
C.C. 41.654.882	Tarjeta Profesional 20824 CSJ

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2009/040608	Fecha 15 de Abril de 2009
Publicación Internacional No.		WO 2009/129282 A1	Fecha 22 de Octubre de 2009
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN FÁRMACOS LEVEMENTE BÁSICOS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/22		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
APTALIS PHARMATECH, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 845 Center Drive, Vandalia,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: Ohio 45377-3129,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.VENKATESH,		Gopi	Estadounidense
2.LAI,		Jin-wang	Estadounidense
3.STEVENS,		Philip, J.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
1. 780 Waldsmith Way,		Vandalia,	Ohio 45377,
2. 149 Harbor Drive,		Springboro,	Ohio 45066,
3. 9111 Frederick-marilyn Rd.,		Englewood,	Ohio 45322,
PAÍS RESIDENCIA		PAÍS RESIDENCIA	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRONICO	
PAÍS Colombia		clarkemodet@clarkemodet.com.co	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/045.170
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2008/04/15

25

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-023069 // 13-040119	Fecha 07/03/2013 29/04/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☒ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN FÁRMACOS LEVEMENTE BÁSICOS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 61/045.170, presentada el 15 de abril de 2008, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad a todos los efectos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Muchos agentes terapéuticos son más efectivos cuando se proporcionan a velocidades constantes en los lugares de absorción o cerca de ellos. La absorción de agentes terapéuticos que se ponen a disposición de este modo generalmente resulta en las concentraciones plasmáticas deseadas, lo que conduce a la eficacia máxima y a efectos secundarios tóxicos mínimos. Se ha dedicado mucho esfuerzo a desarrollar sistemas de administración de fármacos sofisticados tales como dispositivos osmóticos para la aplicación oral. Sin embargo, existen casos donde los sistemas de administración de fármaco simples tales como comprimidos de matriz que contienen polímeros de control de la velocidad de disolución o sistemas monolíticos o multiparticulados recubiertos con polímeros funcionales no proporcionan los perfiles farmacocinéticos (FC) objetivo
20 adecuados para regímenes de una o dos dosis diarias.

- Para la absorción suficiente de un fármaco desde el tracto gastrointestinal, el fármaco debería liberarse de la forma de dosificación y proporcionarse en forma de solución en el lugar de absorción o cerca de este. La velocidad en la que el fármaco se transforma en solución y libera una forma de dosificación es importante para la cinética de absorción del fármaco. La forma de dosificación y por consiguiente el ingrediente activo
25 se someten a pH variables durante el tránsito, que varían de pH 1,2 (estómago en ayunas) a

aproximadamente 7,0 (biliar o intestinal). Además, el tiempo de tránsito de una forma de dosificación en las partes individuales del tracto digestivo puede variar significativamente en función del tamaño de la forma de dosificación y las condiciones locales dentro del tracto digestivo. Otros factores que influyen en la absorción del fármaco incluyen

5 propiedades fisicoquímicas de la propia sustancia del fármaco tales como la pKa, solubilidad, energía cristalina y área de superficie específica. Las condiciones locales imperantes dentro del tracto digestivo que juegan un rol importante incluyen propiedades de contenidos lumbinales (pH, tensión de la superficie, volumen, capacidad de agitación y amortiguación) y cambios tras la ingesta de alimentos. En consecuencia, a menudo es

10 difícil lograr la liberación del fármaco a velocidades constantes, especialmente en el caso de fármacos levemente básicos muy solubles o fácilmente solubles, que se liberan rápidamente en condiciones de pH ácido, resultando así en la descarga de la dosis. Se aplicaron membranas de polímeros funcionales que comprenden combinaciones adecuadas de polímeros sintéticos, tales como polímeros solubles en agua (por ejemplo, povidona),

15 polímeros insolubles en agua (por ejemplo, etilcelulosa) o polímeros enterosolubles (por ejemplo, ftalato de hipromelosa gastrorresistente) a núcleos de comprimidos o granulados que comprenden el fármaco para lograr perfiles de liberación sostenidos con éxito limitado.

Las formas de dosificación de desintegración oral han mantenido un ritmo de crecimiento constante en su popularidad como alternativas más convenientes y

20 potencialmente más seguras que los comprimidos y cápsulas. Estas formas de dosificación de desintegración rápida se desintegran en la cavidad bucal y se tragan fácilmente sin agua. Son de gran ayuda para el 50% de la población que tiene dificultad para tragar los comprimidos y cápsulas convencionales (comunes entre pacientes geriátricos y pediátricos); personas que no tienen acceso inmediato al agua (por ejemplo, pacientes en

25 cama o inmóviles o personas activas a menudo lejos de sus casas); y profesionales de la salud cuyos pacientes son reacios a tomar la medicación. Las formas de dosificación de desintegración oral ayudan a mejorar el cumplimiento del paciente con los regímenes de dosificación oral porque son fáciles de administrar, convenientes para tomar discretamente

en cualquier lugar y difíciles de desechar una vez administradas. Sin embargo, no se requiere solamente que estas formas de dosificación se desintegren rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad bucal sino que también deben tener propiedades organolépticas aceptables (es decir, ser agradables al paladar) y propiedades

5 farmacocinéticas (es decir, velocidad y duración de liberación de fármaco) apropiadas para el fármaco en particular y la condición tratada. Estas propiedades son a menudo mutuamente antagónicas. Por lo tanto, desarrollar comprimidos de desintegración oral (ODT) que contengan fármacos levemente básicos que sean fácilmente solubles en el intervalo de pH fisiológico de 1,2 a 6,8 para un régimen de una o dos dosis diarias resulta
10 particularmente problemático.

Los fármacos levemente básicos se liberan rápidamente en condiciones ácidas y por consiguiente a menudo no proporcionan perfiles objetivo FC adecuados para un régimen de una o dos dosis diarias. Además, es difícil trabajar con fármacos básicos, si se requiere que las dosis altas sean terapéuticamente efectivas, porque la solubilidad
15 disminuye aproximadamente en 1-2 órdenes de magnitud en el tránsito desde el estómago al colon. Si se aplican recubrimientos poliméricos extremadamente gruesos con la intención de mantener la liberación del fármaco en la región inferior del pH, es decir, pH 1,2 – 6,8, el fármaco se libera por difusión a través de la membrana de recubrimiento a una velocidad demasiado lenta para ser de utilidad práctica.

20 Las solicitudes de patente de los Estados Unidos copendientes N.º de serie 11/668,167 (publicada como US 2007/0190145) y solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 11/668.408 (publicada como US 2007/0196491), ambas presentadas el 29 de enero de 2007 describen composiciones farmacéuticas que comprende capas separadas de fármacos levemente básicos y un ácido orgánico.

25

000004

COMPENDIO DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de liberación controlada, donde cada partícula comprende un núcleo que comprende un fármaco levemente básico; una
5 capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo del fármaco; y un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina, donde el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de liberación controlada, donde
10 cada partícula comprende un núcleo que comprende un fármaco levemente básico que contiene al menos un resto que contiene nitrógeno con un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 14; una solubilidad de al menos 200 mg/mL en una solución acuosa a temperatura ambiente con un pH de aproximadamente 1,2 – 6,8 y una solubilidad no mayor a aproximadamente 10 mg/mL con un pH 8 o mayor; una capa amortiguadora
15 alcalina dispuesta sobre el núcleo del fármaco; y un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina, donde el recubrimiento comprende un polímero insoluble en agua.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método para preparar la composición farmacéutica, que comprende (a) preparar un núcleo que comprende un
20 fármaco levemente básico; (b) recubrir el núcleo de la etapa (a) con una capa que comprende una solución amortiguadora alcalina; y (c) recubrir el núcleo recubierto por una capa amortiguadora alcalina de la etapa (b) con una capa de liberación controlada.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas. Cada partícula comprende un
25 núcleo que comprende un fármaco levemente básico; una capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo; y un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina, donde el recubrimiento de liberación controlada comprende

un polímero insoluble en agua, opcionalmente en combinación con un polímero entérico o soluble en agua.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos dos poblaciones de partículas de fármaco. Una población de partículas de fármaco comprende núcleos que comprenden un fármaco levemente básico, una capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo del fármaco; y un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina, donde el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero entérico.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos dos poblaciones de partículas de fármaco. Una población de partículas de fármaco comprende núcleos que comprenden un fármaco levemente básico, mientras que la segunda población de partículas de fármaco comprende núcleos que comprenden un fármaco levemente básico, una capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo del fármaco; y un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina, donde el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para preparar la forma de dosificación farmacéutica. En una realización, la forma de dosificación farmacéutica se prepara mediante la mezcla de las micropartículas descritas en la presente con los gránulos de dispersión rápida que comprenden un sacárido y/o un alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante para formar una mezcla por compresión y comprimiendo la mezcla en un comprimido. En otra realización, la forma de dosificación farmacéutica se prepara rellenando una cápsula con las micropartículas descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

000005

La figura 1 ilustra secciones cruzadas de una cuenta IR recubierta con una solución amortiguadora alcalina (dibujo superior) y una cuenta SR o TPR que comprende una cuenta IR recubierta por una solución amortiguadora alcalina que comprende un fármaco levemente básico de conformidad con realizaciones particulares de la invención (dibujo inferior). En la figura 1 (esquema arriba), una cuenta IR recubierta por una solución amortiguadora alcalina 10 comprende una capa amortiguadora alcalina 12 dispuesta sobre una capa selladora protectora 14, que se dispone sobre una capa de fármaco levemente básico 16 dispuesta sobre un núcleo inerte 18 que comprende azúcar, esfera de lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina-manitol o dióxido de silicio. En la misma figura (esquema abajo), la cuenta SR o TPR 20 comprende una capa de recubrimiento compresible 26 dispuesta sobre un recubrimiento de liberación controlada (capa de SR o TPR) 24, que se dispone sobre una capa selladora 22, la que se dispone sobre una cuenta IR recubierta por una solución amortiguadora alcalina 10.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Todos los documentos que se citan se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad a todos los efectos; la mención de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que constituye técnica anterior respecto a la presente invención.

20 Los términos “fármaco”, “activo” o “ingrediente farmacéuticamente activo” tal como se utilizan en la presente incluyen compuestos farmacéuticamente aceptables o terapéuticamente efectivos, sales, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, solvatos (incluidos los hidratos), polimorfos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de estos. Cuando se refiere a un fármaco en las descripciones de las diversas realizaciones de la invención, la referencia abarca el fármaco básico, sales, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, solvatos (incluidos los hidratos), polimorfos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de estos.

Los términos “comprimido de desintegración oral” u “ODT” se refieren a un comprimido que se desintegra rápidamente en la cavidad bucal de un paciente después de la administración sin, por ejemplo, necesidad de masticarlo. La velocidad de desintegración puede variar, pero es más rápida que la velocidad de desintegración de formas de dosificación sólidas convencionales (es decir, comprimidos o cápsulas) que deben tragarse inmediatamente después de la administración o de formas de dosificación sólidas masticables.

El término “aproximadamente”, tal como se utiliza en la presente refiere a una cantidad numérica, incluye “exactamente”. Por ejemplo, “aproximadamente 60 segundos” incluye 60 segundos, exactamente, así como también los valores cercanos a 60 segundos (por ejemplo, 50 segundos, 55 segundos, 59 segundos, 61 segundos, 65 segundos, 70 segundos, etc.).

El término “fármaco levemente básico” abarca fármacos que contienen uno o más restos de nitrógeno con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 que son muy solubles a fácilmente solubles en condiciones de pH ácido y neutro (es decir, en un pH de aproximadamente 1,2 hasta un pH de aproximadamente 6,8), pero escasamente soluble en un pH por encima de 6,8. Los términos que se refieren a la solubilidad (por ejemplo, “muy soluble”, “fácilmente soluble”, “escasamente soluble”, etc.) tienen el mismo significado tal como se definen en la Farmacopea U.S. (Vol. 26, NF 21, 2003), entendiendo que los límites de solubilidad que se proporcionan representan límites aproximados. Por ejemplo, “muy soluble” significa tener una solubilidad no menor que aproximadamente 1g de soluto por cada 1 mL de agua o solución acuosa a temperatura ambiente a un pH especificado; “fácilmente soluble” significa tener una solubilidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg de soluto por cada 1 mL de agua o solución acuosa a temperatura ambiente a un pH especificado; “escasamente soluble” significa tener una solubilidad menor de aproximadamente 100 mg de soluto por cada 1 mL de agua a temperatura ambiente.

000008

Tal como se utiliza en la presente invención, el término recubrimiento de “liberación controlada” abarca recubrimientos que retardan la liberación, extienden la liberación, sostienen la liberación, evitan la liberación y/o de otra manera prolongan la liberación de un fármaco a partir de una partícula recubierta con un recubrimiento de liberación controlada. El término “liberación controlada” abarca “liberación sostenida” y “liberación pulsátil y temporizada”. Un recubrimiento de liberación controlada también puede denominarse en la presente un recubrimiento de “tiempo de latencia”.

Tal como se utiliza en la presente, el término “núcleo de liberación inmediata” se refiere a un núcleo que contiene un fármaco, opcionalmente en capas con una capa selladora, pero sin recubrirse con un recubrimiento de liberación controlada. Un “núcleo de liberación inmediata” puede incluir cristales de fármaco (o partículas amorfas), granulados de fármaco con uno o más excipientes o un núcleo inerte (por ejemplo, esfera de azúcar) en capas con un fármaco (y un aglutinante opcional), un recubrimiento sellador protector y una capa amortiguadora alcalina opcional. Los “núcleos de liberación inmediata” tienen propiedades de liberación inmediata tal como se describe en la presente. Las partículas de liberación extendida (por ejemplo, partículas SR, partículas TPR, etc.) pueden prepararse mediante recubrimiento de núcleos de liberación inmediata con un recubrimiento de liberación extendida.

Tal como se utiliza en la presente, el término “liberación inmediata” o IR se refiere a la liberación mayor o igual a aproximadamente el 50% (especialmente si se enmascara el sabor para incorporarlo en una forma de dosificación en comprimido de desintegración oral), preferiblemente mayor a aproximadamente el 75%, más preferiblemente mayor a aproximadamente el 90%, y de conformidad con ciertas realizaciones mayor a aproximadamente el 95% del activo en aproximadamente 2 horas, más particularmente en aproximadamente una hora tras la administración de la forma de dosificación.

Los términos “partícula TPR” o “cuenta TPR” se refieren a una partícula que contiene el fármaco, por ejemplo una cuenta del fármaco en capas, un granulado que contiene el fármaco o una partícula del fármaco, recubiertos con un recubrimiento TPR

000009

(“liberación pulsátil y temporizada”). El recubrimiento TPR proporciona un pulso de liberación del fármaco inmediato o un perfil sostenido de liberación del fármaco después de un tiempo de latencia predeterminado. El término “tiempo de latencia” se refiere a un período de tiempo después de la administración oral de la partícula que contiene el fármaco o después de la exposición a los medios de disolución de 2 etapas o a fluido(s) corporal(es) simulado(s), donde menos que aproximadamente el 10% del fármaco se libera a partir de la partícula que contiene el fármaco. En una realización, el término “tiempo de latencia” se refiere a un período de tiempo donde sustancialmente ninguno de los fármacos se libera a partir de la partícula o después de la exposición a los medios de disolución de 2 etapas o a fluido(s) corporal(es) simulado(s). En algunas realizaciones, un tiempo de latencia de al menos aproximadamente 1 a 10 horas se logra mediante el recubrimiento de la partícula con, por ejemplo, una combinación de al menos un polímero insoluble en agua y al menos un polímero entérico (por ejemplo, una combinación de etilcelulosa y ftalato de hipromelosa). En una realización, el tiempo de latencia varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas. La capa TPR puede opcionalmente contener un plastificante.

Los términos “recubrimiento de liberación sostenida” o “recubrimiento SR” se refieren a un recubrimiento que proporciona propiedades de liberación sostenida, por ejemplo, un recubrimiento que retrasa la liberación del fármaco a partir de la partícula que contiene el fármaco pero que no proporciona un “tiempo de latencia” apreciable. En una realización, un recubrimiento SR comprende un polímero insoluble en agua y opcionalmente un polímero soluble en agua.

El término “se desintegra sustancialmente” significa un nivel de desintegración que asciende a una desintegración de al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90% o aproximadamente el 100% de la composición de ODT.

El término “enmascara sustancialmente el sabor” en referencia a la capa de enmascaramiento de sabor de las partículas IR (cuando está presente) se refiere a la

000010

11

habilidad de la capa de enmascaramiento de sabor para evitar sustancialmente la liberación de un fármaco con sabor amargo en la cavidad bucal del paciente. Una capa de enmascaramiento de sabor que "enmascara sustancialmente" el sabor del fármaco libera típicamente menos de aproximadamente el 10% del fármaco en la cavidad bucal del paciente, en otras realizaciones, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos de aproximadamente el 0,1%, menos de aproximadamente el 0,05%, menos de aproximadamente el 0,03%, menos de aproximadamente el 0,01% del fármaco. Las propiedades de enmascaramiento de sabor de la capa de enmascaramiento de sabor de las composiciones de la presente invención pueden medirse *in vivo* (por ejemplo, utilizando métodos de prueba organolépticos convencionales conocidos en la técnica) o *in vitro* (por ejemplo, utilizando pruebas de disolución tal como se describen en la presente). El experto en la técnica reconocerá que la cantidad de liberación del fármaco asociada con una capa de enmascaramiento de sabor que "enmascara sustancialmente" el sabor de un fármaco no está limitada a los intervalos expresamente descritos en la presente y pueden variar en función de otros factores tales como la amargura percibida del fármaco y, por ejemplo, la presencia de agentes saborizantes en la composición.

Los términos "perfiles de concentración plasmática en función del tiempo", " C_{max} ", "AUC", " T_{max} " y "semivida de eliminación" tienen los significados generalmente aceptados tal como se definen en la FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products (marzo 2003).

A menos que se indique lo contrario, la cantidad de los diversos recubrimientos o capas descritas en la presente (el "peso de recubrimiento") se expresa como el porcentaje de aumento de peso de las partículas o cuentas que proporciona el recubrimiento seco, en relación con el peso inicial de las partículas o cuentas antes del recubrimiento. Por lo tanto, un peso de recubrimiento del 10% se refiere a un recubrimiento seco que incrementa el peso de una partícula en un 10%. A menos que se indique de otra forma, las relaciones se calculan en peso.

000011

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de liberación controlada, donde cada partícula comprende un núcleo que comprende un fármaco levemente básico; una capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo; y un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina. En realizaciones particulares, el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua. De conformidad con ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones farmacéuticas abarcan cualquier fármaco levemente básico que tiene al menos un resto que contiene nitrógeno, un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 y una solubilidad no menor de aproximadamente 200 mg/mL en una solución acuosa a temperatura ambiente a aproximadamente pH 1,2 – 6,8 y una solubilidad menor de aproximadamente 10 mg/mL a pH 8 o mayor. Sin quedar ligados a la teoría del mecanismo de control de liberación del fármaco, la capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo que contiene el fármaco levemente básico crea un micro ambiente de pH alcalino en la interfaz del fármaco donde el fármaco es en el mejor de los casos escasamente soluble incluso cuando el exterior de la cuenta con recubrimiento de liberación controlada es ácido donde el fármaco es fácilmente soluble, evitando así descargar la dosis en el momento de la administración oral.

En algunas realizaciones, los fármacos levemente básicos de la presente invención pueden seleccionarse de los siguientes ejemplos no taxativos de clases de fármacos: analgésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central (SNC), agonistas de receptores de dopamina, antieméticos, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos (por ejemplo, antipsicóticos), agonistas de opioides, antagonistas de opioides, fármacos antiepilépticos, antagonistas de histamina H₂, agentes antiasmáticos y relajantes de los músculos esqueléticos.

Los ejemplos de fármacos levemente básicos incluyen, a modo no taxativo,

000012

13

derivados de la butirofenona que contienen un resto de nitrógeno, fenilamino imidazolina (por ejemplo, clonidina, un agente antihipertensivo), dihidroxifenil isopropilamino etano (por ejemplo, fenoterol, un agente broncolítico), fenoxi butilamino propanol (por ejemplo, β -bunitrolol adrenolítico, fenoxi amino propano (por ejemplo, mexiletino antiarrítmico), aminoetil oxazolo azepina (agente antihipertensivo y antianginoso) o una sal, solvato, éster, polimorfo, o mezcla de farmacéuticamente aceptables los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco levemente básico tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas.

El término “dispuesto sobre” significa que un segundo material se deposita sobre un primer material, donde el segundo material puede o no estar en contacto físico con el primer material. Por lo tanto es posible, pero no necesario, que un material intermedio se encuentre entre el primer y segundo material.

Se cree que la capa amortiguadora alcalina crea un microambiente alcalino en la interfaz del fármaco dentro de la partícula de liberación controlada. Debido a que el fármaco levemente básico tiene una solubilidad más baja en este microambiente, la capa amortiguadora alcalina retarda la liberación del fármaco en condiciones de pH ácido a neutro del tracto gastrointestinal, condiciones en las que el fármaco de otra manera se disolvería rápidamente. Al incorporar una capa amortiguadora alcalina en las composiciones de la presente invención, es posible lograr perfiles farmacocinéticos adecuados para un régimen de una o dos dosis diarias. Ejemplos no taxativos de soluciones amortiguadoras alcalinas adecuadas para las composiciones de la presente invención incluyen hidróxido de sodio, dihidrógenofosfato de monosodio, hidrógenofosfato de disodio, fosfato de trisodio, acetato de sodio, carbonato o bicarbonato de sodio, dihidrógenofosfato de monopotasio, hidrógenofosfato de dipotasio, fosfato de tripotasio, acetato de potasio, carbonato o bicarbonato de potasio, fosfato de magnesio, acetato de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de sodio, silicato de calcio, complejo de metasilicato de aluminio y magnesio y mezclas de estos. La capa amortiguadora alcalina opcionalmente contiene un aglutinante polimérico.

000013

14

El aglutinante polimérico puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboxialquilcelulosa, óxido de polietileno y un polisacárido.

5 Dentro de la partícula de liberación controlada, la capa amortiguadora alcalina se dispone en la capa amortiguadora alcalina, la que a su vez se dispone en el núcleo que comprende un fármaco levemente básico. En una realización, la capa amortiguadora alcalina puede incluir un aglutinante polimérico, si es necesario. Los ejemplos no taxativos de aglutinantes poliméricos adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboxialquilcelulosa, óxido de polietileno, 10 almidón y polisacáridos. En algunas realizaciones la relación de la proporción amortiguadora alcalina con el fármaco levemente básico varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, incluido de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

15 Las composiciones de la presente invención pueden, en algunas realizaciones, comprender una capa selladora dispuesta en el núcleo que contiene el fármaco, debajo de la capa amortiguadora alcalina. Esta capa selladora protectora separa el núcleo que contiene el fármaco y la capa amortiguadora alcalina y puede proporcionar una o más de las siguientes ventajas: evitar (o minimizar) el contacto entre el fármaco y la solución amortiguadora alcalina durante el procesamiento o el almacenamiento; evitar (o minimizar) la estática; evitar (o minimizar) el desgaste de las partículas; evitar la posible inestabilidad 20 que pueda resultar de la proximidad del fármaco levemente básico y la solución amortiguadora alcalina durante la colocación o almacenamiento del fármaco (por ejemplo, la formación de un compuesto de adición entre el fármaco y la solución amortiguadora); y asegurar que la solución amortiguadora alcalina y el fármaco levemente básico no entren en contacto directo hasta que la forma de dosificación entre en contacto con un medio de 25 disolución o fluido corporal tras la ingesta oral. En una realización, la capa selladora comprende un polímero hidrófilo. Ejemplos no taxativos de polímeros hidrófilos adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa hidrófila (por ejemplo, Klucel[®] LF), hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa (por ejemplo, Opadry[®] Clear o Pharmacoat[™]

603), copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato (por ejemplo, Kollidon® VA 64 de BASF) y etilcelulosa de baja viscosidad (por ejemplo, viscosidad de 10 cps o menor un 5% de solución en 80/20 tolueno/ alcohol a 25 °C según medición utilizando un viscosímetro Ubbelohde). La capa selladora puede constituir aproximadamente el 1% a

5 aproximadamente el 20% del peso del núcleo que contiene el fármaco recubierto con sellador, por ejemplo aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 17% o aproximadamente el 20%, incluidos todos los intervalos y
10 subintervalos entre ellos.

En algunas realizaciones, las micropartículas de la presente invención comprenden un recubrimiento de liberación controlada que comprende un polímero insoluble en agua dispuesto en la capa amortiguadora alcalina. En algunas realizaciones el recubrimiento de liberación controlada comprende el polímero insoluble en agua en ausencia de un polímero
15 soluble en agua o entérico. En esta última realización, el recubrimiento de liberación controlada sostiene la liberación del fármaco durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 20 horas, al evaluarse en el método de disolución de dos etapas (700 mL de HCl (ácido hidrocórico) 0,1N durante las primeras 2 horas y a partir de entonces en 900 mL a pH 6,8 obtenido mediante adición de 200 mL de un modificador del pH),
20 adecuada para un régimen de una o dos dosis diarias.

Los ejemplos no taxativos de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros neutros de ácido metacrílico y metilmetacrilato y mezclas de estos. En una realización, el polímero insoluble en agua comprende etilcelulosa. En otra realización, el
25 polímero insoluble en agua comprende etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps en un 5% de solución en 80/20 de tolueno/alcohol medida a 25 °C en un viscosímetro Ubbelohde. El polímero insoluble en agua del recubrimiento de liberación sostenida proporciona un aumento de peso de aproximadamente el 3% al 30%, incluidos aproximadamente el 3%,

000015

aproximadamente el 5%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 10%,
aproximadamente el 12%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 17%,
aproximadamente el 20%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 25%,
aproximadamente el 27%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%,

5 aproximadamente el 40%, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre ellos. En una realización, la micropartícula de liberación sostenida puede tener un recubrimiento de liberación sostenida de un polímero insoluble en agua plastificado, tal como la etilcelulosa (EC-10), a aproximadamente el 5-50% en peso para sostener la liberación del fármaco durante aproximadamente 4-20 horas.

10 En una realización, el polímero insoluble en agua del recubrimiento de liberación controlada comprende además un plastificante. Los ejemplos no taxativos de plastificantes adecuados incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, dietil ftalato, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, glicéridos monoacetilados y diacetilados (por ejemplo, Myvacet® 9-45) y mezclas de estos. Cuando se utilizan en una
15 realización de la presente invención, el plastificante puede constituir aproximadamente del 3% al 30% en peso del polímero insoluble en agua. En otra realización, el plastificante constituye del 10% a aproximadamente el 25% en peso del polímero insoluble en agua. En otras realizaciones, la cantidad de plastificante en relación con el peso del polímero insoluble en agua es aproximadamente el 3%, aproximadamente el 5%, aproximadamente
20 el 7%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 27% y aproximadamente el 30%, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre ellos. Un experto en la técnica reconocerá que el(los) tipo(s) y cantidad(es) de plastificante(s) pueden seleccionarse en base al polímero o
25 los polímeros y a la naturaleza del sistema de recubrimiento (por ejemplo, con base acuosa o solvente, con base en solución o dispersión y el total de sólidos). En una realización, si un plastificante se utiliza en el recubrimiento de liberación controlada, el plastificante está libre de ftalatos.

000016

19

En una realización de la presente invención, en cada capa de recubrimiento donde un plastificante esté presente, el(los) plastificante(s) está(n) libre(s) de ftalatos.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación controlada dispuesto en una capa amortiguadora alcalina comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua y proporciona liberación sostenida del fármaco. En una realización, la proporción del polímero insoluble en agua con el polímero soluble en agua varía de aproximadamente 95/5 a aproximadamente 50/50, incluido el intervalo de aproximadamente 90/10 a aproximadamente 60/40. En otra realización, los polímeros insolubles en agua y solubles en agua en combinación constituyen de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 50% en peso del núcleo recubierto, incluidos los intervalos de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 30% y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%. En otras realizaciones, la cantidad de polímeros insolubles en agua y solubles en agua en combinación constituyen aproximadamente el 3%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 27%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% y aproximadamente el 50% en peso del núcleo de liberación inmediata, incluidos todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Los polímeros solubles en agua utilizados de conformidad con ciertas realizaciones de la presente invención abarcan polímeros solubles en agua. Los ejemplos no taxativos de polímeros solubles en agua adecuados incluyen polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidona K-25), polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400), hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. En una realización, el recubrimiento de liberación controlada sostenida proporciona una liberación del fármaco sostenida durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 16 horas, al evaluarse en el método de disolución de dos etapas

000017

18

(700 mL de HCl 0,1N (ácido hidroclicóricu) durante las primeras 2 horas y a partir de entonces en 900 mL a pH 6,8 obtenido mediante la adición de 200 mL de un modificador de pH), adecuada para un régimen de una o dos dosis diarias.

En otra realización, el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un formador de poros gastrosoluble y proporciona liberación sostenida del fármaco. Un ejemplo de un formador de poros gastrosoluble es el carbonato de calcio. Otros formadores de poros gastrosolubles adecuados incluyen cloruro de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato férrico, hidróxido férrico, fosfato férrico, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio, etc.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico y proporciona una liberación retardada o pulsátil y temporizada (TPR) del fármaco. Este tipo de recubrimiento de liberación controlada (es decir, la combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos) puede denominarse en la presente recubrimiento de “tiempo de latencia” y las micropartículas que forman el recubrimiento de tiempo de latencia pueden denominarse en la presente micropartículas TPR. El término “tiempo de latencia” se refiere a un período de tiempo después de la administración oral de la partícula que contiene el fármaco o después de la exposición a los medios de disolución de 2 etapas o a fluido(s) corporal(es) simulado(s), donde menos que aproximadamente el 10% del fármaco se libera a partir de la partícula que contiene el fármaco. En una realización, el término “tiempo de latencia” se refiere a un período de tiempo donde sustancialmente ninguno de los fármacos se libera a partir de la partícula o después de la exposición a los medios de disolución de 2 etapas o a fluido(s) corporal(es) simulado(s). En una realización, el recubrimiento de tiempo de latencia se deposita directamente sobre la capa amortiguadora alcalina. En otra realización, el recubrimiento de tiempo de latencia se deposita directamente sobre una o más capas (por ejemplo, una capa selladora) recubriendo la capa

000018

19

amortiguadora alcalina. En algunas realizaciones, la relación del polímero insoluble en agua con el polímero entérico varía de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:4, incluidos los intervalos de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3 y de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, los polímeros insolubles y entéricos en combinación constituyen de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60% en peso del núcleo de liberación inmediata, incluidos los intervalos de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, y de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%. Ejemplos no taxativos de polímeros entéricos adecuados incluyen acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, copolímeros sensibles al pH de ácido metacrílico y metilmetacrilato, goma laca y mezclas de estos. (El término “sensibles al pH” se refiere a polímeros con solubilidad dependiente del pH). Estos polímeros entéricos pueden ser utilizados como un polvo seco o una dispersión acuosa. Algunos materiales comercialmente disponibles que pueden ser utilizados son copolímeros de ácido metacrílico vendidos bajo la marca comercial Eudragit (L100, S100, L30D) fabricados por Rohm Pharma, Cellacefate (acetato-ftalato de celulosa) de Eastman Chemical Co., Aquateric (acetato-ftalato de celulosa en dispersión acuosa) de FMC Corp., y Aqoat (acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en dispersión acuosa) de Shin Etsu K.K. En una realización, el recubrimiento TPR comprende etilcelulosa (por ejemplo, EC-10) como el polímero insoluble en agua y ftalato de hipromelosa (por ejemplo, HP-55) como el polímero entérico.

En una realización, las micropartículas TPR pueden proporcionar un tiempo de latencia de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas, incluidos de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas (“tiempo de latencia más corto”) y de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas (“tiempo de latencia más largo”). En otra realización, las micropartículas TPR liberan el fármaco durante un período de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 16 horas en el tracto gastrointestinal después de un tiempo de latencia de

000019

aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas tras la administración oral.

En otra realización, las micropartículas contienen un recubrimiento de tiempo de latencia exterior dispuesto sobre el recubrimiento de liberación controlada. Este tipo de realización comienza a liberar el fármaco en el pH más alto del intestino, seguido por la liberación sostenida del fármaco.

Los perfiles de liberación del fármaco de micropartículas SR y TPR pueden determinarse mediante prueba de disolución en un Aparato USP 1 ó 2 utilizando un medio de disolución de dos etapas (primeras 2 horas en 700 mL de HCl 0,1N a 37 °C seguido por una prueba de disolución a pH 6,8 obtenido mediante la adición de 200 mL de un modificador de pH). La liberación del fármaco en función del tiempo puede determinarse utilizando varios métodos, por ejemplo mediante HPLC en muestras extraídas de puntos en el tiempo seleccionados.

El recubrimiento SR o TPR contribuye con el control de la disolución del fármaco en la interfaz del fármaco y por consiguiente con la liberación del fármaco a partir de las micropartículas. El tiempo de latencia o el tiempo de liberación sostenida depende de la composición y espesor del recubrimiento de liberación sostenida y/o de la composición y espesor del recubrimiento de tiempo de latencia. Los factores específicos que pueden influir en que se logren formas óptimas de dosificación de una o dos dosis diarias incluyen, a modo no taxativo, los agentes terapéuticos de pKa (y su solubilidad, por ejemplo, el fármaco fácilmente soluble en condiciones de pH ácido y neutro, pero escasamente soluble en pH 8,0 o por encima de este), semivida de eliminación y reducción de la solubilidad en el ambiente de pH microalcalino creado mediante solución amortiguadora alcalina.

En otra realización, las micropartículas contienen un recubrimiento compresible dispuesto sobre el recubrimiento de liberación controlada (o dispuesto sobre el recubrimiento más externo, si el recubrimiento de liberación controlada está recubierto además con un recubrimiento TPR). El recubrimiento compresible comprende un polímero hidrófilo. En una realización, el polímero hidrófilo se selecciona de un grupo que consiste

- 000020

en hidroxipropilcelulosa, poli(acetato de vinilo-vinilpirrolidona), acetato de polivinilo y dispersión de látex de etilcelulosa plastificada de baja viscosidad. Este recubrimiento puede aplicarse, por ejemplo, mediante un recubrimiento en lecho fluidizado con una dispersión acuosa de etilcelulosa plastificada. Su finalidad es mantener la integridad de la
5 membrana durante la compresión con microgránulos de dispersión rápida.

El núcleo de la micropartícula comprende un fármaco levemente básico. En algunas realizaciones, el núcleo puede tomar la forma de una cuenta inerte, un microgránulo o un cristal del fármaco. En una realización, el núcleo comprende una cuenta inerte, recubierta con una capa del fármaco que comprende un fármaco levemente básico.

10 La cuenta inerte puede comprender azúcar, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina-manitol, dióxido de silicio, etc. El núcleo tiene un tamaño medio de partícula no mayor a 400 μm o, en otra realización, no mayor a 350 μm . En una realización, la capa del fármaco comprende un polímero aglutinante. El aglutinante polimérico puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, povidona, metilcelulosa,
15 hidroxipropilmetilcelulosa, carboxialquilcelulosa, óxido de polietileno, almidón (por ejemplo, almidón de maíz y almidón de maíz gelatinizado) y un polisacárido. La relación del fármaco con el aglutinante polimérico puede variar de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 100:0 (sin aglutinante).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden comprender
20 además gránulos de desintegración rápida que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante. El desintegrante puede seleccionarse del grupo que consiste en crospovidona, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada e hidroxipropilcelulosa sustituida en baja medida. El sacárido y/o alcohol de azúcar puede seleccionarse del grupo que consiste en lactosa, sucralosa,
25 sacarosa, maltosa, manitol, sorbitol, xilitol y maltitol. La relación del desintegrante con el sacárido y/o alcohol de azúcar en los microgránulos de dispersión rápida varía de aproximadamente 1/99 a aproximadamente 10/90 y en algunas realizaciones es aproximadamente 5/95 (en peso). En algunas realizaciones, el desintegrante o el sacárido

000021

y/o alcohol de azúcar, o ambos, pueden presentarse en la forma de micropartículas con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 μm o menos. La relación de las micropartículas que contienen el fármaco con los gránulos de desintegración rápida puede variar de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:2.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas que comprenden las micropartículas descritas en la presente. Las formas de dosificación farmacéuticas incluidos comprimidos de desintegración oral (ODT), comprimidos convencionales y cápsulas (por ejemplo, cápsulas polisacáridas de gelatina dura o HPMC). Cuando la forma de dosificación toma la forma de un ODT, el ODT se
10 desintegra sustancialmente dentro de los 60 segundos siguientes a entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal o con un fluido que simule la saliva. En otra realización, la ODT se desintegra sustancialmente dentro de aproximadamente 30 segundos. La desintegración se evalúa de conformidad con la prueba de desintegración USP 701. En una realización, la ODT comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco levemente básico,
15 donde después de la administración el ODT se desintegra sustancialmente en la cavidad bucal de un paciente formando una suspensión suave, fácil de tragar sin sensación arenosa en boca o regusto y proporciona un perfil PK objetivo (es decir, gráfica de concentración plasmática respecto al tiempo) de dicho fármaco levemente básico adecuado para un régimen de una o dos dosis diarias.

20 Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un comprimido, preferiblemente tiene una friabilidad menor de aproximadamente el 1%. Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un ODT, el comprimido puede también incluir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones de los comprimidos desintegrables tales como diluyentes compresibles, cargas, agentes
25 colorantes y opcionalmente un lubricante.

En algunas realizaciones, el ODT pesa no más de aproximadamente 2000 mg; por ejemplo, 2000 mg o menos; 1500 mg o menos; 1000 mg o menos; 500 mg o menos. En

000022

otra realización, el ODT pesa no más de aproximadamente 1600 mg. En otra realización, el ODT pesa no más de aproximadamente 800 mg. En otra realización, el ODT pesa no más de aproximadamente 500 mg.

Los ODT comprenden una o más poblaciones de SR y/o una o más poblaciones de micropartículas TPR descritas en la presente, o mezclas de estas, combinadas con micropartículas de desintegración rápida. Los ODT pueden comprender además partículas IR. Por ejemplo, la forma de dosificación farmacéutica puede comprender: micropartículas SR en combinación con gránulos de desintegración rápida; micropartículas TPR en combinación con gránulos de desintegración rápida; micropartículas IR, micropartículas SR y gránulos de dispersión rápida; micropartículas IR, micropartículas TPR y gránulos de dispersión rápida; o micropartículas IR, micropartículas SR y una o más poblaciones de micropartículas TPR que pueden tener los mismos o diferentes tiempos de latencia (por ejemplo, micropartículas TPR de corto período de latencia y micropartículas TPR de largo período de latencia), combinadas con gránulos de dispersión rápida. Estas diferentes combinaciones de micropartículas pueden lograr diferentes perfiles de liberación de fármaco deseados. Por ejemplo, una forma de dosificación diaria de un activo con una semivida de eliminación de aproximadamente 7 horas puede contener una mezcla de una población de cuentas IR que proporciona un pulso de liberación inmediata, una segunda población de cuentas SR o cuentas TPR con un período de latencia más corto (aproximadamente 2-4 horas), que proporciona un perfil de liberación sostenida rápido y una tercera población de cuentas TPR con un período de latencia más largo (aproximadamente 7-8 horas), que típicamente permite un perfil de liberación sostenida retardado durante aproximadamente 8-12 horas, para mantener concentraciones plasmáticas aceptables en 12-24 horas.

Cuando las partículas IR se presentan en formas de dosificación farmacéutica, la relación de las partículas IR con las partículas SR y/o TPR varía de aproximadamente 0:100 (sin partículas IR) a aproximadamente 50:50. El sabor de las partículas IR puede enmascararse mediante la aplicación de una capa que enmascara sustancialmente el sabor

000023

24

del fármaco que contiene la partícula. Estas partículas IR con enmascaramiento de sabor liberan no más de aproximadamente el 10% en 3 minutos (el período de residencia típico más largo anticipado para el ODT en cavidad bucal) al evaluar la disolución en un fluido que simula la saliva (pH ~ 6,8) mientras que liberan no menos que aproximadamente el
5 75% de la dosis en aproximadamente 60 minutos al evaluar la disolución en HC1 0,1N.

Las partículas IR comprenden un núcleo que contiene el fármaco opcionalmente recubierto con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa), proporcionando una capa de enmascaramiento de sabor. El recubrimiento de polímero insoluble en agua puede comprender un plastificante. Puede comprender además un formador de poros
10 gastrosoluble (por ejemplo, carbonato de calcio), por ejemplo de conformidad con la divulgación de la solicitud de patente de los Estados Unidos copendiente N.º de serie 11/213,266, presentada el 26 de agosto de 2005 (N.º de publicación U.S. 2006/0105038 publicada el 18 de mayo de 2006) o mediante recubrimiento en lecho fluidizado con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps),
15 solo o en combinación con un polímero gastrosoluble (por ejemplo, Eudragit E100 o EPO), por ejemplo de conformidad con la divulgación de la solicitud de patente de los Estados Unidos copendiente N.º de serie 11/248,596 presentada el 12 de octubre de 2005 (N.º de publicación U.S. 2006/0078614 publicada el 13 de abril de 2006) o un formador de poros gastrosoluble (por ejemplo, carbonato de calcio), por ejemplo de conformidad con la
20 divulgación de la solicitud de patente de los Estados Unidos copendiente N.º de serie 11/256,653 presentada el 21 de octubre de 2005 (N.º de publicación U.S. 2006/0105039, publicada el 18 de mayo de 2006). Cada una de estas solicitudes establecidas en la presente se incorpora en su totalidad como referencia a todos los efectos.

Los ODT descritos en la presente pueden tener una o más de las siguientes ventajas:
25 (i) se desintegran en contacto con la saliva en la cavidad bucal en el transcurso de aproximadamente 60 segundos, formando una suspensión suave y fácil de tragar que comprende partículas que contienen el fármaco con enmascaramiento de sabor; (ii) se desintegran en el transcurso de 30 segundos al evaluarse mediante la prueba de

000024

25

desintegración <USP 701>; (iii) las partículas IR con enmascaramiento de sabor, si están presentes, proporcionan una liberación rápida y sustancialmente total de la dosis al entrar al estómago (por ejemplo, típicamente mayor que aproximadamente el 75% en aproximadamente 60 minutos); y/o (iv) partículas SR y/o TPR que proporcionan liberación sostenida y/o retardada del fármaco en el tracto intestinal.

En otra realización, la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica de las micropartículas descritas en la presente. En una realización, el método comprende: (a) preparar un núcleo que comprende un fármaco levemente básico; (b) recubrir el núcleo que contiene el fármaco de la etapa (a) con una capa selladora; (c) recubrir el núcleo recubierto con una capa selladora de la etapa (b) con una capa que contiene una solución amortiguadora alcalina; y (d) recubrir el núcleo recubierto por una capa amortiguadora alcalina de la etapa (c) con una capa de liberación controlada para proporcionar micropartículas. La etapa de preparar el núcleo puede conseguirse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica; por ejemplo, disponer en capas sobre una cuenta inerte (por ejemplo, azúcar, celulosa microcristalina-manitol, dióxido de silicio, etc.) con una solución que comprende el fármaco y opcionalmente un aglutinante polimérico (por ejemplo, mediante un recubrimiento en lecho fluidizado o en recipiente); granular el fármaco con un diluyente apropiado (por ejemplo, celulosa microcristalina y/o lactosa); extrudir y esferonizar la mezcla del fármaco; comprimir el fármaco dentro en mini comprimidos de aproximadamente 1-2 mm de diámetro; o simplemente obtener cristales del fármaco del tamaño de partícula deseado (por ejemplo, aproximadamente 50-500 μm , incluido 100-400 μm).

En una realización, el método se utiliza para preparar una micropartícula con un recubrimiento de liberación sostenida. En esta realización, el recubrimiento de liberación controlada de la etapa (d) comprende un polímero insoluble en agua y opcionalmente un polímero soluble en agua para un aumento de peso de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 30% para proporcionar una micropartícula SR. En otra realización, el método se utiliza para preparar micropartículas con un recubrimiento de liberación pulsátil

000025

180

y temporizada (TPR). En esta realización, el recubrimiento de liberación controlada de la etapa (d) comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico para un aumento de peso de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60% para proporcionar una micropartícula TPR. En otra realización, el método se utiliza para preparar micropartículas con un recubrimiento de liberación sostenida debajo de un recubrimiento externo de liberación temporizada y pulsátil. En esta realización, el recubrimiento de liberación controlada de la etapa (d) comprende un polímero insoluble en agua y opcionalmente un polímero soluble en agua para un aumento de peso de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 30% para proporcionar una micropartícula de liberación sostenida. Esta micropartícula de liberación sostenida se recubre además con una capa que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico para proporcionar una micropartícula SR/TPR.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para preparar la forma de dosificación farmacéutica que comprende: mezclar las micropartículas descritas en la presente con gránulos de dispersión rápida que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante; y comprimir la mezcla resultante dentro de un comprimido para proporcionar un ODT. En otra realización, la forma de dosificación farmacéutica puede prepararse rellenando una cápsula de gelatina dura con las micropartículas descritas en la presente.

En una realización, el método comprende las etapas de:

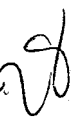
- a) preparar partículas de fármaco levemente básico (cristales, microgránulos, cuentas o granulados con una tamaño medio de partícula de 50-500 μm , particularmente de 100-400 μm , más particularmente de 100-350 μm) y aplicar un recubrimiento sellador protector sobre las cuentas en capas del fármaco para producir cuentas IR;

000026

- b) aplicar una capa amortiguadora alcalina en las cuentas IR a partir de un aglutinante polimérico si fuera necesario y aplicar un recubrimiento sellador protector sobre la capa amortiguadora;
- 5 c) aplicar un recubrimiento de liberación sostenida que comprende un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua para un aumento de peso de aproximadamente el 3% al 30% para producir partículas SR; y/o
- 10 d) aplicar un recubrimiento con período de latencia sobre partículas SR o partículas en capas con solución amortiguadora alcalina, una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos en una relación de peso de aproximadamente 10:1 a 1:4 para un aumento de peso de aproximadamente el 10% al 60% en peso de la cuenta recubierta para producir partículas TPR;
- e) opcionalmente aplicar una capa polimérica hidrófila sobre la capa SR o la capa TPR; y
- 15 f) rellenar cápsulas de gelatina dura con cantidades apropiadas de partículas SR o TPR con o sin partículas IR; o comprimirlas dentro de comprimidos convencionales o de desintegración oral (ODT) después de mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables y una o más poblaciones de cuentas (por ejemplo, una combinación de cuentas IR, cuentas SR y/o
- 20 cuentas TPR en la relación deseada).

25 Es posible preparar granulados de fármaco en capas utilizando Granurex mediante esferonización controlada y crear una capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre granulados IR recubiertos con una solución selladora en el mismo Granurex y a partir de entonces aplicar recubrimientos de liberación controlada en un equipamiento de lecho fluidizado para producir cuentas SR, ER o TPR.

000027

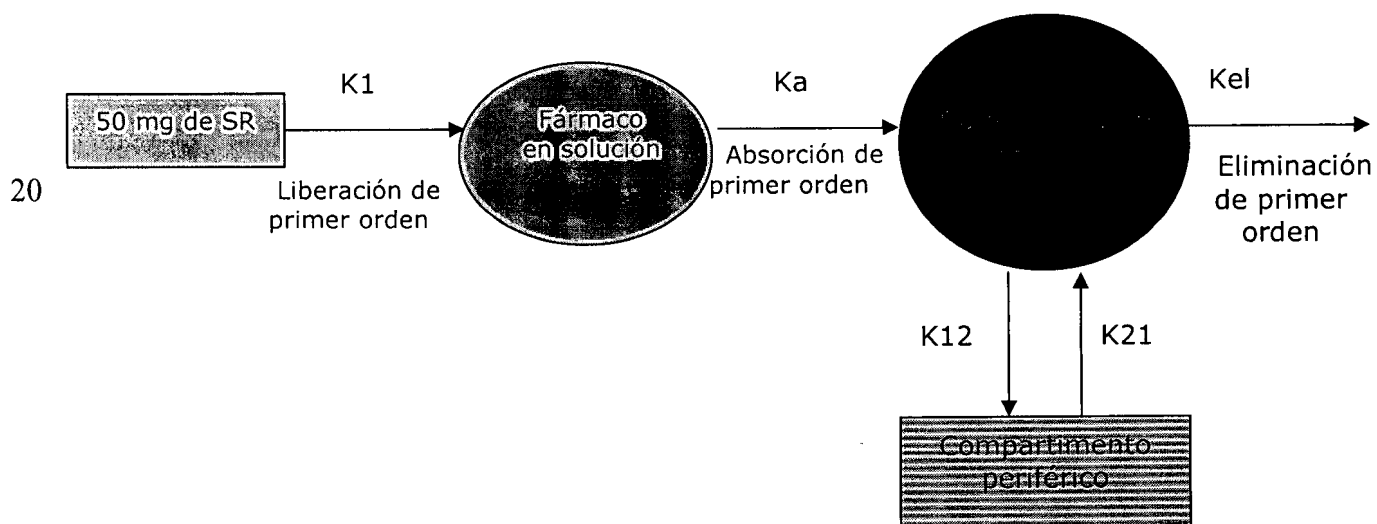


EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Perfiles desconvulados de liberación de fármaco *in vitro* para un fármaco levemente básico:

Se puede realizar una evaluación farmacocinética para identificar una serie de
5 perfiles de liberación del fármaco *in vitro* teóricos que permitirían la forma de dosificación
de una o dos dosis diarias de fármacos débilmente básicos. Utilizando datos de
concentración plasmática humana en función del tiempo tras administrar una única dosis
oral o en estado estable y/o tras un perfil intravenoso (IV) (si estuviera disponible), el
modelo farmacocinético (FC) de uno o dos compartimentos (por ejemplo, un modelo de
10 dos componentes se muestra en el esquema que figura a continuación). Tanto los datos
orales (PO) e IV pueden ajustarse simultáneamente al modelo FC. Utilizando un software
WinNonlin, estimados y predicciones del parámetro FC de los datos PO y/o IV se llevaron
a cabo para generar ecuaciones para perfiles simulados. Las formulaciones se desarrollan
con perfiles de liberación de fármacos *in vitro* que imitan el simulado, es decir, perfiles
15 desconvulados *in vitro* o que abarcan la ventana del perfil objetivo. Las formulaciones se
evalúan así en estudios FC en individuos adultos sanos.



000028

29

Ejemplo 2

2.A Cuentas IR que contienen fármaco levemente básico:

Un polímero aglutinante se agrega lentamente a un sistema solvente (por ejemplo, agua, acetona, etanol o una mezcla de estos) para preparar una solución aglutinante. El fármaco levemente básico se agrega lentamente a un sistema solvente hasta disolverse. La solución aglutinante se agrega luego a la solución de fármaco, seguido de mezcla. Alternativamente, el aglutinante y el fármaco se agregan secuencialmente para disolver. Un aparato para recubrimiento de lecho fluidizado, por ejemplo, un Glatt GPCG 3 (por ejemplo, equipado con una columna Wurster de 13/16" con pulverizador de fondo de 7", un placa inferior de distribución de aire 'C' cubierta con un filtro de retención del producto de malla 200) se carga con esferas de azúcar (por ejemplo, malla 60-80), que se pulverizan luego con la solución de aglutinante/fármaco. Las esferas de azúcar recubiertas se secan luego para quitar solventes residuales (incluida la humedad) y pueden tamizarse (por ejemplo, a través de filtros de malla 35 y 80) para descartar partículas y elementos finos de tamaño excesivo.

2.B Disposición de capa amortiguadora de fosfato de disodio anhidro (DPA):

Se agrega fosfato de disodio anhidro al agua purificada bajo agitación hasta disolverlo. Un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado, por ejemplo, un Glatt GPCG 3 (por ejemplo, equipado con una columna Wurster 13 de 8" con pulverizador de fondo de 6", una placa inferior de distribución de aire "C" cubierta con un filtro de retención del producto de malla 200 y una tobera con un tamaño de orificio de 1,00 mm) se carga con cuentas IR (por ejemplo, del Ejemplo 2.A). La solución amortiguadora se pulveriza sobre las cuentas IR. Después de lavar opcionalmente las cuentas recubiertas con solución amortiguadora con un solvente, se aplica un recubrimiento sellador de aproximadamente el

000029

30

2% en peso. Las cuentas IR pueden tamizarse (por ejemplo, utilizando tamices de malla 35 y 80) para descartar cuentas y partículas finas de tamaño excesivo.

2.C Cuentas SR que contienen fármaco levemente básico:

- 5 Las cuentas recubiertas de solución amortiguadora del Ejemplo 2.B se recubren en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado con un recubrimiento SR de un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) opcionalmente plastificado (por ejemplo, trietilcitrate a 10% p/p de etilcelulosa). Una solución de recubrimiento compresible (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa tal como Klucel® LF) disuelta en un solvente se pulveriza
- 10 sobre las cuentas recubiertas con solución amortiguadora para un aumento de peso de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas SR resultantes pueden secarse para quitar los solventes residuales.

2.D Microgránulos de dispersión rápida :

- 15 Los microgránulos de dispersión rápida se preparan siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de patente de los Estados Unidos copendiente N.º 10/827.106 (publicada como publicación de solicitud de patente N.º U.S 2005/0232988, el 20 de octubre de 2005, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia a todos los efectos). Se mezcla D-manitol con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 µm o menos (por ejemplo, Pearlitol 25
- 20 de Roquette, Francia) con 8 kg de povidona reticulada (por ejemplo, Crospovidona XL-10 de ISP) en un granulador de alto corte (GMX 600 de Vector), se granula con agua purificada en molienda húmeda utilizando Comil de Quadro y se seca en bandeja para obtener una pérdida al secarlo (LOD) menor de aproximadamente el 1%. Los gránulos secos se tamizan y el material de tamaño excesivo se muele para
- 25 producir microgránulos de dispersión rápida con un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 175-300 µm.

2.E ODT de liberación controlada que contiene cuentas SR:

000030

Los microgránulos de dispersión rápida (~1200 g) se mezclan con cuentas SR de fármaco levemente básico (~850 g) y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como soborizante (~25 g), edulcorante (por ejemplo, sucralosa, ~10 g), crospovidona adicional (~125 g) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101, ~250 g) en una relación de microgránulos de dispersión rápida con cuentas SR de aproximadamente 3:2 en un mezclador en V de doble cilindro durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para compresión. Los ODT que comprenden 50 mg de fármaco levemente básico como cuentas SR se comprimen utilizando una prensa para comprimidos de tamaño industrial equipada con un sistema de lubricación externo en las siguientes condiciones: - estampación: borde de radio de 15 mm redondo con superficie plana; fuerza de compresión: 16 kN; peso promedio: 1000 mg; dureza media: 46 N; y friabilidad: 0,28%. El ODT resultante (dosis de 50 mg) que se produce de ese modo se desintegra rápidamente en la cavidad bucal y crea una suspensión suave y fácil de tragar que comprende cuentas recubiertas y proporciona un perfil de liberación de fármaco previsto, adecuado para un régimen de una dosis diaria.

Ejemplo 3

3.A cuentas IR que contienen fármaco levemente básico:

Un polímero aglutinante se agrega lentamente a un sistema solvente (por ejemplo, agua, acetona, etanol o una mezcla de estos) para preparar una solución aglutinante. El fármaco levemente básico, clonidina, un derivado de fenilamino imidazolina se agrega lentamente a la solución aglutinante para disolver mientras se mezcla. Un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado, por ejemplo, un Glatt GPCG 3 (por ejemplo, equipado con una columna Wurster 7 de 13/16" 7 con pulverización de fondo de 7", una placa inferior de distribución de aire "C" cubierta con un filtro de retención del producto de malla 200) se carga con esferas de celulosa microcristalina (por ejemplo, Cellets 100 de Glatt), que se pulverizan

000031

32

luego con la solución de aglutinante/fármaco. Las cuentas IR se secan luego para expulsar solventes residuales (incluida la humedad) y pueden tamizarse (por ejemplo, a través de filtros de malla 40 y 100) para descartar partículas y elementos finos de tamaño excesivo.

5 3.B Disposición de capa amortiguadora de fosfato de disodio anhidro (DPA):

Se agrega fosfato de disodio anhidro al agua purificada bajo agitación hasta disolverlo. Un aparato para recubrimiento de lecho fluidizado, por ejemplo, un Glatt GPCG 3 (por ejemplo, una columna Wurster 13 con pulverizador de fondo de 8" y una placa inferior de distribución de aire "C" cubierta con un filtro de retención del producto de malla 200 y una tobera con un tamaño de boquilla de 1,0 mm) se carga con cuentas IR (por ejemplo, del Ejemplo 3.A). La solución amortiguadora se pulveriza sobre las cuentas IR. Después de lavar opcionalmente las cuentas recubiertas con solución amortiguadora con un solvente, se aplica un recubrimiento sellador de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas IR pueden tamizarse (por ejemplo, utilizando tamices de malla 35 y 80) para descartar cuentas y elementos finos de tamaño excesivo.

3.C Disposición de capa de TPR:

Las cuentas recubiertas con solución amortiguadora del Ejemplo 3.B se recubren en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado con un recubrimiento TPR que comprende etilcelulosa (Ethocel Premium 10 cps), ftalato de hipromelosa (HP-55) y TEC (trietilcitrato) en una relación de 55/30/15 disueltos en 90/10 acetona/agua para un aumento de peso del 30% en peso de la cuenta recubierta. Una solución de recubrimiento compresible (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa tal como Klucel® LF) disuelta en un solvente se pulveriza sobre las cuentas recubiertas con solución amortiguadora para un aumento de peso de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas SR resultantes pueden secarse para quitar los solventes residuales.

000032

MB

3.D ODT de liberación controlada que contiene cuentas TPR:

Los microgránulos de dispersión rápida del Ejemplo 2.D se mezclan con cuentas TPR del fármaco levemente básico del Ejemplo 3.C y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante (por ejemplo, sucralosa), crospovidona adicional y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101) en una relación de microgránulos de dispersión rápida con cuentas TPR de aproximadamente 3:2 en un mezclador en V de doble cilindro durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para compresión. Los ODT que comprenden 50 mg de fármaco levemente básico como cuentas TPR se comprimen utilizando una prensa para comprimidos de tamaño industrial equipada con un sistema de lubricación externo: el ODT resultante (dosis de 50 mg) que se produce de ese modo se desintegra rápidamente en la cavidad bucal, creando una suspensión suave y fácil de tragar que comprende cuentas recubiertas y proporciona un perfil de liberación de fármaco previsto, adecuado para un régimen de una dosis diaria.

Ejemplo 4

4.A cuentas IR que contienen fármaco levemente básico:

La solución en capas del fármaco en un sistema solvente apropiado se prepara mediante la adición en primer lugar del aglutinante polimérico hasta disolverlo, seguido de un fármaco levemente básico. La solución se aplica luego sobre Cellets 100 (esferas de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de 100-200 μ m). Las cuentas IR se secan luego para quitar solventes residuales (incluida la humedad) y se tamizan (por ejemplo, a través de filtros de malla 40 y 100) para descartar partículas y elementos finos de tamaño excesivo.

4.B Disposición de capa de solución amortiguadora de óxido de magnesio:

000033

me

Se agrega óxido de magnesio micronizado a una solución aglutinante polimérica en un sistema solvente en base a etanol bajo agitación para proporcionar una dispersión homogénea. Un aparato para el recubrimiento de lecho fluidizado, por ejemplo un Glatt GPCG 3, se carga con cuentas IR (por ejemplo, del Ejemplo 5 4.A) y la solución aglutinante óxido/polimérica se pulveriza sobre las cuentas IR. Después de lavar opcionalmente las cuentas recubiertas con solución amortiguadora con un solvente, se aplica un recubrimiento sellador de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas IR pueden tamizarse para descartar cuentas y elementos finos de tamaño excesivo.

10 4.C Disposición de capa de TPR:

Las cuentas recubiertas con solución amortiguadora del Ejemplo 4.B se recubren en un aparato para el recubrimiento de lecho fluidizado con un recubrimiento SR que comprende etilcelulosa (EC-10) y TEC en una relación de 90/10 disuelta en 95/5 acetona/agua para un aumento de peso del 10% en peso de la 15 cuenta recubierta. Las cuentas recubiertas SR se recubren además con una solución de recubrimiento que comprende EC-10, HP-55 y TEC en una relación de 60/30/10, seguido de un recubrimiento compresible con Klucel® LF para un aumento de peso de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas TPR resultantes pueden secarse para quitar los solventes residuales.

20 4.D Cuentas IR con enmascaramiento de sabor

Se enmascara el sabor de las cuentas IR del Ejemplo 4.A mediante el recubrimiento con EC-10 y Eudragit® E100, TEC y estearato de magnesio en el Glatt GPCG 3 para un aumento de peso de aproximadamente el 15% en peso.

4.E ODT de liberación controlada que contiene cuentas IR y TPR:

25 Los microgránulos de dispersión rápida del Ejemplo 2.D, las cuentas TPR y las cuentas IR con enmascaramiento de sabor del fármaco levemente básico del

000034

35

Ejemplo 4.D en una relación de 2:1 se mezclan con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como saborizante, edulcorante (por ejemplo, sucralosa), crospovidona adicional y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101). Las cuentas TPR y las IR con enmascaramiento de sabor se combinan con 5 gránulos de dispersión rápida en una relación de microgránulos de dispersión rápida con cuentas recubiertas de aproximadamente 3:2 en un mezclador en V de doble cilindro durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla homogéneamente distribuida para compresión. Los ODT que comprenden 50 mg de fármaco levemente básico como cuentas IR/TPR se comprimen utilizando una 10 prensa para comprimidos de tamaño industrial equipada con un sistema de lubricación externo; el ODT resultante (dosis de 50 mg) que se produce de ese modo se desintegra rápidamente en la cavidad bucal, creando una suspensión suave y fácil de tragar que comprende cuentas recubiertas y proporciona un perfil de liberación de fármaco previsto, adecuado para un régimen de una dosis diaria.

15 Ejemplo 5

5.A Cuentas IR que contienen HCl de propiverina

Se agregó HCl de propiverina (308 g) lentamente al agua purificada (2054,7 g) mientras se agitaba hasta disolverla. El Glatt 3 precalentado se cargó con Cellets 100 (900 g) y la solución de fármaco se pulverizó a un ritmo de 4 mL/min con un aumento por 20 etapas hasta 12 mL/min y con un volumen de entrada de aire de 8 CFM, temperatura del producto 50 ± 2 °C. Después de lavar el sistema de pulverización con 40 g de agua, se aplicó luego una capa selladora a 2% de Opadry Clear (6% de sólidos en agua) y las cuentas IR resultantes se secaron para quitar los solventes residuales (incluida la humedad) y se tamizaron (por ejemplo, a través de filtros de malla 40 y 100) para descartar partículas 25 y elementos finos de tamaño excesivo.

5.B Disposición de capa de solución amortiguadora de fosfato de sodio dibásico

006035

36

Se agregó fosfato de sodio dibásico (113,9 g) lentamente a un aglutinante polimérico, povidona (2,3 g) en solución acuosa (2278 g de agua) bajo agitación para disolver. El Glatt GPCG 3 precalentado se cargó con cuentas IR (por ejemplo, del Ejemplo 5.A; 1000 g) y la solución amortiguadora se pulverizó sobre las cuentas IR tal como se describe en el Ejemplo 3.B. Después de lavar opcionalmente el sistema de pulverización con 40 g de agua, se aplicó un recubrimiento sellador de aproximadamente el 2% en peso con Opadry Clear. Las cuentas IR pueden tamizarse para descartar cuentas y elementos finos de tamaño excesivo.

5.C Cuentas SR de propiverina (30% de recubrimiento)

Las cuentas recubiertas con solución amortiguadora (900 g) del Ejemplo 5.B se recubrieron en un aparato recubridor de lecho fluidizado precalentado con un recubrimiento SR que comprende etilcelulosa (357,4 g) y TEC (39,7) en una relación de 90/10 disuelta en acetona (3375 g)/agua (596 g) para un aumento de peso del 30% en peso de la cuenta recubierta. Las cuentas recubiertas SR se recubrieron además con un recubrimiento compresible con Klucel® LF (26,5 g) para un aumento de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas SR resultantes se secaron para quitar los solventes residuales. Se evaluó la disolución de las cuentas SR con un recubrimiento de 20%, 25% y 30% en peso mediante una metodología de disolución de dos etapas (aparato USP 2 (paletas a 50 RPM, medios de disolución: 700 mL HCl 0,1N durante las primeras 2 horas y a partir de entonces a pH 6,8 logrado mediante adición de 200 mL de modificador de solución amortiguadora a 37 °C)). Los datos de la disolución se presentan en la Tabla 2 que figura a continuación. Como queda claro en la tabla, es necesario disminuir significativamente los niveles de recubrimiento.

Tabla 2: Perfiles de liberación de fármaco *in vitro* de cuentas SR de HCl de propiverina

006036

37

Tiempo (horas)	Fármaco liberado (%)		
	Recubrimiento de 20%	Recubrimiento de 25%	Recubrimiento de 30%
1,0	0,91	1,65	3,71
2,0	3,08	5,09	9,92
4,0	4,26	7,74	15,8
8,0	7,29	12,8	26,1
12,0	9,49	16,4	32,1
16,0	11,2	19,2	35,8
24,0	13,6	22,7	40,5

Ejemplo 6

6.A Cuentas IR que contienen HC1 de propiverina

Se agregó HC1 de propiverina (256,5 g) lentamente a 50/50 acetona/agua (855 g cada una) mientras se agitaba hasta disolverla, y luego se agregó fumarato estearílico de sodio (PRUV; 28,5 g) mientras se agitaba vigorosamente para dispersarlo de forma pareja. El Glatt 3 precalentado se cargó con esferas de azúcar de malla 45-60 (972 g) y la solución de fármaco (agitada continuamente mientras se pulverizaba) se pulverizó en una relación de 4 mL/min con un aumento por etapas hasta 8 mL/min y con un volumen de entrada de aire de 10 CFM, temperatura del producto 45±2 °C. Después lavar el sistema de pulverización con 40 g de acetona, se aplicó luego una capa selladora al 2% de Opadry Clear (6% de sólidos en agua) y las cuentas IR resultantes se secaron para quitar los

000037

36

solventes residuales (incluida la humedad) y se tamizó (por ejemplo, a través de filtros de malla 40 y 80) para descartar partículas y elementos finos de tamaño excesivo.

6.B Disposición de capa de solución amortiguadora de fosfato de sodio dibásico

5 Se dispuso fosfato de sodio dibásico (113,9 g) en capas sobre las cuentas IR (por ejemplo, del Ejemplo 5.A; 1000 g) en un Glatt GPCG 3 precalentado siguiendo los procedimientos tal como se describen en el Ejemplo 5.B. Después de lavar opcionalmente el sistema de pulverización con 40 g de acetona, se aplicó un recubrimiento sellador de aproximadamente el 2% en peso con Opadry Clear. Las cuentas IR pueden tamizarse para descartar cuentas y elementos finos de tamaño excesivo.

10 6.C Cuentas SR de propiverina (10% de recubrimiento)

Las cuentas recubiertas con solución amortiguadora (850 g) del Ejemplo 6.B se recubrieron en un aparato para recubrimiento de lecho fluidizado precalentado con un recubrimiento SR que comprende etilcelulosa (86,9 g) y TEC (9,7 g) en una relación de 90/10 disuelta en acetona (821 g)/agua (145 g) para un aumento de peso del 10% en peso
15 de la cuenta recubierta. Las cuentas recubiertas SR se recubrieron además con un recubrimiento compresible con Klucel® LF (19,3 g) para un aumento de peso de aproximadamente el 2% en peso. Las cuentas SR resultantes se secaron para quitar los solventes residuales.

6.D ODT CR de HCl de propiverina

20 Los microgránulos de dispersión rápida (43,68 partes) del Ejemplo 2.D, las cuentas SR de HCl de propiverina (34,97 partes) del Ejemplo 6.C y la premezcla (celulosa microcristalina (Ceolus KG 802 + Avicel PH101, 7,5 partes de cada uno), crospovidona (5 partes), sucralosa (0,35 partes), saborizante de menta (1,0 parte) se mezclaron y pasaron a través de un tamiz de malla 40 para lograr una mezcla homogénea), se mezclaron en un
25 mezclador en V tal como se describe en el Ejemplo 4.E. Los comprimidos ODT que comprenden 50 mg de HCl de propiverina como cuentas SR se comprimieron utilizando

000038

39

una prensa para comprimidos de tamaño industrial equipada con un sistema de lubricación externo: el ODT resultante (dosis de 50 mg) producido de este modo se desintegra rápidamente en la cavidad bucal, creando una suspensión suave y fácil de tragar que comprende cuentas recubiertas y el tiempo de desintegración, al evaluarlo mediante
5 método USP <701>, fue menor de 30 segundos.

Ejemplo 7

7.A Granulados de HCl de propiverina mediante esferonización controlada

Se mezclan povidona (PVP K-30; 111,1 g) y HCl de propiverina (distribución de tamaño de partícula – D(0,1): 2,6 µm; D(0,5): 10,38 µm; D(0,9): 42,52 µm; 1000 g) y se
10 cargan en el recipiente del producto de Granurex GX-35 de Vector Corporation (Iowa, EE.UU.). El agua purificada se pulveriza en la mesa giratoria de material a una velocidad controlada. Parámetros optimizados durante la formación de granulados – temperatura del aire en el proceso: ~ 19-20 °C; temperatura del producto: 16±2 °C; velocidad del rotor: 425 RPM; suministro externo de aire: 150 L/min; velocidad de pulverización: 15 RPM (~ 8
15 mL/min); caída de presión a través de ranura : 1,3-11 mm en agua; y durante el secado de los granulados – Volumen de aire en el proceso: 30 CFM; Temperatura del aire en el proceso: ~ 60 °C; Temperatura del producto: 35 °C (para detener secado); velocidad de rotor: 180 RPM; ranura de volumen de aire: 10 CFM; tiempo de procesamiento: 40 min. Los granulados que se preparan de ese modo tienen aproximadamente el 65% de las
20 partículas en el intervalo de tamaño de malla 40-80.

7.B Granulados de HCl de propiverina con enmascaramiento de sabor

Los granulados (970 g) del Ejemplo 7.A se recubren con un sellador con Klucel LF (30 g) disuelto en acetona/agua (7,5 % de sólidos) para un aumento de peso de 3%. Etilcelulosa (EC-10, Ethocel Premium 10 de Dow Chemicals; 159,1 g) se agrega
25 lentamente a 85/15 acetona/agua (10% de sólidos) mientras se agita constantemente hasta disolverla. Se agrega citrato de trietilo (TEC; 15,9 g) lentamente hasta disolverlo. Se

000039

60

enmascara el sabor de estos granulados IR en Glatt GPCG 3 mediante pulverización de la solución anterior para un aumento de peso del 20%.

7.C Disposición de capa de óxido de magnesio sobre granulados de propiverina mediante pulverización.

- 5 Se agregó lentamente povidona (11,9 g) al agua purificada (5% de sólidos) mientras se agitaba para disolverla. Los granulados de propriverina del Ejemplo 7.A (2000 g) o granulados de propriverina recubiertos con un sellador del Ejemplo 7.B (2000 g) se cargan en el recipiente del producto de Granurex GX-35 de Vector Corporation (Iowa, EE.UU.). La solución de povidona se pulveriza sobre la mesa giratoria de material a una
- 10 velocidad controlada mientras que simultáneamente el polvo (229,3 g de óxido de magnesio) se pulveriza sobre la unidad con una capa de polvo (K-Tron) a una velocidad controlada. Parámetros optimizados durante la disposición de las capas en polvo- temperatura del producto: 22-25 °C; velocidad de rotor: 300 RPM; suministro externo de
- 15 aire: 150-320 L/min y temperatura: 100 °C; caída de presión a través de una ranura: 1-2 mm de agua; velocidad de pulverización de la solución: 3-5 mL/min (tobera de aire: 20 PSI); y velocidad de pulverización del polvo: 5 g/min (presión de aire: 12,5 PSI). Los granulados están recubiertos con un recubrimiento sellador mediante pulverización de la misma solución aglutinante o una solución Opadry Clear (5% de sólidos) a un volumen de
- 20 aire en el proceso de 70 CFM y los granulados recubiertos con un sellador y con una solución amortiguadora en capas se secan en la unidad durante aproximadamente 5 minutos para reducir el contenido de humedad.

- 25 La sustancia del fármaco molida o micronizada puede mezclarse con ayudas de flujo como sílice coloidal o estearato de magnesio. El aglutinante puede hasta en un 10% mezclarse parcialmente con el fármaco en polvo y disolverse parcialmente en el fluido del aerosol. Los solventes (por ejemplo, acetona, etanol o una mezcla) pueden utilizarse en una unidad Granurex de solvencia evaluada. Un aglutinante alternativo tal como Klucel LF, hipromelosa puede utilizarse también. Se puede aplicar a los granulados esferonizados un

000040

recubrimiento sellador protector con Opadry Clear o Klucel LF en el propio Granurex o en recubridor de lecho fluidizado tal como se describe en el Ejemplo 6.B anterior.

7.D Granulados CR de HCl de propriverina (recubrimiento con 25% de TPR/10% de SR)

5 Tal como se describe en el Ejemplo 2.C, los granulados de propriverina recubiertos con solución amortiguadora del Ejemplo 7.B (900 g) se recubren en un recubridor de lecho fluidizado precalentado, GPCG 3 con un recubrimiento SR al 10% en peso que comprende etilcelulosa (Ethocel Primium 10 cps; 128,6 g) plastificado con trietilcitrate (14,3 g) y recubierto además con un recubrimiento TPR que comprende etilcelulosa (214,3 g), ftalato de hipromelosa (HP-55; 107,2 g) y TEC (trietilcitrate, 35,7 g) en una relación de 60/30/10
10 disuelto en 85/15 acetona/agua para un aumento de peso del 25% en peso del granulado recubierto. Una solución de recubrimiento comprensible de Klucel® LF (7,5% de sólido) se pulveriza sobre granulados recubiertos con TPR para un aumento de peso de aproximadamente el 2% en peso. Los granulados resultantes CR se secan en la unidad durante 5 min para quitar los solventes residuales.

15 7.E ODT CR de HCl de propriverina, 200 mg

Los microgránulos de dispersión rápida (57,2 partes) del Ejemplo 2.D, granulados CR (15,6 partes) del Ejemplo 6.C y granulados IR con enmascaramiento de sabor (12,8 partes) del Ejemplo 6.B se mezclan con una premezcla que comprende otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como sabor (1 parte), edulcorante (por ejemplo, sucralosa; 0,35 partes), crospovidona adicional (5 partes) y celulosa microcristalina (por
20 ejemplo, Avicel PH101; 10 partes) y se comprimen en comprimidos ODT CR de 200 mg que pesan aproximadamente 1250 mg utilizando una prensa para comprimidos de tamaño industrial equipada con un sistema de lubricación externa: el ODT resultante (dosis de 100 mg) que se produce de ese modo se desintegraría rápidamente en la cavidad bucal, creando
25 una suspensión suave y fácil de tragar que comprende cuentas recubiertas y proporciona un perfil de liberación de fármaco previsto, adecuado para un régimen de una dosis diaria.

000041

El entendido en la técnica reconocerá que los procedimientos y composiciones anteriores pueden modificarse adecuadamente para proporcionar la dosis apropiada del fármaco levemente básico.

000042

Se reivindica:

1. Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de liberación controlada, donde al menos una población de dichas partículas comprende:
 - (a) un núcleo que comprende un fármaco levemente básico o una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable;
 - (b) una capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el núcleo, que comprende una solución amortiguadora alcalina; y
 - (c) un recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la capa amortiguadora alcalina,
- 10 donde el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho fármaco levemente básico contiene al menos un nitrógeno y tiene una pKa de aproximadamente 5 a
- 15 aproximadamente 14, una solubilidad de al menos aproximadamente 200 g/mL en una solución acuosa a temperatura ambiente a aproximadamente pH 1,2 – 6,8 y una solubilidad menor de aproximadamente 10 mg/mL en una solución acuosa a temperatura ambiente a un pH superior a aproximadamente 6,8.
- 20 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho fármaco levemente básico se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, anticonvulsivos, anticolinérgicos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del
- 25 sistema nervioso central, agonistas de receptores de dopamina, antieméticos, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos, agonistas de opioides, antagonistas de opioides, fármacos antiepilépticos, antagonistas de histamina H₂, agentes antiasmáticos y relajantes de los músculos esqueléticos.

000043

La

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho fármaco
levemente básico se selecciona del grupo que consiste en derivados de la butirofenona que
contienen un resto de nitrógeno, fenilamino imidazolina, dihidroxifenil isopropilamino
etano, fenoxi butilamino propanol, fenoxi amino propano, aminoetil oxazolo azequina,
5 propiverina, una sal, solvato, polimorfo o éster de estos y mezclas farmacéuticamente
aceptables de estos.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además al
menos una capa selladora que comprende un polímero hidrófilo.
10
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, donde al menos una de las
capas selladoras separa el fármaco levemente básico y la capa amortiguadora alcalina.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un
15 recubrimiento compresible dispuesto sobre dicho recubrimiento de liberación controlada.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, donde dicho recubrimiento
compresible comprende un polímero que se selecciona del grupo que consiste en
hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(vinil acetato-vinilpirrolidona),
20 acetato de polivinilo y etilcelulosa.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho polímero
insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa,
butirato acetato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros neutros de ácido
25 metacrílico y metilmetacrilato y mezclas de estos.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el polímero insoluble
en agua comprende etilcelulosa.

006044

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento de liberación controlada comprende además un plastificante.
- 5 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde dicho plastificante se selecciona del grupo que consiste en triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, dietil ftalato, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, glicéridos monoacetilados, glicéridos diacetilados y mezclas de estos.
- 10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde dicho plastificante está libre de ftalatos.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, donde el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, 15 copolímeros de vinilpirrolidona y vinilacetato, etilcelulosa de baja viscosidad y una mezcla de hidroxipropilcelulosa/etilcelulosa.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha solución amortiguadora alcalina se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, 20 dihidrógenofosfato de monosodio, hidrógenofosfato de disodio, fosfato de trisodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, dihidrógenofosfato de monopotasio, hidrógenofosfato de dipotasio, fosfato de tripotasio, acetato de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato de magnesio, acetato de magnesio, silicato de calcio, complejos de metasilicato de magnesio y aluminio, carbonato de magnesio, óxido 25 de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de sodio y mezclas de estos.

000045

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde la proporción de dicha sustancia amortiguadora alcalina respecto de dicho fármaco levemente básico varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.
- 5 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho recubrimiento de liberación controlada comprende además un polímero soluble en agua.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde dicho polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en povidona, polietilenglicol,
10 hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde la relación de dicho polímero insoluble en agua con dicho polímero soluble en agua varía de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50.
- 15 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha capa de liberación controlada comprende además un polímero entérico.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, donde dicho polímero
20 entérico se selecciona del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, copolímeros sensibles al pH de ácido metacrílico y metilmetacrilato, goma laca y mezclas de estos.
- 25 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, donde la relación de dicho polímero insoluble en agua con dicho polímero entérico varía de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3.

000046

47

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un recubrimiento de tiempo de latencia exterior dispuesto sobre dicho recubrimiento de liberación controlada.
- 5 24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, donde el recubrimiento de tiempo de latencia exterior comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico en una relación de dicho polímero insoluble en agua con dicho polímero entérico que varía de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3.
- 10 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, donde dicho polímero insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros neutros de ácido metacrílico y metilmetacrilato y mezclas de estos y dicho polímero entérico se selecciona del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, 15 acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, copolímeros sensibles al pH de ácido metacrílico y metilmetacrilato, goma laca y mezclas de estos.
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, donde dicho polímero insoluble en agua es etilcelulosa y dicho polímero entérico es ftalato de 20 hidroxipropilmetilcelulosa.
27. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el núcleo comprende una cuenta inerte recubierta con una capa de fármaco que comprende el fármaco levemente básico.
- 25 28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, donde dicha cuenta inerte comprende azúcar, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina-manitol o dióxido de silicio.

000047

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho núcleo tiene un tamaño medio de partícula no mayor a aproximadamente 400 μm .
- 5 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, donde dicha capa de fármaco, comprende además un aglutinante polimérico.
- 10 31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, donde dicho aglutinante polimérico se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboxialquilcelulosa, óxido de polietileno, almidón y un polisacárido.
- 15 32. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, donde la relación de dicho fármaco con dicho aglutinante polimérico varía de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 100:0.
33. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha capa amortiguadora alcalina comprende además un aglutinante polimérico.
- 20 34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, donde dicho aglutinante polimérico se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboxialquilcelulosa, óxido de polietileno, almidón y un polisacárido.
- 25 35. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha composición comprende además gránulos de desintegración rápida que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante.

000048

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, donde:

dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

5 dicho sacárido y/o alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste en sucralosa, lactosa, sacarosa, maltosa, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos; y

la relación de dicho desintegrante con dicho sacárido y/o alcohol de azúcar varía de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 1:99.

10

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, donde dicho desintegrante y dicho alcohol de azúcar y/o sacárido están cada uno presentes en forma de micropartículas que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 µm o menos.

15 38. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, donde la relación de dichas partículas de liberación controlada con dichos gránulos que se desintegran rápidamente varía de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:2.

39. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1.

20 40. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 17.

41. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 20.

25

42. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 23.

006049

43. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 39, donde dicha forma de dosificación es una cápsula.

5 44. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 39, en forma de comprimido.

45. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 35, donde dicha forma de dosificación es un comprimido de desintegración oral.

10

46. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 45, donde dicho comprimido de desintegración oral se desintegra sustancialmente en el transcurso de aproximadamente 30 segundos después de entrar en contacto con la saliva en la cavidad bucal o con un fluido que simule la saliva.

15

47. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 39, que comprende además partículas de liberación inmediata que comprenden un núcleo que comprende el fármaco levemente básico.

20

48. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 47, donde la relación de dichas partículas de liberación inmediata con dichas partículas de liberación controlada varía de aproximadamente 0:100 a aproximadamente 50:50.

25

49. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 47, donde dichas partículas de liberación inmediata liberan al menos aproximadamente el 85% del fármaco que contienen dichas partículas de liberación inmediata en el transcurso de 15 minutos al evaluarse la disolución en un aparato USP 1 (cestas a 100 rpm) o 2 (paletas a 50 rpm) en 900 mL de HCl 0,1N a 37 °C.

000050

51

50. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 40, que comprende, además: partículas de liberación inmediata, donde cada partícula de liberación inmediata comprende un núcleo que comprende el fármaco levemente básico.

5

51. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 50, donde dichas partículas de liberación inmediata liberan al menos aproximadamente el 85% del fármaco que contienen dichas partículas de liberación inmediata en el transcurso de 15 minutos al evaluarse la disolución en un aparato USP 1 (cestas a 100 rpm) o 2 (paletas a 50 rpm) en 900 mL de HCl 0,1N a 37 °C.

10

52. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 50, donde la relación de dichas partículas de liberación inmediata con dichas partículas de liberación controlada varía de aproximadamente 0:100 a aproximadamente 50:50.

15

53. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 41, que comprende, además: partículas de liberación inmediata, donde cada partícula de liberación inmediata comprende un núcleo que comprende el fármaco levemente básico.

20

54. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 53, donde la relación de dichas partículas de liberación inmediata con las partículas de liberación controlada varía de aproximadamente 0:100 a aproximadamente 50:50.

25

55. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 53, donde dichas partículas de liberación inmediata liberan al menos aproximadamente el 85% del fármaco levemente básico que contienen en el transcurso de 15 minutos al evaluarse la disolución

000051

52

en un aparato USP 1 (cestas a 100 rpm) o 2 (paletas a 50 rpm) en 900 mL de HCl 0,1N a 37° C.

56. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 39, que comprende,
5 además:

una segunda población de partículas de liberación controlada, donde cada partícula de liberación controlada de la segunda población comprende:

- (a) un segundo núcleo que comprende el fármaco levemente básico;
- (b) una segunda capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el segundo núcleo,
10 que comprende una solución amortiguadora alcalina; y
- (c) un segundo recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la segunda capa amortiguadora alcalina, donde el segundo recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico.

15 57. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 40, que comprende, además:

una segunda población de partículas de liberación controlada, donde cada partícula de la segunda población comprende:

- (a) un segundo núcleo que comprende el fármaco levemente básico, una
20 segunda capa amortiguadora alcalina dispuesta sobre el segundo núcleo, que comprende una solución amortiguadora alcalina;
- (b) un segundo recubrimiento de liberación controlada dispuesto sobre la segunda capa amortiguadora alcalina, donde el segundo recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua y opcionalmente un polímero soluble
25 en agua o entérico.

58. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 57, donde los recubrimientos de liberación controlada de la primera y segunda población de partículas de

000052

liberación controlada comprenden cada uno un polímero insoluble en agua y un polímero entérico y donde las dos poblaciones de partículas de liberación controlada tienen diferentes tiempos de latencia.

5 59. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de liberación controlada, que comprende:

(a) preparar un núcleo que comprende un fármaco levemente básico;

(b) recubrir el núcleo que contiene el fármaco de la etapa (a) con una capa que comprende una solución amortiguadora alcalina; y

10 (c) recubrir el núcleo con solución amortiguadora alcalina en capas de la etapa (b) con una capa de liberación controlada que comprende un polímero insoluble en agua.

60. El método de la reivindicación 59, donde la etapa (a) comprende además la aplicación de una capa selladora que comprende un polímero hidrófilo.

15

61. El método de la reivindicación 59, donde dicha etapa (a) comprende disponer en capas una cuenta inerte con una solución que comprende dicho fármaco levemente básico y opcionalmente un aglutinante polimérico.

20 62. El método de la reivindicación 59, donde dicha capa de liberación controlada en dicha etapa (c) comprende además un polímero soluble en agua o un polímero entérico.

63. El método de la reivindicación 59, que comprende además recubrir dichas micropartículas con una segunda capa de liberación controlada que comprende un
25 polímero insoluble en agua y opcionalmente un polímero soluble en agua o un polímero entérico.

000053

64. El método de la reivindicación 59, que comprende, además:

(d) mezclar las partículas con gránulos de dispersión rápida que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante, formando así una mezcla de compresión; y

5 (e) comprimir dicha mezcla de compresión dentro de un comprimido de desintegración oral.

65. El método de la reivindicación 59, que comprende, además:

10 (d) mezclar las partículas con partículas de liberación inmediata, que comprenden un núcleo que comprende el fármaco levemente básico; y gránulos de dispersión rápida, que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante, formando así una mezcla de compresión; y

(e) comprimir dicha mezcla de compresión dentro de un comprimido de desintegración oral, donde dichas partículas de liberación inmediata y dichas partículas de liberación
15 controlada tienen diferentes velocidades de liberación.

66. El método de la reivindicación 59, que comprende, además:

20 (d) mezclar las partículas con partículas de liberación inmediata, que comprenden un núcleo que comprende el fármaco levemente básico; y gránulos de dispersión rápida, que comprenden un sacárido y/o alcohol de azúcar en combinación con un desintegrante, formando así una mezcla de compresión; y

(e) comprimir dicha mezcla de compresión dentro de un comprimido de desintegración oral, donde dicha capa de liberación controlada de la etapa (c) comprende además un polímero entérico, y donde dichas partículas de liberación inmediata y dichas partículas de
25 liberación controlada tienen diferentes tiempos de latencia.

67. Un método para preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende rellenar una cápsula con las micropartículas de la reivindicación 1.

000054

68. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición médica que comprende administrar a un paciente que lo necesita la composición de la reivindicación 1.

000055

56

RESUMEN

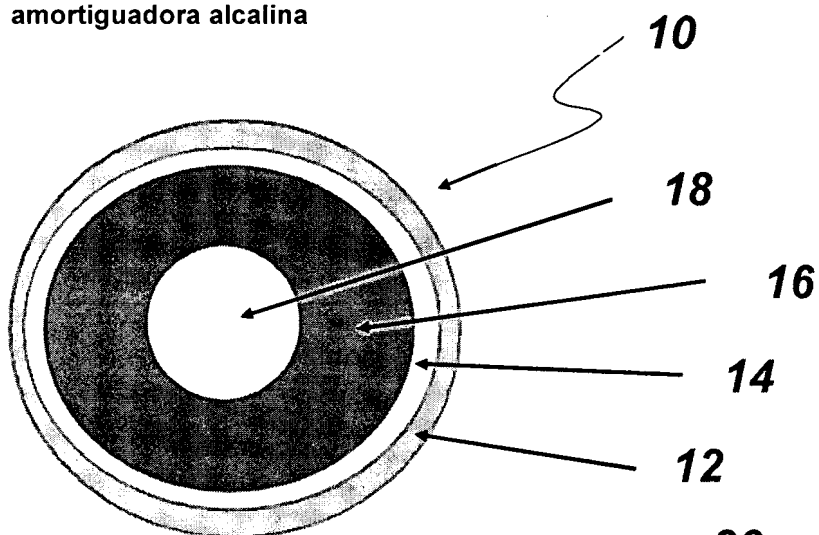
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para preparar dichas composiciones, que comprenden micropartículas que contienen un núcleo
5 de fármaco levemente básico, una capa amortiguadora alcalina y un recubrimiento de liberación controlada. La presente invención también se refiere a las formas de dosificación farmacéuticas, incluidos los comprimidos de desintegración oral, comprimidos convencionales y cápsulas y métodos para su preparación.

000056

5A

Esquema de cuentas con recubrimientos amortiguadores IR y SR o cuentas TPR

Cuenta IR con recubrimiento de solución amortiguadora alcalina



CUENTA SR O TPR

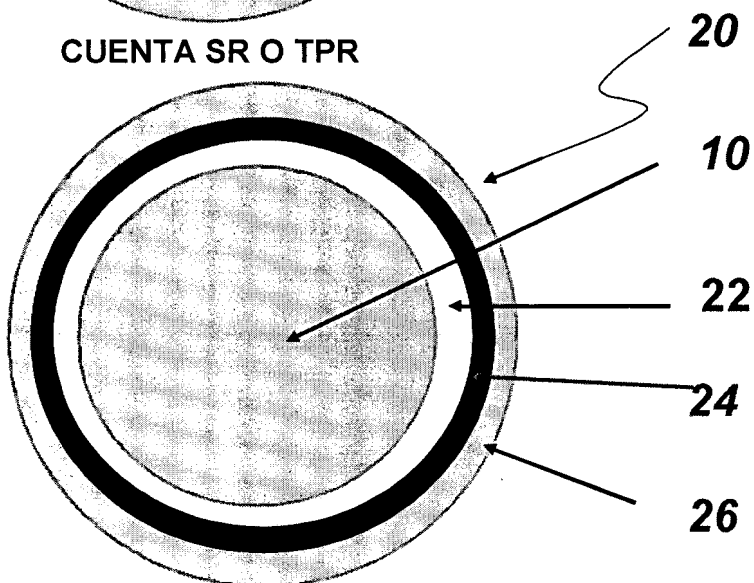


FIG. 1

000057

56

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0023069
		Bogotá D.C., Marzo 07 de 2013 - 16:37:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	544911010	07/03/2013	72.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00
=====				

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-127261- -00009-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-109406- -00000-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

000058

59

- / -



No. 13 - 0040119

Bogotá D.C., Abril 29 de 2013 - 15:44:16

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23071	07/03/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23073	07/03/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23074	07/03/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23098	07/03/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23099	07/03/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23105	07/03/2013		480.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23108	07/03/2013		480.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23109	07/03/2013		480.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23155	07/03/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23156	07/03/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23158	07/03/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23159	07/03/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23160	07/03/2013		530.000.00

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

30.000.00

1.740.000.00

\$1,740,000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N SETECIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Response

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-127261- -00009-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-109406- -00000-0000

Fecha: 2013-04-30 15:44:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

· Abril 29 de 2018-7:47:37 PM